

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

3 novembre 2020

Faisant suite à l'examen du 03/11/2020, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 03/11/2020.

CONCLUSIONS

PORTICO, bioprothèse valvulaire aortique implantée par voie transfémorale associée au système de pose et de chargement **FLEXNAV**

Demandeur : ABBOTT MEDICAL France SAS (France)

Fabricant : ST JUDE MEDICAL (Etats-Unis)

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

Indications retenues :	Patient avec sténose aortique native sévère symptomatique (surface valvulaire aortique indexée $< 0,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) : ▶ Contre-indiqué à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique. La contre-indication est caractérisée par un Euroscore logistique $\geq 20\%$ ou un score STS $\geq 10\%$. ▶ A haut risque. Le haut risque est caractérisé par un score STS compris entre 8 et 10% et un risque de mortalité irréversible opératoire (jusqu'à 30 jours post-opératoires) $> 15\%$. Il est rappelé la nécessité du respect de toutes les contre-indications figurant au marquage CE des dispositifs. Les patients ayant une espérance de vie inférieure à 1 an compte tenu de facteurs extracardiaques (comorbidités) ne sont pas éligibles à la technique (non-indication).
Service Attendu (SA) :	Suffisant.
Comparateur retenu :	PORTICO, bioprothèse valvulaire aortique, associée à son système de mise en place et son système de chargement PORTICO de précédente génération.
Amélioration du SA :	ASA V
Type d'inscription :	Nom de marque.
Durée d'inscription :	Jusqu'au 1 ^{er} mars 2025, date de fin de prise en charge de la bioprothèse PORTICO associée à son système de mise en place et de chargement PORTICO de précédente génération.

Données analysées :	Ont été retenues : ▶ Deux études non spécifiques au système faisant l'objet de la demande : • Une analyse rétrospective du registre italien RISPEVA. L'objectif était de comparer l'efficacité et la sécurité à un mois de suivi de 5 bioprothèses valvulaires aortiques de dernière génération implantées par voie transcathéter (méthode des scores de propension) implantées chez 1976 patients • Une étude rétrospective, monocentrique, comparative, non randomisée. L'objectif était de comparer les données cliniques et hémodynamiques à court terme des valves PORTICO et SAPIEN 3 implantées par voie transfémorale (méthode des scores de propension) implantées chez 177 patients ▶ Une étude spécifique au système faisant l'objet de la demande : la cohorte FLEXNAV de l'étude pivot PORTICO IDE. Cette cohorte de 100 patients décrit les données d'efficacité et de sécurité de la valve PORTICO associée au système de mise en place et de chargement FLEXNAV.
---------------------	--

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 est relative à la voie d'abord :

► Voie Transfémorale

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

► Voies Sous-clavière et Carotidienne

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

► Voie Aortique directe

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

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

Bilan préopératoire :

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

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

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

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

	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.
Etudes complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	Les conditions de renouvellement sont les mêmes que celles portant sur le système PORTICO de précédente génération (avis de la CNEDIMTS du 03/12/2019) à savoir qu'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 PORTICO IDE (toutes les cohortes). La Commission prendra également connaissance des données du registre France TAVI.
Population cible :	Dans les indications revendiquées, la population cible de la bioprothèse PORTICO implantée par voie transfémorale est au minimum de 11 160 patients par an en France. Depuis les cinq dernières années, le nombre d'implantations de bioprothèses valvulaires aortiques par voie transcathéter est en croissance constante (indications admises au remboursement ou non).

Avis 1 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

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

01.1. MODELES ET REFERENCES

Les références concernées par la demande sont les suivantes :

Référence de la valve PORTICO	Référence du système de mise en place PORTICO FLEXNAV	Référence du système de chargement PORTICO FLEXNAV
PRT-23	FNAV-DS-SM	FNAV-LS-SM
PRT-25		
PRT-27	FNAV-DS-LG	FNAV-LS-LG
PRT-29		

01.2. CONDITIONNEMENT

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

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

Les indications revendiquées par le fabricant sont :

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

- ▶ Contre-indiqué à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique. La contre-indication est caractérisée par un Euroscore logistique $\geq 20\%$ ou un score STS $\geq 10\%$.
- ▶ A haut risque chirurgical. Le haut risque chirurgical est caractérisé par un score STS compris entre 8 et 10% et un risque de mortalité irréversible opératoire (jusqu'à 30 jours post-opératoires) $> 15\%$.

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

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

01.4. COMPAREUR REVENDIQUE

Le comparateur revendiqué est : « système de valve PORTICO avec son système de mise en place et son système de chargement PORTICO ».

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

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

Le système de valve PORTICO avec son système de mise en place et son système de chargement PORTICO de précédente génération a été évalué par la Commission en 2019. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie sous nom de marque, fait suite à [l'arrêté du 19/02/2020](#) (Journal Officiel du 21/02/2020).

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

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

03.2. DESCRIPTION

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

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

Par rapport au système de précédente génération, seuls les systèmes de mise en place et de chargement ont été modifiés. La bioprothèse PORTICO reste quant à elle inchangée.

Les différences entre les systèmes de pose et de chargement de précédente génération et de génération actuelle sont reprises en suivant (à terme le système de mise en place et de chargement FLEXNAV est destiné à se substituer au système de mise en place et de chargement PORTICO) :

Élément	Système de mise en place PORTICO™	Système de mise en place FLEXNAV™
Ouverture du système	Boutons coulissants	Boutons d'ajustement macro
Déploiement de la valve	Levier de largage	Indicateur de déploiement
Couche stabilisatrice		Oui
Orifice de purge de la couche stabilisatrice		Oui
Gaine intégrée		Oui
Orifice de purge de la gaine intégrée		Oui
Molette d'ajustement micro		Oui
Revêtement hydrophile à différents emplacements		Oui
Repositionnement	Jusqu'à deux reprises, pour autant qu'elle n'ait pas été déployée à 80 %	Jusqu'à deux reprises, pour autant qu'elle n'ait pas été déployée à 100 %
Exigences concernant le diamètre minimum de vaisseau	≥ 6,0 mm et ≥ 6,5 mm (18F et 19F respectivement)	≥ 5,0 mm et ≥ 5,5 mm (14F et 15F respectivement)
Diamètre externe à l'extrémité distale	18 F et 19 F	14 F et 15 F (équivalent au diamètre de la gaine intégrée)

03.3. FONCTIONS ASSUREES

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

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

03.4. ACTE ASSOCIE

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 65, applicable du 12/10/2020 au 08/11/2020), les actes associés à la pose d'une bioprothèse valvulaire par voie transartérielle est référencé sous le chapitre « Actes thérapeutiques sur les valves cardiaques ».

DBLF001

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

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

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

04.1.1.1. DONNEES NON SPECIFIQUES

Les données non spécifiques fournies portent sur la bioprothèse PORTICO associée au système de mise en place et de chargement de précédente génération PORTICO. Parmi ces études, la publication de Regazzoli *et al.* 2020¹ (registre TAVI-SMALL) n'a pas été retenue. Il s'agissait en effet d'une étude observationnelle, rétrospective de faible niveau de preuve sans hypothèse formulée a priori, sans de calcul du nombre de sujets nécessaires et avec une mise en parallèle de résultats de patients ayant reçu plusieurs types de valves auto-expansibles sans comparaison des groupes de traitement possible. Les deux autres études ont été retenues et sont reprises en suivant :

Giordano *et al.* 2019² - Registre RISPEVA

L'étude de Giordano *et al.* est une analyse rétrospective du registre national italien RISPEVA. L'objectif était de comparer l'efficacité et la sécurité à un mois de suivi de 5 bioprothèses valvulaires aortiques de dernière génération implantées par voie transcathéter. Pour ce faire, la méthode des scores de propension a été utilisée en prenant en considération un total de 76 variables dans l'ajustement.

Un total de 1976 patients ayant bénéficié de la pose d'un TAVI a été inclus dans l'analyse (inclusion entre 2012 et 2018). Ces patients étaient issus de 7 centres considérés à haut volume (inclusion de plus de 50 patients). Les patients ont reçu : une valve ACURATE (11,8%), une valve COREVALVE EVOLUT (35,6%), une valve LOTUS (7,6%), une valve PORTICO (17,6%) ou une valve SAPIEN 3 (27,4%). Ils étaient considérés à risque chirurgical intermédiaire (10,1%), à haut risque (84,3%) ou ayant une contre-indication à la chirurgie (5,6%). Les caractéristiques :

- ▶ à l'inclusion (principalement en ce qui concerne l'âge, le genre, l'IMC, le diagnostic, le risque opératoire, la symptomatologie, la régurgitation aortique, la présence d'une aorte porcelaine, les tortuosités fémorales),
- ▶ et les données procédurales (principalement le type d'anesthésie, le guidage, l'accès fémoral, la taille de l'introducteur, l'utilisation de dispositifs de protection embolique, la prédilatation, le recours au pacing, le recours à la post-dilatation, le temps de fluoroscopie, la durée de la procédure),

étaient significativement différentes entre les différentes valves.

¹ Regazzoli D, Chiarito M, Cannata F, Pagnesi M, Miura M, Ziviello F, *et al.* Transcatheter self-expandable valve implantation for aortic stenosis in small aortic annuli: the TAVI-SMALL registry. JACC Cardiovasc Interv. 2020; 13(2):196-206.

² Giordano A, Corcione N, Ferraro P, Morello A, Conte S, Testa L, *et al.* Comparative one-month safety and effectiveness of five leading new-generation devices for transcatheter aortic valve implantation. Sci Rep. 2019; 9(1):17098.

Seuls les résultats comparant la valve PORTICO aux autres dispositifs sont repris en suivant après ajustement à 1 mois de suivi :

- Critère composite associant le taux de décès, les accidents vasculaires cérébraux, les infarctus du myocarde, les complications vasculaires majeures et l'insuffisance rénale :

PORTICO vs ACURATE	0,44 IC _{95%} [0,23 ; 0,85]
PORTICO vs COREVALVE EVOLUT	0,69 IC _{95%} [0,40 ; 1,19]
PORTICO vs LOTUS	0,65 IC _{95%} [0,26 ; 1,62]
PORTICO vs SAPIEN 3	0,37 IC _{95%} [0,09 ; 1,47]

- Complications vasculaires majeures :

PORTICO vs ACURATE	0,43 IC _{95%} [0,19 ; 0,96]
PORTICO vs COREVALVE EVOLUT	0,41 IC _{95%} [0,21 ; 0,80]
PORTICO vs LOTUS	0,60 IC _{95%} [0,12 ; 3,01]
PORTICO vs SAPIEN 3	0,26 IC _{95%} [0,05 ; 1,30]

- Insuffisance rénale :

PORTICO vs ACURATE	0,51 IC _{95%} [0,19 ; 1,37]
PORTICO vs COREVALVE EVOLUT	0,93 IC _{95%} [0,42 ; 2,05]
PORTICO vs LOTUS	0,74 IC _{95%} [0,20 ; 2,70]
PORTICO vs SAPIEN 3	2,63 IC _{95%} [0,57 ; 12,50]

- Implantation de stimulateur cardiaque :

PORTICO vs ACURATE	1,67 IC _{95%} [0,75 ; 3,70]
PORTICO vs COREVALVE EVOLUT	0,87 IC _{95%} [0,46 ; 1,62]
PORTICO vs LOTUS	0,57 IC _{95%} [0,24 ; 1,33]
PORTICO vs SAPIEN 3	2,13 IC _{95%} [0,54 ; 8,33]

- Régurgitation aortique de grade 2+ ou plus :

PORTICO vs ACURATE	0,60 IC _{95%} [0,28 ; 1,28]
PORTICO vs COREVALVE EVOLUT	1,30 IC _{95%} [0,55 ; 3,04]
PORTICO vs LOTUS	2,13 IC _{95%} [0,60 ; 7,56]
PORTICO vs SAPIEN 3	0,30 IC _{95%} [0,09 ; 0,97]

Il s'agit d'une étude de faible niveau de preuve comparant des dispositifs a posteriori selon une méthode faisant appel aux scores de propension. Aucun calcul du nombre de sujets nécessaires n'a été réalisé. Ce type d'étude ne remplace pas la réalisation d'une étude contrôlée randomisée puisque tous les facteurs confondants ne peuvent pas être pris en compte dans l'ajustement. Les nombres de patients par groupe de traitement réellement pris en compte dans l'ajustement n'étaient pas décrits. L'étude a été réalisée en pratique courante dans des indications plus larges que celles revendiquées. Par ailleurs, cette étude est à court terme et n'a pas impliqué tous les centres italiens implantant des TAVIs mais seulement ceux considérés comme ayant un haut volume. Cependant, l'expérience de l'opérateur qui peut influencer les résultats n'est pas rapportée. À noter enfin que les générations de valves et de mise en place ne sont pas toujours renseignées. Au total, il s'agit d'une étude intéressante à titre exploratoire mais ne permet pas de tirer de conclusions sur la supériorité d'un dispositif par rapport à l'autre.

Mas-Peiro et al. 2019³

³ Mas-Peiro S, Seppelt P, Weiler H, Mohr G, Papadopoulos N, Walther T, et al. A direct comparison of self-expandable Portico versus balloon-expandable Sapien 3 devices for transcatheter aortic valve replacement: a case-matched cohort study. J Invasive Cardiol. 2019; 31(7): E199-204.

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique (un centre en Allemagne), comparative, non randomisée. L'objectif était de comparer les données cliniques et hémodynamiques à court terme des valves PORTICO et SAPIEN 3 implantées par voie transfémorale. Pour ce faire, la méthode des scores de propension a été utilisée en prenant en considération un total de 6 variables dans l'ajustement.

Entre mars 2015 et septembre 2017, 400 patients ont bénéficié de la pose d'un TAVI. Après exclusion des patients ne correspondant pas aux critères d'inclusion (voie d'abord, type de valve notamment), 177 patients ont été pris en compte dans l'appariement.

Les patients inclus étaient âgés (plus de 81 ans en moyenne) et avaient un score STS de 3,9% en moyenne.

Les données cliniques et hémodynamiques à 30 jours sont reprises en suivant (les résultats des tests statistiques ne sont pas rapportés car ils n'ont qu'une valeur exploratoire) :

	PORTICO (n=104)	SAPIEN 3 (n=73)
Décès toutes causes	5,8%	4,1%
Accidents vasculaires cérébraux majeurs et mineurs	2,9%	4,1%
Saignements majeurs	3,8%	5,5%
Complications vasculaires	5,8%	5,5%
Implantation de stimulateur cardiaque	21,9%	17,5%
Gradient transaortique moyen	8 mmHg (SD NR)	10 mmHg (SD NR)
Fuites paravalvulaires de grade $\geq 2+$	8,2%	4,5%

Il s'agit d'une étude monocentrique rétrospective réalisée en pratique courante dans des indications plus larges que celles revendiquées. Seuls les résultats à court terme sont disponibles. À noter que les taux de décès à 30 jours sont plus importants que le score STS prédictif calculé à l'inclusion. Peu de variables sont prises en compte dans l'ajustement et cette étude ne peut se substituer à la réalisation d'une étude contrôlée randomisée. Par ailleurs, aucun calcul d'effectif réalisé a priori n'a été retrouvé. Au total, il s'agit d'une étude intéressante à titre exploratoire dont aucune conclusion ne peut être formulée.

04.1.1.2. DONNEES SPECIFIQUES

Les données non spécifiques retenues sont extrapolables à la bioprothèse faisant l'objet de la demande puisque la bioprothèse est restée inchangée entre les deux générations. En outre, les données de sécurité liées au nouveau système de pose sont disponibles au travers de l'étude PORTICO IDE cohorte FLEXNAV.

PORTICO IDE – cohorte FLEXNAV (protocole et rapport d'étude fournis)

L'étude PORTICO IDE a été analysée dans [l'avis de la CNEDiMTS du 3 décembre 2019](#). Pour rappel, il s'agissait d'une étude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée, en ouvert, de non-infériorité visant à comparer la valve PORTICO avec le système de pose et de chargement PORTICO à d'autres TAVIs.

Cette étude prévoyait également l'inclusion d'une cohorte additionnelle de patients bénéficiant de la pose de PORTICO avec le système de pose et de chargement faisant l'objet de la demande, FLEXNAV. Les critères d'inclusion et de non-inclusion étaient les mêmes que ceux de la cohorte principale. Le critère de jugement principal pour cette cohorte de patients était le taux de complications vasculaires majeures (selon la définition du VARC-2) à 30 jours de suivi. Le calcul du nombre de sujets nécessaires prévoyait un échantillon de 100 patients (taux attendu de 7% à 30 jours, borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de 13,9%).

A J30, le suivi était disponible pour 99/100 patients. Un patient n'avait pas réalisé sa visite mais il a affirmé n'avoir eu aucun événement indésirable. Les principales caractéristiques des patients à l'inclusion sont reprises en suivant :

	PORTICO FLEXNAV (n=100)
Age	85,17 ans $\pm$ 5,72
Genre féminin	60%
NYHA III/IV	65%
STS	5,02% $\pm$ 2,40
STS < 4%	42%
STS compris entre 4 et 7,9	46%
STS $\geq$ 8%	12%

Les données procédurales sont reprises en suivant :

	PORTICO FLEXNAV (n=100)
Succès de la procédure	97%
Décès associé à l'intervention	0%
Deux TAVIs implantés lors de la même procédure	3%
Conversion chirurgicale	0%

Les résultats portant sur le critère de jugement principal sont repris en suivant :

	PORTICO FLEXNAV (n=100)
Taux de complications vasculaires majeures	7% IC _{95%} [2,86 ; 13,89]
Liées au site d'accès vasculaire	6%
Liées à l'intervention	1%
Événements multiples (site d'accès et intervention)	0%

Les autres données de sécurité à 30 jours sont reprises en suivant :

	PORTICO FLEXNAV (n=100)
Décès toutes causes	0% IC _{95%} [0 ; 3,62]
Accident vasculaire cérébral invalidant	0% IC _{95%} [0 ; 3,62]
Accident vasculaire cérébral non invalidant	3% IC _{95%} [0,62 ; 8,52]
Saignement engageant le pronostic vital et nécessitant une transfusion	4% IC _{95%} [1,10 ; 9,93]
Saignements majeurs	7% IC _{95%} [2,86 ; 13,89]
Insuffisance rénale aiguë	1% IC _{95%} [0,03 ; 5,45]
Insuffisance rénale aiguë nécessitant une dialyse	0% IC _{95%} [0 ; 3,62]
Complications vasculaires mineures	10% IC _{95%} [4,9 ; 17,62]
Implantation de stimulateur cardiaque	13% IC _{95%} [7,11 ; 21,2]
Nouvelle implantation de stimulateur cardiaque	14,6% (13/89) IC _{95%} [8,01 ; 23,68]
Régurgitation aortique et fuite paravalvulaire	
0/1+	32,3% (30/93)
2+ à 2+/3+	61,3% (57/93)
3+ à 3+/4+	6,5% (6/93)
4+	0

Au total, il s'agit d'une analyse spécifique au système de mise en place et de chargement faisant l'objet de la demande. Elle est issue d'une analyse prévue au protocole de l'étude princeps PORTICO IDE. La borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% est la limite de la significativité par rapport aux hypothèses formulées a priori.

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.3.1. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Cf 04.1.1.1. Données non spécifiques et 04.1.1.2. Données spécifiques.

4.1.1.3.2. MATERIOVIGILANCE

Les données de matériovigilance rapportées pour la bioprothèse PORTICO (toutes références confondues) concernent la période avril 2019 – janvier 2020 (actualisation des données de matériovigilance de [l'avis de la CNEDiMTS du 03/12/2019](#) portant sur la génération précédente) :

- ▶ **Europe** → incidence de 3,61% dont les principaux événements sont : 34 blocs cardiaques, 18 migrations, 6 fuites paravalvulaires, 4 régurgitations valvulaires, 4 embolisations, 3 tamponnades ;
- ▶ **Monde (Australie)** → incidence de 1,42% dont les principaux événements sont : 2 blocs cardiaques, 2 migrations, 2 régurgitations valvulaires.

Au total, trois études ont été retenues dont une spécifique au système faisant l'objet de la demande (FLEXNAV). Les trois études retenues ont été réalisées dans des indications plus larges que celles revendiquées par le demandeur avec l'inclusion de patients à risque intermédiaire ou à bas risque. Le critère de jugement principal de l'étude spécifique à FLEXNAV portait sur le recensement des complications vasculaires majeures à 30 jours qui était comparé à un objectif de performance cliniquement documenté. Ce critère était à la limite de la significativité au regard des hypothèses formulées a priori. Les autres données de sécurité disponibles ne remettent pas en cause l'utilisation de ce nouveau système de pose et de chargement. Cependant, les données cliniques ne permettent pas de documenter l'utilisation préférentielle d'un système de pose et de chargement par rapport à l'autre (ancien système PORTICO versus nouveau système FLEXNAV).

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^{4,5,6}. Les bioprothèses valvulaires sont bien tolérées et ne favorisent pas la formation de thrombus mais leur longévité est inférieure à celle des prothèses mécaniques⁶.

Les bioprothèses sont implantées préférentiellement chez les sujets de plus de 65 ans et ceux chez qui un traitement anticoagulant est contre-indiqué^{4,5,6}.

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.

⁴ 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.

⁵ 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.

⁶ 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.

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

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

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

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

La Commission a trouvé un intérêt thérapeutique à la bioprothèse valvulaire aortique PORTICO implantée par voie transcathéter à l'aide du système de mise en place et de chargement FLEXNAV pour les patients contre-indiqués à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique ou à haut risque.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

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

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

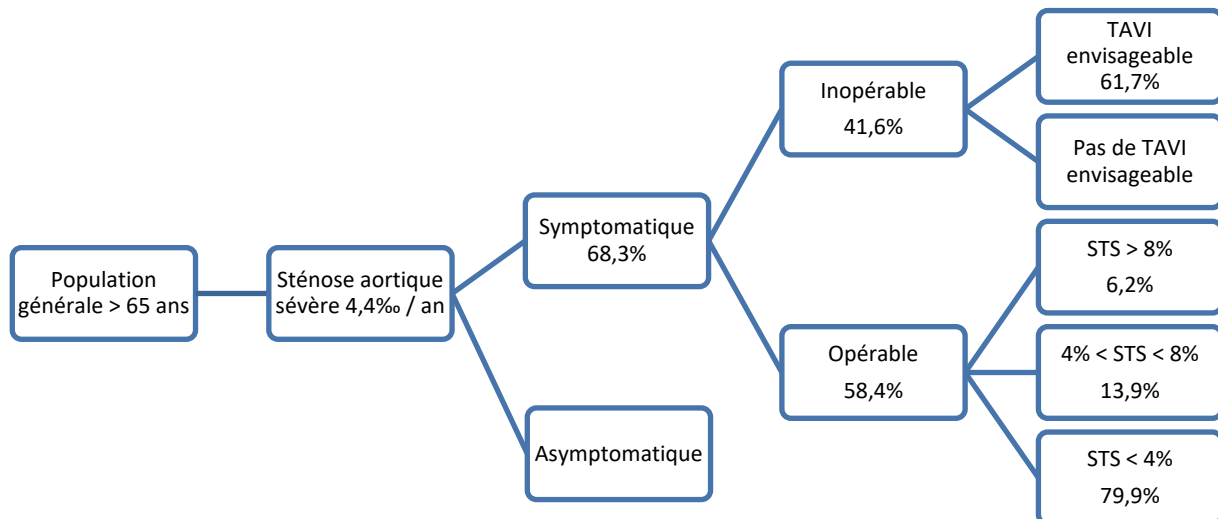
04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Le profil étiologique de la sténose valvulaire aortique s'est modifié au cours des dernières années. Les atteintes dégénératives sont actuellement les plus fréquentes alors que l'origine rhumatismale est en déclin. Le diagnostic de cette pathologie a souvent lieu au cours de la sixième décennie. Une 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 ans⁷.

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 transcathéter⁸. 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 :

⁷ 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.

⁸ Durko AP, Osnabrugge RL, Van Mieghem NM, Milojevic M, Mylotte D, Nkomo VT, et al. Annual number of candidates for transcatheter aortic valve implantation per country: current estimates and future projections. Eur Heart J. 2018;39(28):2635-2642.



04.2.3. IMPACT

La bioprothèse valvulaire aortique PORTICO associée à son système de mise en place et de chargement FLEXNAV 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 PORTICO associée à son système de mise en place et de chargement FLEXNAV 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'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu est suffisant pour l'inscription sur la Liste des Produits et Prestations prévues à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient les indications suivantes :

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

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

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

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

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

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Environnement technique :

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

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

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

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

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

Réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP)

L'indication du remplacement valvulaire aortique doit être évaluée lors d'une réunion de concertation multidisciplinaire (RCP) en prenant en compte les comorbidités, les scores dédiés et la balance 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 est relative à la voie d'abord :

► Voie Transfémorale

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

► Voie Sous-clavière et Carotidienne

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

► Voie Aortique directe

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

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

Bilan préopératoire :

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

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

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

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

Formation requise :

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

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

Volume d'activité :

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

Modalités de suivi du patient :

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

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPAREUR RETENU

Le système de mise en place et de chargement FLEXNAV est une évolution technologique incrémentale du **système de mise en place et de chargement de précédente génération PORTICO** qui est par conséquent **le compareur retenu**.

06.2. NIVEAU D'ASA

Les données disponibles sont de faible qualité méthodologique et ne mettent pas en évidence de supériorité du système de mise en place et de chargement FLEXNAV par rapport à celui de précédente génération PORTICO.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du Service Attendu (ASA V) par rapport à la bioprothèse PORTICO associée au système de mise en place et de chargement de précédente génération PORTICO.

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

Les conditions de renouvellement sont les mêmes que celles portant sur le système PORTICO de précédente génération ([avis de la CNEDiMTS du 03/12/2019](#)) à savoir qu'en sus de l'actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations et conformément au référentiel portant sur les bioprothèses valvulaires aortiques implantées par voie transcathéter (TAVI) adopté le 29 janvier 2019, devront être fournies lors du renouvellement d'inscription :

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

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

08 DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

Jusqu'au 1^{er} mars 2025, date de fin de prise en charge de la bioprothèse PORTICO associée à son système de mise en place et de chargement PORTICO de précédente génération.

09 POPULATION CIBLE

La méta-analyse de Durko *et al.*⁸ sur la prévalence de la sténose aortique a permis l'élaboration d'un modèle permettant d'évaluer le nombre de patients potentiellement éligibles au remplacement valvulaire aortique par voie transcutanée. Le modèle met en évidence que parmi les patients de plus de 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 PMSI⁹ 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

Ainsi, dans les indications retenues, la population cible de la bioprothèse PORTICO associée à son système de mise en place et de chargement FLEXNAV est au minimum de 11 160 patients par an en France. Depuis les cinq dernières années, le nombre d'implantations de bioprothèses valvulaires aortiques par voie transcathéter est en croissance constante (indications admises ou non au remboursement).

⁹ Programme de médicalisation des systèmes d'information