

**COMMISSION NATIONALE D'EVALUATION
DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTE**

AVIS DE LA CNEDiMTS

02 février 2021

*Faisant suite à l'examen du 19/01/2021, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 02/02/2021.***CONCLUSIONS****COREVALVE EVOLUT R avec système de pose EnVeo PRO, bioprothèses
valvulaires aortiques implantées par voie artérielle transcutanée**

Demandeur : Medtronic France SAS (France)

Fabricant : Medtronic Inc (Etats-Unis)

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

Indications retenues :	Patients âgés d'au moins 70 ans à bas risque (STS < 4%) ayant une sténose aortique native sévère symptomatique (SVAoi < 0,5 cm ² /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 COREVALVE EVOLUT R.
Service Attendu (SA) :	Suffisant.
Comparateur retenu :	Chirurgie de remplacement valvulaire aortique.
Amélioration du SA :	ASA III.
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	Jusqu'au 15 août 2025.

Données analysées :	Ont été retenues les données suivantes : ▶ Données non spécifiques : • Un rapport d'évaluation technologique de l'agence irlandaise HIQA portant sur la prise en charge du TAVI chez les patients à risque intermédiaire ou bas. • Une méta-analyse non spécifique visant à comparer le remplacement valvulaire aortique percutané versus 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 à 5 ans de suivi visant à comparer les résultats d'efficacité et de sécurité de la gamme COREVALVE à la chirurgie conventionnelle chez 280 patients tous venants âgés d'au moins 70 ans. ▶ Données spécifiques : une étude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée visant à évaluer la sécurité et l'efficacité de l'implantation par voie transcathéter des bioprothèses de la gamme COREVALVE chez des patients avec sténose aortique sévère, symptomatique ou non, à faible risque chirurgical pour le remplacement valvulaire aortique chirurgical. Le critère de jugement principal était un critère composite associant les décès toutes causes et les accidents vasculaires cérébraux invalidants jusqu'à 2 ans de suivi. Ce critère était testé en non-infériorité chez 850 patients ayant atteint le suivi à 1 an (analyse intermédiaire prévue au protocole).
---------------------	--

Éléments conditionnant le SA : - Spécifications techniques : - Modalités de prescription et d'utilisation :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant. 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. L'intervention peut avoir lieu dans une salle hybride pour un abord chirurgical et en salle de cathétérisme cardiaque pour un abord artériel transcutané. 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). 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 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)

Chaque centre implanteur doit disposer d'une seule « heart team » impliquant quatre intervenants : un cardiologue clinicien, un cardiologue interventionnel, un chirurgien cardiaque et un anesthésiste-réanimateur spécialisé en chirurgie cardiaque. Avant toute intervention, la réunion de concertation pluridisciplinaire impliquant la « heart team » doit se tenir pour discuter de toutes les alternatives thérapeutiques et du parcours de soins du patient. Cette réunion peut faire appel à d'autres spécialités autant que de besoin (gériatre, neurologue, spécialiste en imagerie cardiaque radiologique, échocardiographiste, chirurgien vasculaire...). Elle devrait avoir lieu de façon hebdomadaire ou *a minima* selon un rythme adapté au centre. Cette réunion doit toujours donner lieu à la rédaction d'un compte rendu annexé au dossier médical du patient, indicateur de la qualité des soins.

Composition des équipes :

L'intervention doit avoir lieu en présence d'au moins deux opérateurs dont un cardiologue interventionnel formé à la technique. En cas d'abord artériel par voie chirurgicale, transapical ou transaortique (voie non recommandée par la HAS et dont l'acte de pose est inexistant à la CCAM), un chirurgien cardiaque et un anesthésiste-réanimateur spécialisé en chirurgie cardiaque doivent être présents en salle. En cas d'abord artériel transcutané, l'anesthésiste-réanimateur spécialisé en chirurgie cardiaque doit être disponible et présent sur site.

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 :

- ▶ 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. Par ailleurs, chaque opérateur devrait au minimum pouvoir justifier d'un socle de connaissances commun avec la réalisation d'une formation indépendante théorique et pratique enseignée par des professionnels de santé qualifiés et bénéficier d'un compagnonnage initial. Volume d'activité : Au minimum, réalisation annuelle de : ▶ 100 actes d'implantation de bioprothèses valvulaires aortiques par voie artérielle transcutanée ou par voie transapicale (pour un centre ayant plus de 2 ans d'expérience dans cette activité) ; ▶ 200 actes de chirurgie valvulaires. Pour un centre nouvellement créé débutant son activité, les opérateurs doivent avoir été formés dans un centre à haut volume déjà autorisé. 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, si nécessaire.
Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription :	Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations et notamment les résultats les plus récents de l'étude EVOLUT LOW RISK. La Commission prendra également connaissance des données à long terme (10 ans) du registre France-TAVI.
Population cible :	Chaque année, de l'ordre de 18 000 nouveaux patients âgés de plus de 70 ans ayant un 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 notamment au regard de l'âge qui est limité à 70 ans pour les patients à bas risque.

Avis 1 définitif

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) : il s'agit d'une demande d'extension d'indication aux patients à bas risque.

01.1. MODELES ET REFERENCES

COREVALVE EVOLUT R

Les modèles de bioprothèse faisant l'objet de la demande sont repris dans le tableau suivant :

Références	Taille (mm)	Diamètre anneau aortique patient (mm)
EVOLUTR-23	23	18-20
EVOLUTR-26	26	20-23
EVOLUTR-29	29	23-26
EVOLUTR-34	34	26-30

Les modèles de système de chargement et de pose faisant l'objet de la demande sont repris dans le tableau suivant :

Taille de la bioprothèse (mm)	Références du système de chargement	Références du système de pose
23, 26, 29	L-ENVPRO-14	ENVPRO-14
34	L-ENVPRO-16	ENVPRO-16

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire, stérile. La stérilisation de la bioprothèse 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 âgés d'au moins 70 ans à faible risque (STS < 4%) ayant une sténose aortique native sévère symptomatique ($SVAO_i \leq 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) sur orifice tricuspide, sans indication chirurgicale valvulaire mitrale ou coronaire associée et avec une anatomie favorable à la voie transartérielle. »

01.4. COMPAREUR REVENDIQUE

Le comparateur revendiqué est la « chirurgie de remplacement valvulaire aortique ».

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Les bioprothèses valvulaires aortiques de la gamme COREVALVE sont actuellement prises en charge dans les indications suivantes :

► Patient contre-indiqué à la chirurgie avec :

- sténose aortique sévère symptomatique (surface valvulaire aortique indexée < $0,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$),
- sténose et/ou insuffisance aortique par dégénérescence d'une bioprothèse valvulaire aortique préalablement implantée.

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

- **Patient** avec sténose aortique sévère symptomatique (surface valvulaire aortique indexée < 0,5 cm²/m²) **à haut risque chirurgical**.

Le haut risque chirurgical 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%.

- **Patient** âgé d'au moins 75 ans (conformément aux indications de la notice CE) avec sténose aortique sévère symptomatique (surface valvulaire aortique indexée < 0,5 cm²/m²) **à risque intermédiaire**.

Le risque intermédiaire est caractérisé par un score STS compris entre 4 et 8 %, une légère fragilité (évaluée par l'échelle de Katz associée à l'évaluation de la déambulation ou échelle équivalente), une atteinte viscérale ne pouvant être améliorée suite à l'intervention et un possible obstacle à la procédure.

COREVALVE EVOLUT R a été évaluée pour la première fois par la Commission en 2015. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite aux arrêtés du 23/10/2015 (Journal officiel du 27/10/2015) et du 30/06/2017 (Journal officiel du 04/07/2017).

L'ajout de la référence de 34 mm fait suite à l'évaluation par la Commission en 2017. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté du 09/08/2017 (Journal officiel du 15/08/2017).

L'ajout du cathéter EnVeo PRO pour COREVALVE EVOLUT R fait suite à l'évaluation par la Commission en 2018. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté du 10/10/2018 (Journal officiel du 12/10/2018).

La dernière évaluation de COREVALVE EVOLUT R par la Commission date du [21/07/2020](#). Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté du 06/10/2020 (Journal officiel du 13/10/2020).

Le tableau suivant reprend les conclusions des avis rendus par la CNEDiMTS :

Nom de marque	Date des derniers avis de la Commission	ASA/ASR et comparateurs
COREVALVE EVOLUT R	22/09/2015 [lien]	Contre-indication (valve native et valve-in-valve) : ASR I / traitement médical Haut risque : ASR IV / chirurgie de remplacement valvulaire aortique
COREVALVE EVOLUT R 34 mm	18/04/2017 [lien]	Contre-indication (valve native et valve-in-valve) & haut risque : ASA V / COREVALVE EVOLUT R (23, 26 et 29 mm)
COREVALVE EVOLUT R	10/07/2018 [lien]	Haut risque et risque intermédiaire : ASA IV / chirurgie de remplacement valvulaire aortique
COREVALVE EVOLUT R (EnVeo PRO)	04/09/2018 [lien]	ASA V / COREVALVE EVOLUT R + EnVeo R
COREVALVE EVOLUT R	21/07/2020 [lien]	ASR V / autres bioprothèses valvulaire aortiques implantées par voie transcatheter.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III (DMI), notification par la BSI, British Standards Institution (n°2797), Pays-Bas.

03.2. DESCRIPTION

La bioprothèse COREVALVE EVOLUT R est une valve biologique en péricarde porcin montée sur une armature radio-opaque auto-expansible en Nitinol. Elle est composée de 3 feuillets fixés sur une jupe avec des sutures de polytétrafluoroéthylène. Elle est implantée par voie rétrograde transfémorale, sous-clavière ou par voie transaortique directe (marquage CE) et est disponible en 4 tailles (23, 26, 29 et 34 mm). Ce dispositif dispose d'un traitement anti-calcification par acide alpha-amino oléique. Elle est associée au cathéter de pose de génération EnVeo PRO et au système de chargement L-ENVPRO. Les cathéters de pose permettent le repositionnement et la recapture de la bioprothèse (3 recaptures/repositionnements possibles).

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. ACTES ASSOCIES

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 66.10, janvier 2021), l'acte associé à la pose d'une bioprothèse valvulaire par voie transartérielle est référencé sous le chapitre « Actes thérapeutiques sur les valves cardiaques ».

DBLF001

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

04 SERVICE 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

Les principaux avis de la Commission rendus sur la valve COREVALVE EVOLUT R sont repris en suivant :

Avis COREVALVE EVOLUT R (diamètres 23, 26 et 29 mm) du 22 septembre 2015 spécifique à l'inscription de la contre-indication à la chirurgie et du haut risque

Aucune donnée spécifique au système COREVALVE EVOLUT R traité par AOA (avec cathéter de pose ENVEO-R) n'était disponible.

L'argumentaire de la demande reposait sur des données spécifiques de la gamme COREVALVE mais de génération antérieure au système COREVALVE EVOLUT R, notamment :

- ▶ l'étude **US COREVALVE Extrême Risque** (patients contre-indiqués à la chirurgie), prospective multicentrique portant sur 489 patients implantés par voie iliofémorale, ainsi que le volet « **continued access protocol** » sur 1657 patients,
- ▶ l'étude **US COREVALVE Haut Risque** (patients à haut risque chirurgical), de non-infériorité, randomisée, multicentrique, ouverte, comparative portant sur 795 patients

randomisés (394 dans le groupe COREVALVE et 401 dans le groupe chirurgie), ainsi que le volet « **continued access protocol** » sur 1042 patients.

Les produits étudiés dans ces études étaient les valves COREVALVE (23, 26, 29 et 31 mm) et COREVALVE AOA (23 Evolut, 26, 29 et 31 mm).

La Commission ne remettait toutefois pas en cause l'extrapolation des données ayant conduit au renouvellement et à la modification des conditions d'inscription de COREVALVE EVOLUT AOA en faveur de COREVALVE EVOLUT R.

Avaient été également analysées les données :

- ▶ du registre national français **FRANCE 2** sur 4143 patients, dont 1413 patients implantés avec les systèmes COREVALVE ainsi que le sous-groupe prothèse artificielle valvulaire aortique préexistante (n=38),
- ▶ de l'étude observationnelle **ADVANCE** publiée par Linke *et al.* prospective, multicentrique portant sur 1015 patients avec sténose aortique sévère contre-indiqués à la chirurgie ou considérés à haut risque chirurgical.

La Commission avait subordonné le renouvellement d'inscription à :

- ▶ la transmission des données à long terme du registre FRANCE 2
- ▶ la transmission des résultats des différentes cohortes de l'étude US COREVALVE, y compris les volets « continued access protocol »

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

Avis COREVALVE EVOLUT R du 10 juillet 2018 spécifique à l'inscription du risque intermédiaire

Une étude spécifique aux générations COREVALVE AOA, COREVALVE EVOLUT AOA et COREVALVE EVOLUT R a été fournie. Il s'agit de l'étude SURTAVI comparant les valves de la gamme COREVALVE à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique conventionnelle. Le critère de jugement principal était un critère composite associant le taux de décès et d'accidents vasculaires cérébraux invalidants à 2 ans de suivi. Au total, 1746 patients avaient été randomisés, 879 dans le groupe COREVALVE et 867 dans le groupe chirurgie.

Les modalités de renouvellement d'inscription étaient identiques aux avis précédents avec la mention de la nécessité d'actualisation des données cliniques.

Avis COREVALVE EVOLUT R du 21 juillet 2020 relatif au renouvellement d'inscription

Ont été retenues :

- ▶ les données non spécifiques suivantes :
 - US COREVALVE Extrem Risk – étude observationnelle portant sur 506 patients à risque chirurgical extrême à 2 ans de suivi ;
 - US COREVALVE Extrem Risk Continued Access – étude observationnelle portant sur 1 658 patients à risque chirurgical extrême à 5 ans de suivi ;
 - US COREVALVE High Risk, étude contrôlée randomisée (COREVALVE vs chirurgie) portant sur 790 patients à haut risque à 5 ans de suivi ;
 - US COREVALVE High Risk Continued Access – étude observationnelle portant sur 1 119 patients à haut risque à 5 ans de suivi ;
 - FRANCE 2 – registre français exhaustif portant sur 4 153 patients à 5 ans de suivi ;
- ▶ les données spécifiques suivantes :
 - SURTAVI – étude contrôlée randomisée (gamme COREVALVE vs chirurgie) portant sur 1 660 patients à risque intermédiaire à 2 ans de suivi ;

- SOLVE-TAVI – étude contrôlée randomisée (COREVALVE EVOLUT R vs EDWARDS SAPIEN 3) portant sur 447 patients à 30 jours de suivi ;
- COREVALVE EVOLUT R US Study – étude observationnelle portant sur 297 patients implantés suivis à 1 an ;
- FORWARD – étude observationnelle portant sur 1 058 patients suivis 1 an.

Aucune demande d'étude post-inscription n'a été formulée. Le demande de renouvellement devra apporter des données actualisées et la Commission prendra connaissance des données à long terme du registre France-TAVI (10 ans).

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES NON SPECIFIQUES

Ont été fournis :

- ▶ Le rapport d'évaluation technologique élaboré par l'agence de santé irlandaise HIQA (Health Information and Quality Authority)¹. Les résultats de ce rapport sont décrits ci-après.
- ▶ La méta-analyse de Kolte *et al.*². Ses résultats sont repris en suivant.
- ▶ L'étude prospective, contrôlée, randomisée, multicentrique NOTION portant sur 280 patients^{3,4,5,6,7}. Seuls les résultats à au moins 5 ans de suivi ont été retenus et rapportés^{6,7} pour approcher la notion de durabilité des TAVIs.

Rapport d'évaluation technologique de l'HIQA¹

Ce rapport d'évaluation technologique a été réalisé en vue d'une recommandation de prise en charge des TAVIs chez des patients à bas risque ou à risque intermédiaire en Irlande. A cet effet, une recherche systématique des études contrôlées randomisées dans ces indications a été réalisée sur la période 2007 – 2019 et des registres nationaux prospectifs sur la période 2013 – 2019 dans les principales bases de données (Cochrane, Embase, Medline OVID, Medline Pub status ahead of prints) et sans restriction de langue. Au total, toutes les publications retenues sont issues de 6 études contrôlées randomisées et de 3 registres nationaux.

Les principales recommandations cliniques de cette agence sont reprises en suivant :

- ▶ Le TAVI devrait être proposé par le système de santé irlandais pour les patients âgés d'au moins 70 ans, ayant une sténose aortique sévère symptomatique et un bas risque ou un risque intermédiaire.
- ▶ Le niveau de preuve des études disponibles suggère que le TAVI n'est pas moins efficace que le remplacement valvulaire aortique en ce qui concerne les décès toutes causes et les décès d'origine cardiovasculaire. Le TAVI est associé à une durée de séjour hospitalier plus courte que la chirurgie conventionnelle, avec une procédure moins invasive et menant à un gain de santé supplémentaire avec une amélioration de la qualité de vie des patients à court terme.

¹ HIQA, « Health Technology Assessment of transcatheter aortic valve implantation (TAVI) in patients with severe symptomatic aortic stenosis at low and intermediate risk of surgical complications » 2019 [[lien](#), consulté le 04/01/2021].

² 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.

³ Thyregod H, Steinbrüchel D, Ihlemann N, Nissen H, Kjeldsen B, Petursson P, *et al.* Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic valve stenosis: 1-year results from the all-comers NOTION randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(20):2184-2194.

⁴ Sondergaard L, Steinbrüchel D, Ihlemann N, Nissen H, Kjeldsen B, Petursson P, *et al.* Two-year outcomes in patients with severe aortic valve stenosis randomized to transcatheter versus surgical aortic valve replacement: the all-comers Nordic aortic valve intervention randomizes clinical trial. *Circ Cardiovasc Interv.* 2016;9(6):e003665.

⁵ Thyregod H, Steinbrüchel D, Ihlemann N, Ngo T, Nissen H, Kjeldsen B, *et al.* No clinical effect of prosthesis-patient mismatch after transcatheter versus surgical aortic valve replacement in intermediate and low risk patients with severe aortic valve stenosis at mid-term follow-up: an analysis from the NOTION trial. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016;50(4):721-728.

⁶ Thyregod H, Ihlemann, Jorgensen T, Nissen H, Kjeldsen B, 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.* 2019;139(24):2714-2723.

⁷ Sondergaard L, Ihlemann N, Capodanno D, Jorgensen T, Nissen H, Kjeldsen B, *et al.* Durability of transcatheter and surgical bioprosthetic aortic valves in patients at lower surgical risk. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(5):546-553.

Méta-analyse de Kolte et al.²

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)⁸ 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.

Étude NOTION à au moins 5 ans de suivi^{6,7}

Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique (3 centres dont 2 au Danemark et 1 en Suède) contrôlée, randomisée visant à comparer une valve COREVALVE de précédente génération (inclusion des patients 2009 et 2013) à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique conventionnelle chez des patients tous venants âgés d'au moins 70 ans.

Les principales caractéristiques des patients à l'inclusion étaient les suivantes :

Caractéristiques	COREVALVE (n=145)	Chirurgie (n=135)
Age	79,2 ans ± 4,9	79 ans ± 4,7
Genre masculin	78/145 (53,8%)	71/135 (52,6%)
NYHA III/IV	70/144 (48,6%)	61/134 (45,5%)
Score STS	2,9% ± 1,6	3,1% ± 1,7
Euroscore logistique I	8,4% ± 4	8,9% ± 5,5

Les principaux résultats à 5 ans de suivi sont repris dans le tableau suivant :

⁸ Les résultats des études NOTION et EVOLUT Low Risk ont été prises en compte par ailleurs de façon indépendante.

	COREVALVE (n=145)	Chirurgie (n=135)
Décès toutes causes, AVC ou infarctus du myocarde*	55 (38%)	49 (36,3%)
Décès toutes causes*	40 (27,6%)	39 (28,9%)
Décès d'origine cardiovasculaire	30 (20,8%)	31 (23%)
AVC	13 (9%)	10 (7,4%)
Accident ischémique transitoire	9 (6,2%)	5 (3,7%)
Infarctus du myocarde	11 (7,7%)	10 (7,4%)
Fibrillation atriale	34 (23,4%)	82 (60,8%)
Nouveau stimulateur cardiaque	58 (41,7%)	10 (7,8%)
Réintervention sur la valve aortique	3 (2,1%)	1 (0,7%)
Endocardite	9 (6,2%)	6 (4,4%)
Régurgitation aortique totale	n=85	n=84
Grade 0/1	38,8%	77,4%
Grade 2	52,9%	22,6%
Grade 3	8,2%	0
Grade 4	0	0

* estimation selon la méthode de Kaplan-Meier

En ce qui concerne l'évaluation des paramètres échocardiographiques et la durabilité des valves à 6 ans de suivi (analyse post-hoc non prévue au protocole), les résultats sont repris en suivant :

	COREVALVE (n=139)	Chirurgie (n=135)
Gradient transvalvulaire moyen	9,9 mmHg ± NR (n=47)	14,7 mmHg ± NR (n=48)
Surface valvulaire aortique effective	1,5 cm ² ± NR (n=38)	1,2 cm ² ± NR (n=41)
Incidence cumulée de détérioration structurelle de la valve*	1,4% ± NR (n=45)	12,4% ± NR (n=40)
Échec de la valve prothétique (BVF)**	7,5% ± NR (n=45)	6,7% ± NR (n=45)

* définition de la détérioration structurelle de la valve : gradient ≥ 20 mmHg et une augmentation d'au moins 10 mmHg 3 mois après la procédure initiale

** définition de l'échec de la valve prothétique : décès lié à la valve, réintervention sur la valve aortique, détérioration hémodynamique sévère

NOTION est une étude réalisée sur les patients tous venants et portant sur des générations précédentes de la valve COREVALVE qui ne sont plus commercialement disponibles. Cette étude permet d'approcher la notion de durabilité des valves percutanées et des valves chirurgicales selon des définitions harmonisées. Néanmoins, ces résultats sont à lire avec précaution au regard du nombre important de données manquantes.

04.1.1.3. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

Ont été fournis et retenus les résultats de l'étude pivot EVOLUT Low Risk, prospective, contrôlée, randomisée, multicentrique. Elle est disponible sous la forme de deux publications :

- ▶ Les résultats cliniques inhérents à l'évaluation des critères de jugement principaux et secondaires sur une cohorte de 1 468 patients⁹ (voir résumé tabulé en annexe I).
- ▶ Les résultats d'une sous-étude d'EVOLUT Low Risk portant sur 503 patients et visant à caractériser la fréquence et l'importance de l'épaississement hypo-atténué des feuillets valvulaires et du mouvement réduit des feuillets¹⁰.

La publication de l'étude EVOLUT Low Risk est fournie. Dans les annexes de cette publication est retrouvé le protocole de l'étude. Les résultats de l'étude Bayésienne sur un horizon de 24 mois sont fournis. Il s'agit d'une étude contrôlée, randomisée (1:1), prospective, multicentrique visant à comparer la gamme COREVALVE *versus* la chirurgie de remplacement valvulaire aortique conventionnelle chez des patients avec sténose aortique sévère symptomatique ou non à bas risque (risque de mortalité opératoire < 3% dans les 30 jours suivant l'intervention).

⁹ Popma J, Deeb G, Yakubov S, 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.

¹⁰ Blanke P, Leipsic J, Popma J, Yakubov S, Deeb G, Gada H, *et al.* Bioprosthetic aortic valve leaflet thickening in the Evolut Low risk sub-study. J Am Coll Cardiol. 2020 ;75(19) :2430-2442.

L'objectif de l'étude était de montrer la non-infériorité de la gamme COREVALVE *versus* la chirurgie sur un critère composite associant la mortalité toutes causes et les accidents vasculaires cérébraux invalidants à 2 ans de suivi (perte d'efficacité consentie = 6% en valeur absolue). Cette étude avait la puissance pour également tester en méthode séquentielle hiérarchique plusieurs critères de jugement secondaires, à la fois en non-infériorité mais également en supériorité. Le calcul du nombre de sujets nécessaire a été réalisé et visait à inclure 1200 patients. L'analyse statistique reposait sur une méthode Bayésienne.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient les suivantes :

	COREVALVE (n=734)	Chirurgie (n=734)
Age	74 ans $\pm$ 5,9	73,8 ans $\pm$ 6
Genre féminin	266 (36,2%)	246 (33,5%)
Classification NYHA		
I	77 (10,5%)	73 (9,9%)
II	476 (64,9%)	456 (62,1%)
III	180 (24,5%)	202 (27,5%)
IV	1 (0,1%)	3 (0,4%)
Score STS	1,9% $\pm$ 0,7	1,9% $\pm$ 0,7
Diabète	228 (31,1%)	224 (30,5%)
Créatinine sérique > 2 mg/dL	3 (0,4%)	1 (0,1%)
Dialyse	0	1 (0,1%)
Hypertension	622/733 (84,9%)	608/733 (82,9%)
Artériopathie périphérique	55/727 (7,6%)	62/733 (8,5%)
Pathologie cérébrovasculaire	74 (10,1%)	84 (11,4%)
BPCO	106/703 (15,1%)	121/703 (17,2%)
Facteur de risque cardiaque		
Score SYNTAX	1,9 $\pm$ 3,7	2,1 $\pm$ 3,8
Antécédent de pontage aorto-coronarien	18 (2,5%)	17 (2,3%)
Antécédent de revascularisation coronarienne percutanée	102 (13,9%)	93 (12,7%)
Stimulateur cardiaque ou défibrillateur préexistant	25 (3,4%)	28 (3,8%)
Antécédent d'infarctus du myocarde	49 (6,7%)	39 (5,3%)
Antécédent de FA ou flutter	113/731 (15,5%)	109/734 (14,9%)
Gradient aortique	47,2 mmHg $\pm$ 12,3	46,7 mmHg $\pm$ 12,2
Surface valvulaire aortique	0,8 cm ² $\pm$ 0,2	0,8 cm ² $\pm$ 0,2
Fraction d'éjection ventriculaire gauche	61,7% $\pm$ 7,9	61,9% $\pm$ 7,7
Qualité de vie (questionnaire KCCQ)	68,7 $\pm$ 21,8 (n=722)	69,3 $\pm$ 20,7 (n=674)

En ce qui concerne les données procédurales, les diamètres de valve implantée étaient les suivants :

- ▶ Groupe COREVALVE : 1,2% de Ø 23 mm, 19,6% de Ø 26 mm, 42,7% de Ø 29 mm, 3,6% de Ø 31 mm et 32,9% de Ø 34 mm.
- ▶ Groupe Chirurgie : 3,6% de Ø 19 mm, 18,4% de Ø 21 mm, 31,3% de Ø 23mm, 28% de Ø 25 mm, 7,3% Ø 27 mm, de 0,4% de Ø 29mm et 11,1% de Ø autres.

Dans le groupe COREVALVE, 3,6% des patients ont eu une valve COREVALVE, 74,1% une valve COREVALVE EVOLUT R et 22,3% une valve COREVALVE EVOLUT PRO. Dans le groupe chirurgie, 26,3% de la cohorte a bénéficié d'une procédure chirurgicale concomitante.

Une analyse intermédiaire du critère de jugement principal lorsque 850 patients avaient atteint le suivi à 1 an était prévue au protocole. Les résultats sont repris en suivant :

	COREVALVE	Chirurgie
	n=706	n=649
Critère composite associant les décès toutes causes et les AVC invalidants sur la population per protocole	5,4% IC _{Créd.95%} [3,4 ; 8,2]	6,8% IC _{Créd.95%} [4,6 ; 9,9]
	Différence -1,4% IC _{Créd.95%} [-5,1% ; 2,1] Probabilité postérieure de non-infériorité > 0,999 (seuil postérieur de non-infériorité fixé à 0,972) Probabilité postérieure de supériorité NS	
	n=734	n=734
Critère composite associant les décès toutes causes et les AVC invalidants sur la population ITT	5,0% IC _{Créd.95%} [3,2 ; 7,6]	6,6% IC _{Créd.95%} [4,4 ; 9,4]
	Différence -1,5% IC _{Créd.95%} [-4,9 ; 1,8] Probabilité postérieure de non-infériorité > 0,999 (seuil postérieur de non-infériorité fixé à 0,972) Probabilité postérieure de supériorité NS	

Des analyses de sensibilité (prise en compte des patients perdus de vue) ont également été réalisées et n'ont pas remis en cause ces résultats. Le switch en supériorité prévu au protocole n'a pas permis de démontrer que la gamme COREVALVE était supérieure à la chirurgie sur le critère de jugement principal.

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

	Cohorte (voir annexe)	COREVALVE	Chir.	Diff. [COREV. – Chir.] IC _{Créd.95%}	Proba post	Seuil	Résultat
NON-INFÉRIORITÉ							
Gradient moy. 1 an, mmHg	Implantée	8,6 ± 3,7 (n=409)	11,2 ± 4,9 (n=339)	-2,6 [-3,1 ; -2,1]	>0,999	95%	☑
SVAo eff. 1 an, cm ²	Implantée	2,3 ± 0,7 (n=341)	2 ± 0,6 (n=293)	0,3 [0,2 ; 0,4]	>0,999	95%	☑
NYHA (basal – 1 an)	Traitée	0,9 ± 0,7 (n=428)	1 ± 0,7 (n=342)	-0,1 [-0,2 ; 0]	>0,999	95%	☑
KCCQ (1 an – basal)	Traitée	22,2 ± 20,3 (n=428)	20,9 ± 21 (n=347)	1,3 [-1,2 ; 3,8]	>0,999	95%	☑
SUPÉRIORITÉ							
Gradient moy. 1 an, mmHg	Implantée	8,6 ± 3,7 (n=409)	11,2 ± 4,9 (n=339)	-2,6 [-3,2 ; -2,0]	>0,999	97,5%	☑
SVAo eff. 1 an, cm ²	Implantée	2,3 ± 0,7 (n=341)	2 ± 0,6 (n=293)	0,3 [0,2 ; 0,4]	>0,999	97,5%	☑
KCCQ (J30 – basal)	Traitée	20 ± 21,1 (n=713)	9,1 ± 22,3 (n=636)	10,9 [8,6 ; 13,2]	>0,999	97,5%	☑

Les résultats liés à l'analyse du questionnaire KCCQ rendent compte d'une amélioration de l'état clinique des patients plus rapide avec la gamme COREVALVE à J30 avec des résultats non significativement différents à 12 mois. Les résultats liés à l'amélioration de la qualité de vie selon le questionnaire générique EQ-5D ne sont pas rapportés.

Les autres résultats de sécurité sont les suivants :

	COREVALVE	Chir.	Diff. [COREV. – Chir.] ICréd. _{.95%}	COREVALVE	Chir.	Diff. [COREV. – Chir.] ICréd. _{.95%}
	J30			1 an		
POPULATION EN ITT						
Décès toutes causes	0,5%	0,8%	-0,3% [-1,2 ; 0,6]	2,4%	2,9%	-0,5% [-2,4 ; 1,3]
Décès cardiovas.	0,5%	0,6%	-0,1% [-1,0 ; 0,7]	1,7%	2,6%	-0,9% [-2,6 ; 0,7]
Tout AVC	2,1%	1,9%	0,2% [-1,2 ; 1,7]	4%	4,2%	-0,2% [-2,4 ; 2]
Invalidant	0,4%	0,9%	-0,5% [-1,5 ; 0,3]	0,8%	2,1%	-1,3% [-2,7 ; -0]
Non inv.	1,9%	1,1	0,8% [-0,4 ; 2,1]	3,3%	2,4%	0,9% [-1 ; 2,7]
AIT	0,5%	0,2%	0,3 [-0,4 ; 1,0]	1,6%	1,9%	-0,3% [-1,8 ; 1,2]
IDM	0,9%	0,6%	0,3% [-0,7 ; 1,2]	1,7%	1,6%	0,1% [-1,4 ; 1,5]
Endocardite	0,1%	0,2%	-0,1% [-0,7 ; 0,3]	0,2%	0,4%	-0,1% [-0,8 ; 0,5]
Thrombose	0,1%	0,1%	0 [-0,4 ; 0,4]	0,3%	0,3%	-0% [-0,8 ; 0,7]
Réinterv. sur la valve aortique	0,2%	0,4%	-0,1% [-0,8 ; 0,5]	0,7%	0,6%	0,1 [-0,9 ; 1]
Hospi. pour ins. card.	0,9%	1,1%	-0,2% [-1,2 ; 0,9]	3,6%	6,7%	-3,1% [-5,6 ; -0,6]
POPULATION TRAITEE						
Critère composite à J30*	5,3%	10,7%	-5,4% [-8,3 ; -2,6]	NA	NA	NA
Saign. eng. le pron. vital ou inv.	2,4%	7,5%	-5,1% [-7,5 ; -2,9]	3,2%	8,9%	-5,7% [-8,4 ; -3,1]
Compl. vasc. maj.	3,8%	3,2%	0,6% [-1,4 ; 2,5]	3,8%	3,5%	0,3% [-1,7 ; 2,3]
Ins. rénale aiguë 2/3	0,9%	2,8%	-1,8% [-3,4 ; -0,5]	0,9%	2,8%	-1,8% [-3,4 ; -0,5]
FA	7,7%	35,4%	-27,7% [-31,8 ; -23,6]	9,8%	38,3%	-28,5% [-32,8 ; -24,1]
Stim. cardiaque	17,4%	6,1%	11,3% [8 ; 14,7]	19,4%	6,7%	12,6% [9,2 ; 16,2]
Obstruction coronaire	0,9%	0,4%	0,5% [-0,3 ; 1,4]	0,9%	0,4%	0,5% [-0,3 ; 1,4]

* Associant les décès, AVC invalidants, saignements engageant le pronostic vital, complications vasculaires majeures, les saignements engageant le pronostic vital ou l'insuffisance rénale aiguë.

Les autres résultats d'efficacité sont repris ci-dessous :

	COREVALVE	Chir.	Diff. [COREV. - Chir.] ICréd. _{.95%}
	1 an		
Qualité de vie (questionnaire KCCQ)	90,3 ± 12,7 (n=429)	90,8 ± 12,4 (n=349)	ICréd.95% pour la différence depuis l'inclusion [-1,6 ; 4,3]
SVAo	2,3 cm² ± 0,7 (n=341)	2,0 cm² ± 0,6 (n=293)	[0,2 ; 0,4]
Gradient transvalvulaire moyen	8,6 mmHg ± 3,7 (n=409)	11,2 mmHg ± 4,9 (n=339)	[-3,2 ; -2,0]
Mismatch patient-prothèse sévère	1,8% (n=341)	8,2% (n=N293R)	-
Fuites totales	n=415	n=340	
0	157 (37,8%)	243 (71,5%)	[-39,7 ; -26,4]
1	102 (24,5%)	66 (19,4%)	[-0,8 ; 10,9]
2	138 (33,3%)	26 (7,6%)	[20,0 ; 30,6]
3	17 (4,1%)	5 (1,5%)	[0,2 ; 5,0]
4	1 (0,2%)	0	[-0,7 ; 1,1]
Fuites paravalvulaires	n=407	n=326	
0	168 (41,3%)	299 (91,7%)	[-55,2 ; 43,8]
1	86 (21,1%)	17 (5,2%)	[11,1 ; 20,4]
2	138 (33,9%)	8 (2,5%)	[26,2 ; 35,9]
3	14 (3,4%)	2 (0,6%)	[0,7 ; 4,9]
4	1 (0,2%)	0	[-0,8 ; 1,1]
Fuites transvalvulaires	n=405	n=327	
0	378 (93,3%)	263 (80,4%)	[8,0 ; 18,0]
1	20 (4,9%)	48 (14,7%)	[-14,1 ; -5,4]
2	7 (1,7%)	16 (4,9%)	[-6,0 ; -0,6]
3	0	0	[-0,9 ; 0,7]
4	0	0	[-0,9 ; 0,7]
Classification NYHA	n=428	n=342	
I	336 (78,5%)	279 (81,6%)	-
II	84 (19,6%)	59 (17,3%)	-
III	7 (1,6%)	4 (1,2%)	-
IV	1 (0,2%)	0	-

Les principaux résultats descriptifs de la sous-étude sur l'épaississement des feuillets et la réduction de leur mobilité sont repris dans le résumé tabulé de l'annexe I.

EVOLUT LOW RISK est une étude contrôlée, randomisée, de grande ampleur avec une méthodologie permettant de tester plusieurs critères avec suffisamment de puissance. L'étude porte sur des indications plus larges que celles revendiquées, notamment en ayant inclus des patients asymptomatiques. Les critères de jugement sont définis avec précision. L'étude a porté sur plusieurs générations de valve COREVALVE avec 74,1% de génération EVOLUT R et 22,3% de génération EVOLUT PRO. De plus nombreux retraits de consentement ont été relevés dans le groupe chirurgie et plus de 26% des patients de ce groupe de traitement ont bénéficié d'une chirurgie cardiaque combinée. Au total, la non-infériorité du TAVI avec une valve auto-expansible de la gamme COREVALVE est montrée par rapport à la chirurgie sur un critère composite associant la mortalité toutes causes et les accidents vasculaires cérébraux invalidants à 2 ans de suivi selon une méthode probabiliste. Le switch en supériorité n'a pas permis de conclure sur le bénéfice du TAVI sur ce critère. Il est également mis en évidence une amélioration de l'état clinique des patients plus rapide suite à la réalisation d'un TAVI (selon le score global KCCQ). Les résultats analysant la qualité de vie selon l'échelle générique EQ-5D ne sont néanmoins pas fournis. Par ailleurs, à plus long terme, l'état clinique des patients entre les deux groupes de traitement s'équilibre. En ce qui concerne les performances hémodynamiques, la surface valvulaire aortique est plus grande dans le groupe COREVALVE et le gradient plus faible. Cette observation est néanmoins à modérer au regard des diamètres de valve implantée qui sont significativement différents entre les deux groupes de traitement et sur les tests statistiques qui ne sont pas réalisés sur la population en ITT. L'implantation d'une valve de la gamme COREVALVE s'accompagne d'une diminution significative de la fibrillation auriculaire jusqu'à 1 an de suivi par rapport à la chirurgie. Cependant, ces résultats doivent être contrebalancés au regard :

- ▶ *du manque de données sur la durabilité des valves transcathéter,*
- ▶ *du nombre de fuites paravalvulaires ou totale de grade $\geq 2+$ qui est significativement plus élevé dans le groupe COREVALVE avec une incertitude sur les conséquences de cet événement à long terme,*
- ▶ *du nombre plus important de stimulateurs cardiaques implantés consécutivement à la pose d'une valve de la gamme COREVALVE.*

04.1.1.4. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.4.1. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Cf 04.1.1.2. Données non spécifiques et 04.1.1.3. Données spécifiques.

4.1.1.4.2. MATÉRIOVIGILANCE

Les données de matériovigilance rapportées à la fois au niveau français, européen et mondial pour :

- ▶ La bioprothèse COREVALVE EVOLUT R (toutes références confondues) concernent la période de 2015 à juin 2020 :
 - France : incidence : 0,046%. La nature des principaux événements recensés est reprise en suivant : 5 décès (dont 2 liés à la procédure ou au dispositif médical).
 - Europe (avec la France) : incidence : 0,11%. La nature des principaux événements recensés est reprise en suivant : 64 décès (dont 38 liés à la procédure ou au dispositif médical), 12 migrations de la valve, 8 régurgitations aortiques sévères, 7 hypotensions.
 - Monde : incidence : 2,18%. La nature des principaux événements recensés est reprise en suivant : 1 297 troubles de la conduction avec implantation de stimulateur cardiaque, 616 migrations de la valve, 270 décès (dont 132 liés à la procédure ou au dispositif), 231 fuites paravalvulaires sévères, 162 accidents vasculaires cérébraux, 118 fuites paravalvulaires importantes, 62 hypotensions, 56 mauvais positionnements de la valve, 38 infarctus du myocarde, 36 troubles de la conduction ayant mené à une procédure additionnelle, 43 événements de nature « autre ».

- ▶ Le système de pose EnVeo PRO concernent la période s'étalant de 2018 à juin 2020 :
 - EnVeo PRO 14 :
 - France : aucun événement.
 - Europe (avec la France) : incidence : 0,1%. La nature des principaux événements recensés est reprise en suivant : 9 difficultés de positionnement, 5 migrations de la valve.
 - Monde : incidence : 0,34%. La nature des principaux événements recensés est reprise en suivant : 26 migrations de la valve, 18 difficultés de positionnement, 9 décès (dont 5 liés à la procédure ou au dispositif), 9 séparations de composants et 8 troubles de la conduction avec implantation de stimulateur cardiaque.
 - EnVeo PRO 16 :
 - France : incidence : 0,18%. La nature des principaux événements recensés est reprise en suivant : 2 séparations de composants et 2 décès liés à la procédure ou au dispositif médical.
 - Europe (avec la France) : incidence : 0,16%. La nature des principaux événements recensés est reprise en suivant : 16 décès (dont 9 liés à la procédure ou au dispositif), 8 migrations de la valve, 8 séparations de composants.
 - Monde : incidence : 0,51%. La nature des principaux événements recensés est reprise en suivant : 99 migrations de la valve, 39 difficultés de positionnement, 20 troubles de la conduction avec implantation de stimulateur cardiaque, 18 séparations de composants, 33 décès (dont 18 liés à la procédure ou au dispositif).
- ▶ Le système de chargement EnVeo PRO (14 et 16) concernent la période s'étalant de 2018 à juin 2020 : aucun événement au niveau français, européen et mondial.

La demande repose principalement sur un rapport d'évaluation technologique, une méta-analyse et deux études contrôlées randomisées. Sur la base de ces études, la gamme COREVALVE montre sa non-infériorité par rapport à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique conventionnelle sur un critère de jugement composite associant les décès toutes causes et les accidents vasculaires cérébraux invalidants jusqu'à 2 ans de suivi. Ces résultats s'accompagnent d'une amélioration plus rapide de la qualité de vie dans le groupe COREVALVE avec des résultats équilibrés entre les deux groupes de traitement à 1 an de suivi. Par ailleurs, chaque technique possède ses propres complications, plus de fibrillation auriculaire avec la chirurgie et plus de fuites de grade $\geq 2+$ et de stimulateurs avec la gamme COREVALVE. Par ailleurs des données sur la durabilité à long terme de la gamme COREVALVE restent manquantes.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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

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

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

Lorsqu'une intervention chirurgicale conventionnelle de remplacement d'une valve aortique native ou d'une bioprothèse dégénérée ne peut être envisagée à cause d'un risque opératoire trop élevé, il n'existe pas d'alternative ; seul le traitement médical est maintenu. Pour les patients opérables mais ayant un haut risque opératoire compte tenu de l'existence de comorbidités associées, tous les facteurs de risque doivent être considérés par une équipe multidisciplinaire associant cardiologues et chirurgiens cardiovasculaires afin d'orienter le patient vers la technique la plus adaptée.

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

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 multidisciplinaire¹⁴. Ces recommandations seront mises à jour courant 2021.

Enfin, les dernières recommandations américaines¹⁵ font état de l'utilisation :

- ▶ du TAVI chez des patients avec une sténose aortique et ayant une espérance de vie supérieure à 1 an, contre-indiqués ou à haut risque chirurgical caractérisés par un score STS $\geq 8\%$ ou un score de fragilité ≥ 2 ou une défaillance multiviscérale (pas plus de deux organes atteints) et une anatomie valvulaire et vasculaire acceptable pour le TAVI (recommandation de grade 1) ;
- ▶ chez des patients ayant une sténose aortique sévère symptomatique ou asymptomatique mais avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche $< 50\%$, non contre-indiqués à la chirurgie ou non considérés à haut risque :
 - de la chirurgie de remplacement valvulaire aortique chez les patients âgés de moins de 65 ans (recommandation de grade 1) ;
 - de la chirurgie de remplacement valvulaire aortique (recommandation de grade 1) ou du TAVI par voie transfémorale si l'anatomie du patient est favorable (recommandation de grade 1) chez les patients âgés entre 65 et 80 ans ;
 - du TAVI par voie transfémorale si l'anatomie du patient est favorable (recommandation de grade 1) ou de la chirurgie de remplacement valvulaire aortique (recommandation de grade 2a) chez les patients âgés de plus de 80 ans ;

¹¹ Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guideline on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur J Cardiothorac Surg 2012;42(4):S1-44.

¹² Svensson LG, Adams DH, Bonow RO, Kouchoukos NT, Miller DC, O'Gara PT, et al. Aortic valve and ascending aorta guidelines for management and quality measures. Ann Thorac Surg 2013;95(6 Suppl):S1-66.

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

¹⁴ Baumgartner H, Falk V, Bax J, De Bonis M, Hamm C, Holm P, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J. 2017;38(36):2739-91.

¹⁵ Otto C, Nishimura R, Bonow R, Carabello B, Erwin J, Gentile F, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association joint committee on clinical practice guidelines. Circulation. 2020. DOI:10.1161/CIR0000000000000923.

- de la chirurgie de remplacement valvulaire aortique si l'anatomie du patient est défavorable à l'implantation d'un TAVI par voie transfémorale, quel que soit l'âge du patient (recommandation de grade 1).

L'indication est posée lors d'une réunion multidisciplinaire en intégrant les patients à la discussion.

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

Au vu des données, la Commission estime que l'implantation par voie transartérielle d'une bioprothèse pour permettre le remplacement valvulaire aortique chez certains patients à faible risque 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 COREVALVE EVOLUT R par voie transartérielle a un intérêt dans la stratégie thérapeutique de la prise en charge de patients ayant une sténose aortique native 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 une 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 an¹⁶.

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

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

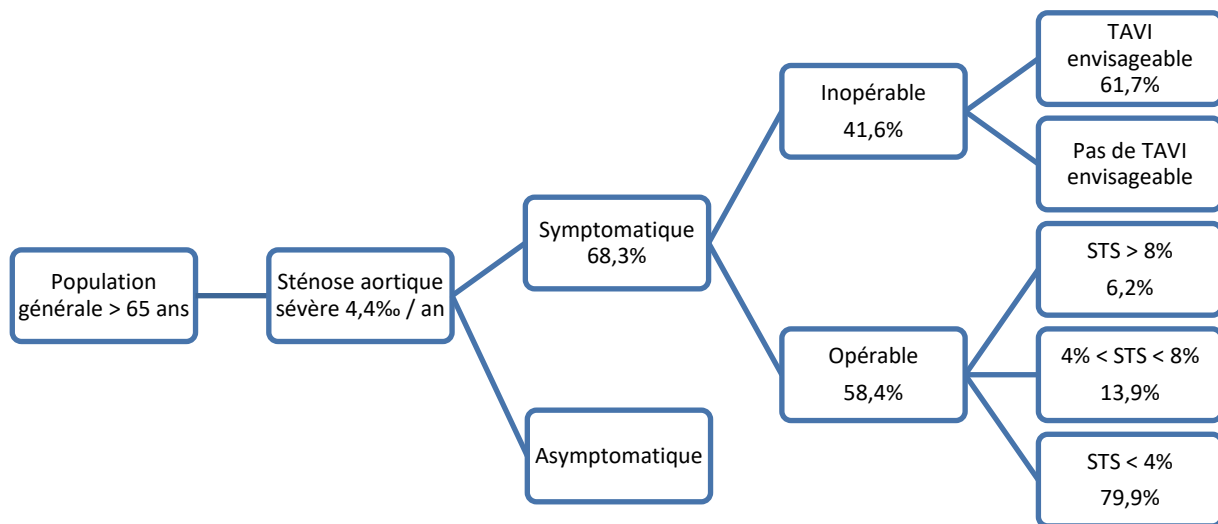
Le profil étiologique de la sténose valvulaire aortique s'est modifié au cours des dernières années. Les atteintes dégénératives sont actuellement les plus fréquentes alors que l'origine rhumatismale est en déclin. Le diagnostic de cette pathologie a souvent lieu au cours de la sixième décennie. Une 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 ans¹⁷.

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

¹⁶ 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.

¹⁷ 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.

remplacement valvulaire aortique par voie transcutanée¹⁸. Cette étude s'est basée sur une revue systématique de la littérature associée à la réalisation d'une méta-analyse. 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 an¹⁹.

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 suivi²⁰. La seconde met en évidence la supériorité de la technique transcutanée par rapport à la chirurgie conventionnelle sur le même critère²¹. 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^{22,23}. 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

¹⁸ 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.

¹⁹ 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.

²⁰ 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.

²¹ 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.

²² 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.

²³ 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.

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 terme²³.

Plusieurs études contrôlées randomisées spécifiques aux patients à bas risque sont disponibles et mettent en évidence, à 24 mois, la non-infériorité 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^{24, 25, 26}. 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 systématique²⁴.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Du fait de son mode d'action, la bioprothèse COREVALVE EVOLUT R implantée par voie transartérielle (système d'insertion EnVeo PRO) 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.

La Commission retient les indications suivantes : Patients âgés d'au moins 70 ans à bas risque (STS < 4%) ayant une sténose aortique native sévère symptomatique (SVAoi < 0,5 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 COREVALVE EVOLUT R.

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.

²⁴ Mack M, Leon M, on behalf of the PARTNER 3 trial investigators. Two-year clinical and echocardiographic outcomes from the PARTNER 3 low-risk randomized trial. ACC 2020, Chicago [[lien](#), consulté le 11/01/2021]

²⁵ 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.

²⁶ 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.

L'intervention peut avoir lieu dans une salle hybride pour un abord chirurgical et en salle de cathétérisme cardiaque pour un abord artériel transcutané.

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).

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 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)

Chaque centre implantateur doit disposer d'une seule « heart team » impliquant quatre intervenants : un cardiologue clinicien, un cardiologue interventionnel, un chirurgien cardiaque et un anesthésiste-réanimateur spécialisé en chirurgie cardiaque. Avant toute intervention, la réunion de concertation pluridisciplinaire impliquant la « heart team » doit se tenir pour discuter de toutes les alternatives thérapeutiques et du parcours de soins du patient. Cette réunion peut faire appel à d'autres spécialités autant que de besoin (gériatre, neurologue, spécialiste en imagerie cardiaque radiologique, échocardiographiste, chirurgien vasculaire...). Elle devrait avoir lieu de façon hebdomadaire ou *a minima* selon un rythme adapté au centre. Cette réunion doit toujours donner lieu à la rédaction d'un compte rendu annexé au dossier médical du patient, indicateur de la qualité des soins.

Composition des équipes :

L'intervention doit avoir lieu en présence d'au moins deux opérateurs dont un cardiologue interventionnel formé à la technique. En cas d'abord artériel par voie chirurgicale, transapical ou transaortique (voie non recommandée par la HAS et dont l'acte de pose est inexistant à la CCAM), un chirurgien cardiaque et un anesthésiste-réanimateur spécialisé en chirurgie cardiaque doivent être présents en salle. En cas d'abord artériel transcutané, l'anesthésiste-réanimateur spécialisé en chirurgie cardiaque doit être disponible et présent sur site.

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 :

- ▶ 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.

Par ailleurs, chaque opérateur devrait au minimum pouvoir justifier d'un socle de connaissances commun avec la réalisation d'une formation indépendante théorique et pratique enseignée par des professionnels de santé qualifiés et bénéficier d'un compagnonnage initial.

Volume d'activité :

Au minimum, réalisation annuelle de :

- ▶ 100 actes d'implantation de bioprothèses valvulaires aortiques par voie artérielle transcutanée ou par voie transapicale (pour un centre ayant plus de 2 ans d'expérience dans cette activité) ;
- ▶ 200 actes de chirurgie valvulaires.

Pour un centre nouvellement créé débutant son activité, les opérateurs doivent avoir été formés dans un centre à haut volume déjà autorisé.

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, si nécessaire.

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPARETEUR RETENU

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

06.2. NIVEAU D'ASA

L'étude EVOLUT LOW RISK montre la non-infériorité de la gamme COREVALVE par rapport à la chirurgie sur un critère composite associant les décès toutes causes et les accidents vasculaires cérébraux invalidants jusqu'à 2 ans de suivi. Chaque technique possède ses propres complications, plus de saignements et de fibrillation auriculaire avec la chirurgie et plus d'implantation de stimulateurs cardiaques et plus de fuites paravalvulaires de grade $\geq 2+$ avec la gamme COREVALVE. Cependant, l'implantation d'une valve de la gamme COREVALVE s'accompagne d'une amélioration de la qualité de vie plus rapide et présente l'intérêt d'être une technique mini-invasive.

La Commission s'est prononcée pour une 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

Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations et notamment les résultats les plus récents de l'étude EVOLUT LOW RISK.

La Commission prendra également connaissance des données à long terme (10 ans) du registre France-TAVI.

08 DUREE D'INSCRIPTION PROPOSÉE

Jusqu'au 15 août 2025.

09 POPULATION CIBLE

La méta-analyse de Durko *et al.*¹⁸ sur la prévalence de la sténose aortique a permis l'élaboration d'un modèle permettant d'évaluer le nombre de patients potentiellement éligibles au remplacement valvulaire aortique par voie transcatétère. 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 sur les données démographiques de l'année 2020 : **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 PMSI²⁷ 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 :

²⁷ Programme de médicalisation des systèmes d'information

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, de l'ordre de 18 000 nouveaux patients âgés de plus de 70 ans ayant un 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 notamment au regard de l'âge qui est limité à 70 ans pour les patients à bas risque.

ANNEXE I – Résumé tabulé de l'étude contrôlée randomisée

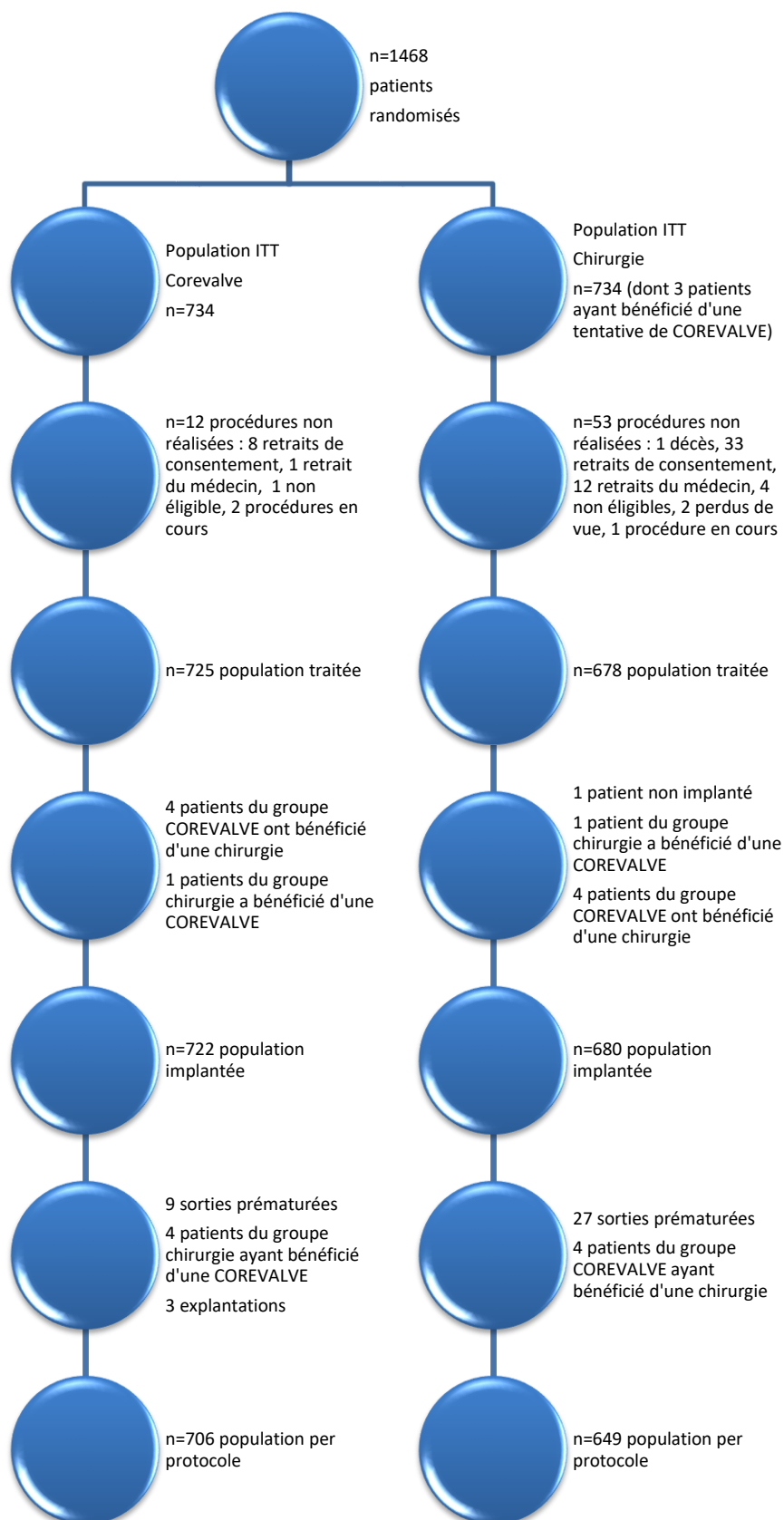
Référence	Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding valve in low-risk patients. – EVOLUT LOW RISK TRIAL Popma J, Deeb S, Yakubov S, Mumtaz M, Gada H, O'Hair D, et al. N Engl J Med. 2019; 380(18):1706-1715. (identifiant ClinicalTrials.gov : NCT02701283). Bioprosthetic aortic valve leaflet thickening in the Evolut Low risk sub-study. Blanke P, Leipsic J, Popma J, Yakubov S, Deeb G, Gada H, et al. J Am Coll Cardiol. 2020 ;75(19) :2430-2442.
Type de l'étude	Étude contrôlée, randomisée, prospective, multicentrique, en ouvert.
Date et durée de l'étude	Inclusions entre mars 2016 et novembre 2018. Analyse Bayésienne à 2 ans de suivi lorsque 850 patients ont atteint le suivi à 1 an. Suivi prévisionnel de 10 ans.
Objectif de l'étude	Comparer l'efficacité et la sécurité du TAVI avec une valve auto-expansible <i>versus</i> la chirurgie de remplacement valvulaire aortique conventionnelle pour les patients avec sténose aortique sévère à bas risque.
METHODE	
Critères de sélection	<u>Principaux critères d'inclusion :</u> ▶ Patients à faible risque (risque de mortalité à 30 jours < 3% selon l'évaluation de l'équipe multidisciplinaire) ; ▶ Sténose aortique sévère : • Pour les patients symptomatiques : ○ Surface valvulaire aortique $\leq 1 \text{ cm}^2$ (ou SVAOi $\leq 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) OU ; ○ Gradient moyen $\geq 40 \text{ mmHg}$ OU ; ○ Pic de vélocité aortique $\geq 4 \text{ m/s}$; • Pour les patients asymptomatiques : ○ Sténose aortique sévère avec surface valvulaire aortique $\leq 1 \text{ cm}^2$ (ou SVAOi $\leq 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ET un pic de vélocité aortique $\geq 5 \text{ m/s}$ OU un gradient moyen $\geq 60 \text{ mmHg}$ au repos OU ; ○ Surface valvulaire aortique $\leq 1 \text{ cm}^2$ (ou SVAOi $\leq 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) ET un gradient moyen $\geq 40 \text{ mmHg}$ OU un pic de vélocité aortique $\geq 4 \text{ m/s}$ au repos ET un test d'effort montrant une limitation de l'exercice, une tension artérielle anormale ou une arythmie OU ; ○ Surface valvulaire aortique $\leq 1 \text{ cm}^2$ (ou SVAOi $\leq 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) ET un gradient moyen $\geq 40 \text{ mmHg}$ OU un pic de vélocité aortique $\geq 4 \text{ m/s}$ au repos ET une fraction d'éjection ventriculaire gauche < 50%. <u>Principaux critères de non-inclusion :</u> ▶ Procédure interventionnelle (coronaire ou périphérique) avec implantation d'un stent métallique nu dans les 30 jours précédant la randomisation ou d'un stent à élution de principe actif dans les 180 jours précédant la randomisation ; ▶ Preuve d'infarctus du myocarde dans les 30 jours précédant la procédure ; ▶ Coronaropathie complexe avec un score SYNTAX > 22 et/ou un tronc commun gauche non protégé ; ▶ Espérance de vie < 24 mois compte tenu des comorbidités associées ; ▶ Prothèse valvulaire cardiaque préexistante (quelle que soit la position) ; ▶ Valve aortique bicuspidé ; ▶ Calcifications importantes de la chambre de chasse sous aortique ; ▶ Régurgitation mitrale ou tricuspide sévère nécessitant une procédure combinée ; ▶ Pathologie de l'aorte nécessitant le remplacement de l'aorte ascendante.
Cadre et lieu de l'étude	86 centres aux Etats-Unis (n=61), au Canada (n=6), en Europe (n=6), en Australie (n=5), en Nouvelle-Zélande (n=1) et au Japon (n=7).

Produits étudiés	Gamme COREVALVE : COREVALVE AOA, COREVALVE EVOLUT R, COREVALVE EVOLUT PRO Diverses bioprothèses valvulaires aortiques pour le remplacement valvulaire chirurgical conventionnel.
Critère de jugement principal	Critère de jugement composite associant la mortalité toutes causes ou les accidents vasculaires cérébraux invalidants à 24 mois (non-infériorité).
Critères de jugement secondaires	<u>7 critères de jugement secondaires (prévus au protocole) testés selon une méthode séquentielle hiérarchique :</u> ▶ Gradient transvalvulaire moyen à 1 an (non-infériorité, perte d'efficacité consentie → COREVALVE < Chirurgie + 5 mmHg) ; ▶ Surface valvulaire effective à 1 an (non-infériorité, TAVI > Chirurgie – 0,1 cm²) ; ▶ Modification de la classifications NYHA entre l'état basal et 1 an (non-infériorité, COREVALVE > Chirurgie -0,375) ; ▶ Modification de la qualité de vie entre l'état basal et 1 an selon le score global KCCQ (non-infériorité, COREVALVE > Chirurgie - 5) ; ▶ Gradient transvalvulaire moyen à 1 an (supériorité, COREVALVE < Chirurgie) ; ▶ Surface valvulaire effective à 1 an (supériorité, COREVALVE > Chirurgie) ; ▶ Modification de la qualité de vie entre l'état basal et 30 jours selon le score global KCCQ (supériorité, COREVALVE > Chirurgie). <u>Autres critères de jugement secondaires de sécurité :</u> ▶ Critère composite associant les décès, les accidents vasculaires cérébraux invalidants, les saignements engageant le pronostic vital, les complications vasculaires majeures ou l'insuffisance rénale aiguë (stade II ou III) à 30 jours ; ▶ Taux d'implantation d'un nouveau stimulateur cardiaque à 30 jours ; ▶ Taux d'endocardite à 1 an ; ▶ Taux de thrombose de valve à 1 an ; ▶ Taux d'accidents vasculaires cérébraux (invalidants ou non) à 1 an ; ▶ Taux de saignements engageant le pronostic vital à 1 an ; ▶ Taux de dysfonction valvulaire nécessitant une réintervention à 1 an. <u>Autres critères de jugement secondaires d'efficacité :</u> ▶ Taux de dysfonction valvulaire à 1 an de suivi (sténose de la valve de grade modéré à sévère, ou régurgitation importante à sévère) ; ▶ Qualité de vie (questionnaire KCCQ) à 30 jours et 1 an ; ▶ Taux de réhospitalisation pour cause de valvulopathie aortique à 1 an de suivi ; ▶ Succès du dispositif caractérisé par : • Absence de décès procédural ; • Positionnement correct d'une seule valve en position anatomique et avec les performances attendues (absence de mismatch patient-prothèse et gradient moyen < 20 mmHg ou pic de vélocité < 3 m/s et absence de fuite importante à sévère) ; ▶ Performances hémodynamiques : • Gradient moyen à 1 an ; • Surface valvulaire aortique effective à 1 an ; • Évaluation des fuites totales, para et transvalvulaires à 1 an ; ▶ Classification fonctionnelle NYHA à 1 an ▶ Qualité de vie à 1 an évaluée selon le questionnaire générique EQ-5D.
Taille de l'échantillon	Calcul du nombre de sujets nécessaires selon une approche fréquentiste. Hypothèses : ▶ Taux d'événement de 15% dans chaque groupe de traitement, ▶ Marge de non-infériorité : 6%, ▶ Randomisation 1:1, ▶ Marge d'erreur $\alpha=5\%$,

	▶ Puissance (1-β)=85%, ▶ Estimation du taux de perdus de vue : 6%, ▶ Prise en compte de la perte de puissance statistique nécessaire induite par le plan d'analyse séquentielle hiérarchique : 9%, ➔ 1200 patients à inclure. Inclusion jusqu'à 1540 patients pour tenir compte d'une sous-étude (LTI) réalisée à l'attention des autorités japonaises sur la mobilité et l'épaississement des feuillets (au moins 150 patients évaluable par groupe de traitement pour cette sous-étude).
Méthode de randomisation	Randomisation 1:1 aléatoire, par bloc de taille variable et stratifiée par centre et le besoin de revascularisation.
Méthode d'analyse des résultats	Sur le critère de jugement principal, prévision de deux analyses intermédiaires et de l'analyse finale : ▶ 1^{ère} analyse intermédiaire lorsque 850 patients ont atteint le suivi à 1an ; ▶ 2^{ème} analyse intermédiaire lorsque 1200 patients ont atteint le suivi à 12 mois ; ▶ Analyse finale à 24 mois. Analyse du critère de jugement principal selon une méthode Bayésienne : imputation du critère sans le connaître à 24 mois selon un modèle statistique pré-spécifié basé sur le dernier statut connu du patient au temps de suivi le plus long. Analyses de sensibilité réalisées sur le critère de jugement principal en tenant compte des perdus de vue et des retraits de consentement. Utilisation d'un test Bayésien analogue du test t à deux échantillons pour les variables continues Les taux d'événements sont rapportés comme les médianes postérieure (estimateur Bayésien) avec des intervalles de crédibilité à 95% (2,5% et 97,5% percentiles). Réalisation d'analyse de survie selon la méthode de Kaplan-Meier. Analyse des critères de jugement secondaires selon la méthode séquentielle hiérarchique : $\alpha=5\%$ pour les tests en non-infériorité et $\alpha=2,5\%$ pour les tests en supériorité.

RESULTATS

Nombre de sujets analysés



Durée du suivi	Analyse Bayésienne à 2 ans de suivi lorsque 850 patients ont atteint le suivi à 1 an.		
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes		COREVALVE (n=734)	Chirurgie (n=734)
	Age	74 ans ± 5,9	73,8 ans ± 6
	Genre féminin	266 (36,2%)	246 (33,5%)
	Classification NYHA		
	I	77 (10,5%)	73 (9,9%)
	II	476 (64,9%)	456 (62,1%)
	III	180 (24,5%)	202 (27,5%)
	IV	1 (0,1%)	3 (0,4%)
	Score STS	1,9% ± 0,7	1,9% ± 0,7
	Diabète	228 (31,1%)	224 (30,5%)
	Créatinine sérique > 2 mg/dL	3 (0,4%)	1 (0,1%)
	Dialyse	0	1 (0,1%)
	Hypertension	622/733 (84,9%)	608/733 (82,9%)
	Artériopathie périphérique	55/727 (7,6%)	62/733 (8,5%)
	Pathologie cérébrovasculaire	74 (10,1%)	84 (11,4%)
	BPCO	106/703 (15,1%)	121/703 (17,2%)
	Facteur de risque cardiaque		
	Score SYNTAX	1,9 ± 3,7	2,1 ± 3,8
	Antécédent de pontage aorto-coronarien	18 (2,5%)	17 (2,3%)
	Antécédent de revascularisation coronarienne percutanée	102 (13,9%)	93 (12,7%)
	Stimulateur cardiaque ou défibrillateur préexistant	25 (3,4%)	28 (3,8%)
	Antécédent d'infarctus du myocarde	49 (6,7%)	39 (5,3%)
	Antécédent de FA ou flutter	113/731 (15,5%)	109/734 (14,9%)
	Gradient aortique	47,2 mmHg ± 12,3	46,7 mmHg ± 12,2
	Surface valvulaire aortique	0,8 cm² ± 0,2	0,8 cm² ± 0,2
	Fraction d'éjection ventriculaire gauche	61,7% ± 7,9	61,9% ± 7,7
	Qualité de vie (questionnaire KCCQ)	68,7 ± 21,8 (n=722)	69,3 ± 20,7 (n=674)
Données procédurales	Les caractéristiques des patients sont également fournies pour la population traitée sans mettre en évidence de différence par rapport à la population en ITT.		
	<u>Groupe COREVALVE :</u>		
	▶ Durée de la procédure : 148,2 minutes ± 55,1.		
	▶ 99% de voie transfémorale, 0,6% de voie sous-clavière et 0,4% de voies alternatives (dont la voie trans-aortique).		
	▶ Anesthésie générale : 56,9%.		
	▶ Pré-dilatation : 34,9%.		
	▶ Post-dilatation : 31,3%.		
	▶ Une valve implantée dans 98,8% des cas et 2 valves implantées chez 1,2% des patients.		
	▶ 3,6% de COREVALVE, 74,1% de COREVALVE EVOLUT R et 22,3% de COREVALVE EVOLUT PRO.		
	▶ 1,2% de Ø 23 mm, 19,6% de Ø 26 mm, 42,7% de Ø 29 mm, 3,6% de Ø 31 mm et 32,9% de Ø 34 mm.		
	▶ Repositionnement du TAVI réalisé dans 37,3% des cas.		
	▶ Utilisation d'un dispositif de protection cérébrale dans 1,2% des cas		
	▶ Intervention coronarienne percutanée dans 6,9% des cas.		
	▶ Conversion chirurgicale en urgence dans 0,6% des cas.		
	<u>Groupe Chirurgie :</u>		
	▶ Durée de la procédure : 276,6 minutes ± 79,5.		
	▶ Durée de la CEC : 93,4 minutes ± 40,2.		
	▶ Temps de clamage aortique : 68,7 minutes ± 29.		
	▶ 3,6% de Ø 19 mm, 18,4% de Ø 21 mm, 31,3% de Ø 23mm, 28% de Ø 25 mm, 7,3% de Ø 27 mm, 0,4% de Ø 29mm et 11,1% de Ø autres.		
	▶ 73,7% des patients avec procédure isolée. Procédures combinées (un patient pouvant avoir plus d'une procédure combinée) : 1,6% d'élargissement de la racine aortique, 13,6% de pontage aorto-coronaire, 3,5% de traitement de la FA, 6,2% de fermeture de l'appendice auriculaire, 0,7% de fermeture du foramen ovale, 0,6% de réparation mitrale et 5% de procédures autres.		

Résultats inhérents au critère de jugement principal

Critère composite sur la population per protocole

Critère composite sur la population ITT

Critère composite associant les décès toutes causes et les accidents vasculaires cérébraux invalidants à 24 mois de suivi :

Analyse Bayésienne réalisée sur la population traitée lorsque 850 patients ont atteint le suivi de 12 mois (analyse intermédiaire prévue au protocole). Cette analyse a également été réalisée sur la population ITT :

COREVALVE		Chirurgie	
n=706	n=649		
5,4% ICrd.95% [3,4 ; 8,2]	6,8% ICrd.95% [4,6 ; 9,9]		
Différence -1,4% ICrd.95% [-5,1% ; 2,1]			
Probabilité postérieure de non-infériorité > 0,999 (seuil postérieur de non-infériorité fixé à 0,972)			
Probabilité postérieure de supériorité NS			
n=734	n=734		
5,0% ICrd.95% [3,2 ; 7,6]	6,6% ICrd.95% [4,4 ; 9,4]		
Différence -1,5% ICrd.95% [-4,9 ; 1,8]			
Probabilité postérieure de non-infériorité > 0,999 (seuil postérieur de non-infériorité fixé à 0,972)			
Probabilité postérieure de supériorité NS			

Analyses de sensibilité (prise en compte des patients perdus de vue, population implantée) ne remettant pas en cause les résultats précédents.

Critères secondaires rapportés selon la séquence hiérarchique prévue au protocole :

Cohorte	COREVALVE	Chir.	Diff. [COREV. – Chir.] ICrd.95%	Proba post	Seuil	Résultat	
NON-INFÉRIORITE							
Gradient moy. 1 an, mmHg	Implantée	8,6 ± 3,7 (n=409)	11,2 ± 4,9 (n=339)	-2,6 [-3,1 ; -2,1]	>0,999	95%	☑
SVAo eff. 1 an, cm²	Implantée	2,3 ± 0,7 (n=341)	2 ± 0,6 (n=293)	0,3 [0,2 ; 0,4]	>0,999	95%	☑
NYHA (basal – 1 an)	Traitée	0,9 ± 0,7 (n=428)	1 ± 0,7 (n=342)	-0,1 [-0,2 ; 0]	>0,999	95%	☑
KCCQ (1 an – basal)	Traitée	22,2 ± 20,3 (n=428)	20,9 ± 21 (n=347)	1,3 [-1,2 ; 3,8]	>0,999	95%	☑
SUPERIORITE							
Gradient moy. 1 an, mmHg	Implantée	8,6 ± 3,7 (n=409)	11,2 ± 4,9 (n=339)	-2,6 [-3,2 ; -2,0]	>0,999	97,5%	☑
SVAoi 1 an, cm²	Implantée	2,3 ± 0,7 (n=341)	2 ± 0,6 (n=293)	0,3 [0,2 ; 0,4]	>0,999	97,5%	☑
KCCQ (J30 – basal)	Traitée	20 ± 21,1 (n=713)	9,1 ± 22,3 (n=636)	10,9 [8,6 ; 13,2]	>0,999	97,5%	☑

Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires

Autres critères de jugement secondaires de sécurité :

► Sur la population en ITT :

	COREVALVE	Chir.	Diff. [COREV. – Chir.] ICrd.95%	COREVALVE	Chir.	Diff. [COREV. – Chir.] ICrd.95%
	J30			1 an		
Décès toutes causes	0,5%	0,8%	-0,3% [-1,2 ; 0,6]	2,4%	2,9%	-0,5% [-2,4 ; 1,3]
Décès cardiovas.	0,5%	0,6%	-0,1% [-1,0 ; 0,7]	1,7%	2,6%	-0,9% [-2,6 ; 0,7]
Tout AVC	2,1%	1,9%	0,2% [-1,2 ; 1,7]	4%	4,2%	-0,2% [-2,4 ; 2]
Invalidant	0,4%	0,9%	-0,5% [-1,5 ; 0,3]	0,8%	2,1%	-1,3% [-2,7 ; -0]
Non inv.	1,9%	1,1	0,8% [-0,4 ; 2,1]	3,3%	2,4%	0,9% [-1 ; 2,7]
AIT	0,5%	0,2%	0,3 [-0,4 ; 1,0]	1,6%	1,9%	-0,3% [-1,8 ; 1,2]
IDM	0,9%	0,6%	0,3% [-0,7 ; 1,2]	1,7%	1,6%	0,1% [-1,4 ; 1,5]
Endocardite	0,1%	0,2%	-0,1% [-0,7 ; 0,3]	0,2%	0,4%	-0,1% [-0,8 ; 0,5]
Thrombose	0,1%	0,1%	0 [-0,4 ; 0,4]	0,3%	0,3%	-0% [-0,8 ; 0,7]
Réinterv. sur la valve aortique	0,2%	0,4%	-0,1% [-0,8 ; 0,5]	0,7%	0,6%	0,1 [-0,9 ; 1]
Hospi. pour ins. card.	0,9%	1,1%	-0,2% [-1,2 ; 0,9]	3,6%	6,7%	-3,1% [-5,6 ; -0,6]

► Population traitée (critères complémentaires) :

	COREVALVE	Chir.	Diff. [COREV. – Chir.] ICréd. _{95%}	COREVALVE	Chir.	Diff. [COREV. – Chir.] ICréd. _{95%}
	J30			1 an		
Critère composite à J30*	5,3%	10,7%	-5,4% [-8,3 ; -2,6]	NA	NA	NA
Saign. eng. le pron. vital ou inv.	2,4%	7,5%	-5,1% [-7,5 ; -2,9]	3,2%	8,9%	-5,7% [-8,4 ; -3,1]
Compl. vasc. maj.	3,8%	3,2%	0,6% [-1,4 ; 2,5]	3,8%	3,5%	0,3% [-1,7 ; 2,3]
Ins. rénale aiguë 2/3	0,9%	2,8%	-1,8% [-3,4 ; -0,5]	0,9%	2,8%	-1,8% [-3,4 ; -0,5]
FA	7,7%	35,4%	-27,7% [-31,8 ; -23,6]	9,8%	38,3%	-28,5% [-32,8 ; -24,1]
Stim. cardiaque	17,4%	6,1%	11,3% [8 ; 14,7]	19,4%	6,7%	12,6% [9,2 ; 16,2]
Obstruction coronaire	0,9%	0,4%	0,5% [-0,3 ; 1,4]	0,9%	0,4%	0,5% [-0,3 ; 1,4]

* Associant les décès, AVC invalidants, saignements engageant le pronostic vital, complications vasculaires majeures, les saignements engageant le pronostic vital ou l'insuffisance rénale aiguë.

Autres critères de jugement secondaires d'efficacité :

	COREVALVE	Chir.	Diff. [COREV. – Chir.] ICréd. _{95%}
	1 an		
Qualité de vie (questionnaire KCCQ)	90,3 ± 12,7 (n=429)	90,8 ± 12,4 (n=349)	ICréd.95% pour la différence depuis l'inclusion [-1,6 ; 4,3]
SVAo	2,3 cm² ± 0,7 (n=341)	2,0 cm² ± 0,6 (n=293)	[0,2 ; 0,4]
Gradient transvalvulaire moyen	8,6 mmHg ± 3,7 (n=409)	11,2 mmHg ± 4,9 (n=339)	[-3,2 ; -2,0]
Mismatch patient-prothèse sévère	1,8% (n=341)	8,2% (n=293)	-
Fuites totales	n=415	n=340	
0	157 (37,8%)	243 (71,5%)	[-39,7 ; -26,4]
1	102 (24,5%)	66 (19,4%)	[-0,8 ; 10,9]
2	138 (33,3%)	26 (7,6%)	[20,0 ; 30,6]
3	17 (4,1%)	5 (1,5%)	[0,2 ; 5,0]
4	1 (0,2%)	0	[-0,7 ; 1,1]
Fuites paravalvulaires	n=407	n=326	
0	168 (41,3%)	299 (91,7%)	[-55,2 ; 43,8]
1	86 (21,1%)	17 (5,2%)	[11,1 ; 20,4]
2	138 (33,9%)	8 (2,5%)	[26,2 ; 35,9]
3	14 (3,4%)	2 (0,6%)	[0,7 ; 4,9]
4	1 (0,2%)	0	[-0,8 ; 1,1]
Fuites transvalvulaires	n=405	n=327	
0	378 (93,3%)	263 (80,4%)	[8,0 ; 18,0]
1	20 (4,9%)	48 (14,7%)	[-14,1 ; -5,4]
2	7 (1,7%)	16 (4,9%)	[-6,0 ; -0,6]
3	0	0	[-0,9 ; 0,7]
4	0	0	[-0,9 ; 0,7]
Classification NYHA	n=428	n=342	
I	336 (78,5%)	279 (81,6%)	-
II	84 (19,6%)	59 (17,3%)	-
III	7 (1,6%)	4 (1,2%)	-
IV	1 (0,2%)	0	-

Résultats de la sous-étude LTI sur l'épaississement et la mobilité des feuillets :

Groupe COREVALVE :

- Nombre de patients avec un scanner à J30 : n=197
 - Nombre de patients sous anticoagulants oraux à J30 : n=18
 - Nombre de patients sans anticoagulants oraux à J30 : n=179
- Nombre de patients avec un scanner à 12M : n=168
 - Nombre de patients sous anticoagulants oraux à J30 : n=16
 - Nombre de patients sans anticoagulants oraux à J30 : n=152

Groupe chirurgie :

- Nombre de patients avec un scanner à J30 : n=178
 - Nombre de patients sous anticoagulants oraux à J30 : n=39
 - Nombre de patients sans anticoagulants oraux à J30 : n=139
- Nombre de patients avec un scanner à 12M : n=149
 - Nombre de patients sous anticoagulants oraux à J30 : n=33
 - Nombre de patients sans anticoagulants oraux à J30 : n=116

Étendue de l'épaississement des feuillets (HALT, hypoattenuated leaflet thickening) :

	COREVALVE (n=179)	Chirurgie (n=139)
J30		
Total	17,3%	16,5
≤ 25%	10,6%	3,6%
> 25% - 50%	2,8%	6,5%
> 50% - 75%	2,2%	4,3%
> 75%	1,7%	2,2%
	COREVALVE (n=152)	Chirurgie (n=116)
12M		
Total	30,9%	28,4%
≤ 25%	17,8%	6%
> 25% - 50%	6,6%	9,5%
> 50% - 75%	5,3%	6%
> 75%	1,3%	6,9%

Nombre de feuillets épaissis (HALT, hypoattenuated leaflet thickening) :

	COREVALVE (n=179)	Chirurgie (n=139)
J30		
1 feuillet	11,7%	6,5%
2 feuillets	5%	7,2%
3 feuillets	0,6%	2,9%
	COREVALVE (n=152)	Chirurgie (n=116)
12M		
1 feuillet	15,8%	15,5%
2 feuillets	11,8%	10,3%
3 feuillets	3,3%	2,6%

Mobilité réduite des feuillets :

	COREVALVE (n=157)	Chirurgie (n=133)
J30		
1 feuillet	10,2%	5,3%
2 feuillets	3,8%	6%
3 feuillets	0,6%	3%
	COREVALVE (n=145)	Chirurgie (n=111)
12M		
1 feuillet	15,9%	14,4%
2 feuillets	11,7%	9,9%
3 feuillets	3,4%	2,7%

Commentaires

- ▶ Étude financée par le demandeur.
- ▶ Définition claire des événements indésirables dans les annexes de la publication.
- ▶ Sténose aortique sévère définie par une surface valvulaire aortique indexée $\leq 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$. Inclusion de patients asymptomatiques.
- ▶ Nombreux retraits de consentement dans le groupe chirurgie par rapport au groupe COREVALVE.
- ▶ Profils de diamètres de valve implantée différent entre les deux groupes de traitement pouvant influencer les résultats sur le mismatch patient-prothèse et sur les performances hémodynamiques.
- ▶ Pertinence clinique de la perte d'efficacité consentie sur le critère de jugement principal non justifiée.
- ▶ Hypothèses sur les pertes d'efficacité consentie sur les critères de jugement secondaires argumentées par le Comité exécutif de l'étude.
- ▶ Les résultats inhérents à l'analyse des critères de jugement secondaires suivants sont manquants : succès du dispositif, qualité de vie selon le questionnaire générique EQ-5D à 1 an, dysfonction valvulaire à 1 an de suivi.
- ▶ L'analyse des critères de jugement secondaires non testés selon la méthode séquentielle hiérarchique doit être réalisée avec précaution au regard de la multiplicité des tests (analyses intéressantes à titre exploratoire).
- ▶ Une attention particulière doit être portée sur les populations d'étude qui ne sont pas les populations d'analyse conventionnelles pour notamment les tests de supériorité sur les critères de jugement secondaires testés selon la méthode séquentielle hiérarchique. La population considérée est la population traitée alors qu'elle aurait dû être la population en ITT.
- ▶ Sous-étude LTI sur l'épaississement des feuillets et la réduction de leur mobilité → non suffisamment puissante pour détecter une différence statistique entre les deux groupes de traitement. Intéressante à titre exploratoire.