

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

11 mai 2021

Faisant suite à l'examen du 16/03/2021, la CNEDiMTS a adopté un projet d'avis le 30/03/2021.

Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire le 11/05/2021. La CNEDiMTS a adopté l'avis le 11/05/2021.

CONCLUSIONS

ACURATE NEO, Bioprothèse valvulaire aortique implantée par voie transfémorale

Demandeur : BOSTON SCIENTIFIC SAS (France)

Fabricant : BOSTON SCIENTIFIC Corp. (Etats Unis)

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

**Indications
revendiquées :**

Patients avec sténose aortique sévère symptomatique contre-indiqués à la chirurgie. L'indication du remplacement valvulaire aortique doit être posée et la contre-indication à la chirurgie évaluée lors d'une réunion multidisciplinaire en prenant en compte les scores de risque opératoire (Euroscore logistique $\geq 20\%$ ou STS $\geq 10\%$) et les comorbidités.

Patients avec sténose aortique sévère symptomatique à haut risque chirurgical caractérisé par un score STS compris entre 8 et 10% et un risque de mortalité ou morbidité irréversible opératoire (jusqu'à 30 jours post-opératoires) $> 15\%$.

L'indication du remplacement valvulaire aortique doit être évaluée lors d'une réunion multidisciplinaire en prenant en compte les comorbidités et les scores dédiés. Cette réunion doit être assortie de la rédaction d'un compte rendu qui sera annexé au dossier médical du patient.

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

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

Service Rendu (SR) : Insuffisant

Données analysées :	Au total, 7 études ont été retenues et analysées. Données non spécifiques : ▶ Une méta-analyse portant sur 5498 patients et visant à évaluer la mortalité à long terme (≥ 5 ans de suivi) entre les bioprothèses valvulaires implantées par voie transcutanée (TAVI) et la chirurgie de remplacement (SAVR) chez des patients présentant une sténose aortique sévère. ▶ Une méta-analyse portant sur 9439 patients et visant à comparer les résultats des valves autoexpansibles par rapport aux valves expansibles par ballonnet, chez les patients présentant une sténose aortique sévère symptomatique. Données spécifiques : ▶ Une méta-analyse portant sur 2818 patients et visant à évaluer et comparer les résultats à court terme des bioprothèses ACURATE NEO et SAPIEN 3 chez des patients présentant une sténose valvulaire aortique native sévère symptomatique. ▶ Deux études contrôlées randomisées : - SCOPE I portant sur 739 patients à haut risque à 1 mois de suivi et visant à comparer l'efficacité et la sécurité de ACURATE NEO et SAPIEN 3. Le critère de jugement principal était critère composite associant la sécurité précoce et l'efficacité clinique telles que définies par le VARC-2 à 30 jours. - SCOPE II portant sur 796 patients à haut risque à 1 an de suivi et visant à comparer l'efficacité et la sécurité de ACURATE NEO et COREVALVE EVOLUT. Le critère de jugement principal était un critère composite associant les décès toutes causes confondues ou tout accident vasculaire cérébral (invalidant et non) à 1 an. ▶ Deux études prospectives multicentriques : - Le registre PROGRESS PVL incluant 500 patients à 1 an de suivi visant à évaluer la sécurité et l'efficacité d'ACURATE NEO chez les patients présentant ayant une sténose aortique sévère. - Le registre France TAVI visant à décrire toutes les procédures et résultats cliniques des patients à la suite l'implantation d'une bioprothèse valvulaire aortique par voie transcathéter en France, dont 1046 valves ACURATE NEO.
---------------------	--

Avis 2 définitif

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande de renouvellement 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 modèles et référence proposés par le demandeur sont les suivants :

Diamètre	Références
23 mm	SYM-SV23-002
25 mm	SYM-SV25-002
27 mm	SYM-SV27-002

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire, stérile.

La stérilisation de la bioprothèse est réalisée avec une solution tamponnée de glutaraldéhyde. Les ancillaires sont stérilisés aux rayons gamma.

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES ET CONTRE-INDICATIONS

Les indications revendiquées sont les suivantes :

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

Patients avec sténose aortique sévère symptomatique à haut risque chirurgical caractérisé par un score STS compris entre 8 et 10% et un risque de mortalité ou morbidité irréversible opératoire (jusqu'à 30 jours post-opératoires) $> 15\%$.

L'indication du remplacement valvulaire aortique doit être évaluée lors d'une réunion multidisciplinaire en prenant en compte les comorbidités et les scores dédiés. Cette réunion doit être assortie de la rédaction d'un compte rendu qui sera annexé au dossier médical du patient.

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

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

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

01.4. COMPARATEURS REVENDIQUES

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

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

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

Le système ACURATE NEO a été évalué pour la première fois par la Commission en date du 23/10/2018¹. La Commission avait émis un avis favorable quant à son inscription. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté du 20/12/2018 (Journal officiel du 21/12/2018).

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

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

03.2. DESCRIPTION

La bioprothèse ACURATE NEO se compose d'un stent auto-expansible en Nitinol sur lequel est suturée une valve à 3 feuillets en péricarde porcine. La bioprothèse est dotée d'une double jupe en péricarde porcine suturée sur les faces interne et externe du stent destinée à réduire les fuites paravalvulaires. Avant l'intervention, la bioprothèse ACURATE NEO 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 3 diamètres : 23, 25 et 27 mm permettant de traiter des patients ayant un diamètre d'anneau aortique compris entre 21 et 27 mm :

- ▶ 21 mm ≤ diamètre anneau natif ≤ 23 mm → taille 23 mm ;
- ▶ 23 mm < diamètre anneau natif ≤ 25 mm → taille 25 mm ;
- ▶ 25 mm < diamètre anneau natif ≤ 27 mm → taille 27 mm.

Quelle que soit le diamètre de la bioprothèse, le système de mise en place est compatible avec des gaines d'introduction de 18 F.

Il s'agit d'une bioprothèse repositionnable et non recapturable.

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 66.10, du 01/01/2021), 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

¹ Avis de la Commission du 23/10/2018 relatif à ACURATE NEO, bioprothèse valvulaire aortique implantée par voie transfémorale. HAS ; 2018. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2880785/en/acurate-neo [consulté le 30/03/2021]

04 SERVICE RENDU

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 DE L'AVIS PRECEDEMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis du 23/10/2018, la Commission s'était prononcée pour un service attendu suffisant et une absence d'amélioration du service attendu (ASA V) par rapport aux autres bioprothèses valvulaires aortiques implantées par voie transcathéter inscrites sur la LPPR, sur la base de trois études spécifiques :

- ▶ une étude monocentrique, rétrospective comparant les données cliniques de 138 patients à haut risque ayant reçu une bioprothèse ACURATE NEO ou COREVALVE. Les patients avaient été appariés sur 16 variables et le suivi était disponible à 30 jours.
- ▶ une étude bicentrique, prospective, comparative, non randomisée comparant les données cliniques de 163 patients à haut risque ayant reçu une bioprothèse ACURATE NEO, EDWARDS SAPIEN XT ou COREVALVE. Le suivi était disponible à 30 jours.
- ▶ un registre post-commercialisation, prospectif, multicentrique, non comparatif, portant sur 1000 patients « tout-venant ». Le suivi était disponible à 1 an.

04.1.1.2. DONNEES NON SPECIFIQUES

Deux méta-analyses non spécifiques ont été fournies et analysées :

- ▶ Takagi H *et al.*² portant sur 5498 patients et visant à évaluer la mortalité à long terme (≥ 5 ans de suivi) entre les bioprothèses valvulaires implantées par voie transcutanée (TAVI) et la chirurgie de remplacement (SAVR) chez des patients présentant une sténose aortique sévère.
- ▶ Elgendy I *et al.*³³ portant sur 9439 patients et visant à comparer les résultats des valves autoexpansibles par rapport aux valves expansibles par ballonnet, chez les patients présentant une sténose aortique sévère symptomatique.

Méta-analyses non spécifiques :

² Takagi H, Hari Y, Nakashima K, Kuno T, Ando T. A meta-analysis of ≥ 5 years mortality after transcatheter versus surgical aortic valve replacement. *J Cardiovasc Surgery*, 2020;61 (1):107-16.

³³ Elgendy I, Gad M, Mahmoud A, Dvir D, Kapadia S, Alfonso F *et al.* Meta-analysis comparing outcomes of self-expanding versus balloon-expandable valves for transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol.* 2020;128:202–209

Etude	Objectif	Méthodes	Nombre de patients et caractéristiques			Résultats																																											
Takagi H <i>et al.</i> ²	Evaluer la mortalité à la long terme (≥ 5 ans de suivi) entre les bioprothèses valvulaires implantées par voie transcutanée (TAVI) et la chirurgie de remplacement (SAVR) chez des patients présentant une sténose aortique sévère.	Type d'étude : méta-analyse	- 3 RCT et 7 études PSM. - 5498 patients			Méta-analyse principale :																																											
		Bases de données consultées : PubMed, Medline, Embase et registre Cochrane.	Principales caractéristiques :																																														
		Critères d'inclusion :		Nombre TAVI / SAVR	Age TAVI vs SAVR (ans)	Score STS TAVI vs SAVR (%)																																											
		▶ Etudes comparatives : contrôlées randomisées (RCT) ou par appariement par score de propension (PSM)																																															
		▶ Patients avec sténose sévère de la valve aortique ayant une valve TAVI ou un traitement par SAVR.																																															
		▶ Résultats comprenant la mortalité toutes causes à 5 ans de suivi																																															
		Collecte des données : non précisé																																															
		Critères de jugement : mortalité à 5 ans de suivi.																																															
		Méthode d'analyse :																																															
		▶ Méta-analyses en sous-groupes (RCT et PSM)																																															
▶ Méta-analyse en « leave-one-out » avec analyse de sensibilité																																																	
▶ Méta-analyse principale avec analyse par méta-régression des effets aléatoires de probabilité maximale																																																	
▶ Biais de publication évalué avec le graphique en entonnoir, le test de corrélation de rang ajusté de Begg et de régression linéaire Egger <i>et al.</i>																																																	
<table><tr><th colspan="2">Etudes contrôlées randomisées</th></tr><tr><td>CoreValve US</td><td>391 (82,8% voie TF, 17,2% voie NR)/359</td><td>83,2 ± 7,1 83,3±6,4</td><td>7,3 ±3,0 7,5±3,3</td></tr><tr><td>NOTION</td><td>145 (96,5% voie TF, 3,5% voie NR)/135</td><td>79,2 ±4,9 79,0±4,7</td><td>2,9±1,6 3,1±1,7</td></tr><tr><td>PARTNER 1</td><td>348 (29,3% voie TA, 70,7% voie TF)/351</td><td>83,6 ±6,8 84,5±6,4</td><td>11,8 ±3,3 11,7±3,5</td></tr><tr><th colspan="2">Etudes à score de propension</th></tr><tr><td>Armoiry <i>et al.</i></td><td>799 (voie NR)/799</td><td>81 [76 ;85] 81 [77 ;85]</td><td>NR</td></tr><tr><td>Calle-Valda <i>et al.</i></td><td>50 (100% voie TF)/Conventionnel 50 Mini-invasif 50</td><td>85,6 ±4,9 84,2±5,1</td><td>NR</td></tr><tr><td>Furukawa <i>et al.</i></td><td>Voie TA 177, voie TF 177/177</td><td>TA 80 [75-84] TF 79 [75-83] 78 [75-82]</td><td>TA 3,6 [2,6 ;5,0] TF 3,4 [2,5 ;4,7] 3,2 [2,3 ;5,0]</td></tr><tr><td>Johanson <i>et al.</i></td><td>166 (voie TA 54,8%, voie TF 45,2%)/125</td><td>80±9 78±6</td><td></td></tr><tr><td>Santarpino <i>et al.</i></td><td>102 (voie TA 43,4%, voie TF 56,3%, voie NR 0,3%)/102</td><td>79±7 80±4</td><td></td></tr><tr><td>Sponga <i>et al.</i></td><td>40 (voie TA 22,1%, voie TF 75%, voie NR 2,9%)/40</td><td>87,6 [85 ;92,6] 86,7 [85 ; 91,6]</td><td></td></tr><tr><td>Wendt <i>et al.</i></td><td>62 (voie TA et TF)/51</td><td></td><td>12,1 ±10,0 7,1 ±5,2</td></tr></table>						Etudes contrôlées randomisées		CoreValve US	391 (82,8% voie TF, 17,2% voie NR)/359	83,2 ± 7,1 83,3±6,4	7,3 ±3,0 7,5±3,3	NOTION	145 (96,5% voie TF, 3,5% voie NR)/135	79,2 ±4,9 79,0±4,7	2,9±1,6 3,1±1,7	PARTNER 1	348 (29,3% voie TA, 70,7% voie TF)/351	83,6 ±6,8 84,5±6,4	11,8 ±3,3 11,7±3,5	Etudes à score de propension		Armoiry <i>et al.</i>	799 (voie NR)/799	81 [76 ;85] 81 [77 ;85]	NR	Calle-Valda <i>et al.</i>	50 (100% voie TF)/Conventionnel 50 Mini-invasif 50	85,6 ±4,9 84,2±5,1	NR	Furukawa <i>et al.</i>	Voie TA 177, voie TF 177/177	TA 80 [75-84] TF 79 [75-83] 78 [75-82]	TA 3,6 [2,6 ;5,0] TF 3,4 [2,5 ;4,7] 3,2 [2,3 ;5,0]	Johanson <i>et al.</i>	166 (voie TA 54,8%, voie TF 45,2%)/125	80±9 78±6		Santarpino <i>et al.</i>	102 (voie TA 43,4%, voie TF 56,3%, voie NR 0,3%)/102	79±7 80±4		Sponga <i>et al.</i>	40 (voie TA 22,1%, voie TF 75%, voie NR 2,9%)/40	87,6 [85 ;92,6] 86,7 [85 ; 91,6]		Wendt <i>et al.</i>	62 (voie TA et TF)/51		12,1 ±10,0 7,1 ±5,2
Etudes contrôlées randomisées																																																	
CoreValve US	391 (82,8% voie TF, 17,2% voie NR)/359	83,2 ± 7,1 83,3±6,4	7,3 ±3,0 7,5±3,3																																														
NOTION	145 (96,5% voie TF, 3,5% voie NR)/135	79,2 ±4,9 79,0±4,7	2,9±1,6 3,1±1,7																																														
PARTNER 1	348 (29,3% voie TA, 70,7% voie TF)/351	83,6 ±6,8 84,5±6,4	11,8 ±3,3 11,7±3,5																																														
Etudes à score de propension																																																	
Armoiry <i>et al.</i>	799 (voie NR)/799	81 [76 ;85] 81 [77 ;85]	NR																																														
Calle-Valda <i>et al.</i>	50 (100% voie TF)/Conventionnel 50 Mini-invasif 50	85,6 ±4,9 84,2±5,1	NR																																														
Furukawa <i>et al.</i>	Voie TA 177, voie TF 177/177	TA 80 [75-84] TF 79 [75-83] 78 [75-82]	TA 3,6 [2,6 ;5,0] TF 3,4 [2,5 ;4,7] 3,2 [2,3 ;5,0]																																														
Johanson <i>et al.</i>	166 (voie TA 54,8%, voie TF 45,2%)/125	80±9 78±6																																															
Santarpino <i>et al.</i>	102 (voie TA 43,4%, voie TF 56,3%, voie NR 0,3%)/102	79±7 80±4																																															
Sponga <i>et al.</i>	40 (voie TA 22,1%, voie TF 75%, voie NR 2,9%)/40	87,6 [85 ;92,6] 86,7 [85 ; 91,6]																																															
Wendt <i>et al.</i>	62 (voie TA et TF)/51		12,1 ±10,0 7,1 ±5,2																																														
<table><tr><th colspan="2">TAVI vs SAVR</th><th colspan="2">p</th><th rowspan="2">I²=76%</th></tr><tr><td>mortalité</td><td>HR 1,38 IC_{95%} [1,10 ;1,73]</td><td colspan="2">P_{effet} = 0,005 P_{hétérogénéité} <0,0001</td></tr></table>						TAVI vs SAVR		p		I ² =76%	mortalité	HR 1,38 IC _{95%} [1,10 ;1,73]	P _{effet} = 0,005 P _{hétérogénéité} <0,0001																																				
TAVI vs SAVR		p		I ² =76%																																													
mortalité	HR 1,38 IC _{95%} [1,10 ;1,73]	P _{effet} = 0,005 P _{hétérogénéité} <0,0001																																															
Méta-analyses en sous-groupes :																																																	
<table><tr><th colspan="2">TAVI vs SAVR</th><th colspan="2">p</th><th rowspan="2">I²</th></tr><tr><td colspan="5">RCT</td></tr><tr><td>mortalité</td><td>HR 0,99 IC_{95%}[0,87 ;1,12]</td><td>P_{effet} = 0,83 P_{hétérogénéité} = 0,78</td><td colspan="2">0%</td></tr><tr><td colspan="5">PSM</td></tr><tr><td>mortalité</td><td>HR 1,68 IC_{95%}[1,36 ;2,08]</td><td>P_{effet} <0,00001 P_{hétérogénéité} = 0,18</td><td colspan="2">94,4%</td></tr></table>						TAVI vs SAVR		p		I ²	RCT					mortalité	HR 0,99 IC _{95%} [0,87 ;1,12]	P _{effet} = 0,83 P _{hétérogénéité} = 0,78	0%		PSM					mortalité	HR 1,68 IC _{95%} [1,36 ;2,08]	P _{effet} <0,00001 P _{hétérogénéité} = 0,18	94,4%																				
TAVI vs SAVR		p		I ²																																													
RCT																																																	
mortalité	HR 0,99 IC _{95%} [0,87 ;1,12]	P _{effet} = 0,83 P _{hétérogénéité} = 0,78	0%																																														
PSM																																																	
mortalité	HR 1,68 IC _{95%} [1,36 ;2,08]	P _{effet} <0,00001 P _{hétérogénéité} = 0,18	94,4%																																														
Méta-analyse « leave-one-out » :																																																	
Exclusion de 2 études dans lesquelles les patients avaient des scores Euroscore I significativement supérieurs dans le groupe TAVI vs le groupe SAVR.																																																	
<table><tr><th colspan="2">TAVI vs SAVR</th><th colspan="2">p</th><th rowspan="2">I²=79%</th></tr><tr><td>mortalité</td><td>HR 1,34 IC_{95%} [1,05 ;1,71]</td><td colspan="2">P_{effet} = 0,02 P_{hétérogénéité} <0,0001</td></tr></table>						TAVI vs SAVR		p		I ² =79%	mortalité	HR 1,34 IC _{95%} [1,05 ;1,71]	P _{effet} = 0,02 P _{hétérogénéité} <0,0001																																				
TAVI vs SAVR		p		I ² =79%																																													
mortalité	HR 1,34 IC _{95%} [1,05 ;1,71]	P _{effet} = 0,02 P _{hétérogénéité} <0,0001																																															

Il s'agit d'une méta-analyse non spécifique incluant des patients de profils différents avec des scores de risque opératoire variables et faisant appel à des dispositifs médicaux différents (dont certains obsolètes) avec des voies d'abord variables. L'étude présente certaines limites : les critères de jugement ne sont pas clairement identifiés, la collecte des données n'est pas décrite, l'analyse principale est grevée d'une forte hétérogénéité et plusieurs analyses en sous-groupes ont été réalisées. Au regard des limites soulevées, les résultats de cette étude doivent être interprétés avec prudence.

Etude	Objectif	Méthodes	Résultats																																																								
Elgendy I et al. ³	Comparer les résultats des valves autoexpansibles par rapport aux valves expansibles par ballonnet, chez les patients présentant une sténose aortique sévère symptomatique	Type d'étude : méta-analyse Bases de données consultées : MEDLINE, Web of Science, base de données CENTRAL et Clinicaltrials.gov. Critères d'inclusion : ▶ Etudes randomisées comparant les valves autoexpansibles (SEV) par rapport aux valves expansibles par ballonnet (BEV) ; ou comparant TAVI et chirurgie de remplacement valvulaire aortique (SAVR) pour une sténose aortique sévère symptomatique. ▶ Pas de restriction de langage. Collecte des données : Par 2 auteurs indépendants selon le design de l'étude, les caractéristiques des patients, les stratégies interventionnelles et les données des résultats cliniques. Le nombre d'événements survenus dans chaque bras a été tabulé et la qualité de l'évaluation de chaque étude a été contrôlée via l'outil Cochrane de risque de biais. Critères de jugement : Principaux : ▶ Efficacité : la mortalité toutes causes et tout accident vasculaire cérébral durant la période de suivi la plus longue disponible ▶ Sécurité : implantation d'un nouveau stimulateur cardiaque et la fuite paravalvulaire importante à sévère à 30 jours. Secondaires : ▶ Efficacité : mortalité cardiovasculaire et accidents vasculaires cérébraux invalidants ▶ Sécurité : hémorragies invalidantes ou mortelles et les complications vasculaires majeures à 30 jours. Méthode d'analyse : ▶ En intention de traiter ▶ Utilisation d'un modèle en réseau à effets aléatoires ▶ L'incohérence a été examinée en comparant les valeurs résiduelles de déviance et les statistiques du critère d'information sur la déviance en cohérence ajustée et incohérence ▶ Estimations présentées sous forme d'OR et intervalle de confiance à 95% ▶ L'hétérogénéité statistique a été calculée dans les essais à l'aide des statistiques I² ▶ Les valeurs I² <25%, 25-50%, > 50% correspondent respectivement à un degré d'hétérogénéité faible, modéré et élevé. ▶ Le biais de publication a été évalué à l'aide du test d'Egger. ▶ Analyses de sous-groupes pour les principaux résultats d'efficacité et d'innocuité :	▶ 10 études retenues avec 9439 patients : 2864 dans le groupe valve autoexpansible (SEV), 2569 dans le groupe valve expansible par ballonnet (BEV) 4006 dans le groupe SAVR. La voie transfémorale a été utilisée dans la plupart des cas. ▶ La durée du suivi était de 1 à 60 mois (le suivi médian pondéré est de 27 mois). ▶ Le biais de performance n'était pas clair dans tous les essais Les résultats rapportés sont les suivants : ▶ Critères de jugement principaux <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>Mortalité toutes causes</th><th></th><th>Accident vasculaire cérébral</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BEV vs SEV</td><td>OR = 1,06 IC_{95%} [0,79 ; 1,42]</td><td>BEV vs SEV</td><td>OR = 1,51 IC_{95%} [1,01 ; 2,26]</td></tr> <tr> <td>SAVR vs SEV</td><td>OR = 0,88 IC_{95%} [0,71 ; 1,10]</td><td>SAVR vs SEV</td><td>OR = 1,25 IC_{95%} [0,93 ; 1,67]</td></tr> <tr> <td></td><td>I² = 30%</td><td></td><td>I² = 32%</td></tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>Implantation nouveau stimulateur</th><th></th><th>Fuite paravalvulaire importante à sévère à 30j</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BEV vs SEV</td><td>OR = 0,5 IC_{95%} [0,32 ; 0,79]</td><td>BEV vs SEV</td><td>OR = 0,39 IC_{95%} [0,22 ; 0,68]</td></tr> <tr> <td>SAVR vs SEV</td><td>OR = 0,26 IC_{95%} [0,17 ; 0,40]</td><td>SAVR vs SEV</td><td>OR = 0,06 IC_{95%} [0,04 ; 0,12]</td></tr> <tr> <td></td><td>I² = 74%</td><td></td><td>I² = 0%</td></tr> </tbody> </table> ▶ Critères de jugement secondaires : <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>Mortalité cardiovasculaire</th><th></th><th>Accident vasculaire cérébral invalidant</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BEV vs SEV</td><td>OR = 1,12 IC_{95%} [0,78 ; 1,59]</td><td>BEV vs SEV</td><td>OR = 1,77 IC_{95%} [0,92 ; 3,41]</td></tr> <tr> <td>SAVR vs SEV</td><td>OR = 1,00 IC_{95%} [0,76 ; 1,30]</td><td>SAVR vs SEV</td><td>OR = 1,54 IC_{95%} [0,94 ; 2,53]</td></tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>Hémorragies invalidantes ou mortelles</th><th></th><th>Complications vasculaires majeures</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BEV vs SEV</td><td>OR = 0,49 IC_{95%} [0,21 ; 1,12]</td><td>BEV vs SEV</td><td>OR = 0,74 IC_{95%} [0,41 ; 1,34]</td></tr> <tr> <td>SAVR vs SEV</td><td>OR = 2,14 IC_{95%} [1,09 ; 4,20]</td><td>SAVR vs SEV</td><td>OR = 0,34 IC_{95%} [0,20 ; 0,58]</td></tr> </tbody> </table> - Les comparaisons directes et indirectes étaient cohérentes pour les résultats de sécurité. - Aucune preuve de biais de publication n'a été constatée pour aucun des résultats en utilisant le test d'Egger (toutes les valeurs p > 0,05).		Mortalité toutes causes		Accident vasculaire cérébral	BEV vs SEV	OR = 1,06 IC _{95%} [0,79 ; 1,42]	BEV vs SEV	OR = 1,51 IC _{95%} [1,01 ; 2,26]	SAVR vs SEV	OR = 0,88 IC _{95%} [0,71 ; 1,10]	SAVR vs SEV	OR = 1,25 IC _{95%} [0,93 ; 1,67]		I ² = 30%		I ² = 32%		Implantation nouveau stimulateur		Fuite paravalvulaire importante à sévère à 30j	BEV vs SEV	OR = 0,5 IC _{95%} [0,32 ; 0,79]	BEV vs SEV	OR = 0,39 IC _{95%} [0,22 ; 0,68]	SAVR vs SEV	OR = 0,26 IC _{95%} [0,17 ; 0,40]	SAVR vs SEV	OR = 0,06 IC _{95%} [0,04 ; 0,12]		I ² = 74%		I ² = 0%		Mortalité cardiovasculaire		Accident vasculaire cérébral invalidant	BEV vs SEV	OR = 1,12 IC _{95%} [0,78 ; 1,59]	BEV vs SEV	OR = 1,77 IC _{95%} [0,92 ; 3,41]	SAVR vs SEV	OR = 1,00 IC _{95%} [0,76 ; 1,30]	SAVR vs SEV	OR = 1,54 IC _{95%} [0,94 ; 2,53]		Hémorragies invalidantes ou mortelles		Complications vasculaires majeures	BEV vs SEV	OR = 0,49 IC _{95%} [0,21 ; 1,12]	BEV vs SEV	OR = 0,74 IC _{95%} [0,41 ; 1,34]	SAVR vs SEV	OR = 2,14 IC _{95%} [1,09 ; 4,20]	SAVR vs SEV	OR = 0,34 IC _{95%} [0,20 ; 0,58]
	Mortalité toutes causes		Accident vasculaire cérébral																																																								
BEV vs SEV	OR = 1,06 IC _{95%} [0,79 ; 1,42]	BEV vs SEV	OR = 1,51 IC _{95%} [1,01 ; 2,26]																																																								
SAVR vs SEV	OR = 0,88 IC _{95%} [0,71 ; 1,10]	SAVR vs SEV	OR = 1,25 IC _{95%} [0,93 ; 1,67]																																																								
	I ² = 30%		I ² = 32%																																																								
	Implantation nouveau stimulateur		Fuite paravalvulaire importante à sévère à 30j																																																								
BEV vs SEV	OR = 0,5 IC _{95%} [0,32 ; 0,79]	BEV vs SEV	OR = 0,39 IC _{95%} [0,22 ; 0,68]																																																								
SAVR vs SEV	OR = 0,26 IC _{95%} [0,17 ; 0,40]	SAVR vs SEV	OR = 0,06 IC _{95%} [0,04 ; 0,12]																																																								
	I ² = 74%		I ² = 0%																																																								
	Mortalité cardiovasculaire		Accident vasculaire cérébral invalidant																																																								
BEV vs SEV	OR = 1,12 IC _{95%} [0,78 ; 1,59]	BEV vs SEV	OR = 1,77 IC _{95%} [0,92 ; 3,41]																																																								
SAVR vs SEV	OR = 1,00 IC _{95%} [0,76 ; 1,30]	SAVR vs SEV	OR = 1,54 IC _{95%} [0,94 ; 2,53]																																																								
	Hémorragies invalidantes ou mortelles		Complications vasculaires majeures																																																								
BEV vs SEV	OR = 0,49 IC _{95%} [0,21 ; 1,12]	BEV vs SEV	OR = 0,74 IC _{95%} [0,41 ; 1,34]																																																								
SAVR vs SEV	OR = 2,14 IC _{95%} [1,09 ; 4,20]	SAVR vs SEV	OR = 0,34 IC _{95%} [0,20 ; 0,58]																																																								

- en fonction du risque chirurgical à l'inclusion (risque élevé, intermédiaire, faible)
- différents types de valves. Si un essai a utilisé plus d'une itération de valves dans un bras, les auteurs ont catégorisé ce bras en fonction de la valve prédominante utilisée (c'est-à-dire > 70%)
- selon la durée de suivi (30 jours, 1 an et 5 ans) pour les principaux critères d'efficacité.

- Les résultats de l'analyse des effets fixes pour les résultats de sécurité étaient cohérents avec le modèle à effets aléatoires.

► Analyse en sous-groupes selon le type de valve :

	Mortalité toutes causes vs SAVR	Tout accident vasculaire cérébral vs SAVR
ACURATE NEO	OR = 1,72 IC _{95%} [0,33 ; 8,95]	OR = 0,50 IC _{95%} [0,10 ; 2,40]
COREVALVE	OR = 1,25 IC _{95%} [0,92 ; 1,69]	OR = 0,85 IC _{95%} [0,54 ; 1,36]
COREVALVE EVOLUT R	OR = 0,92 IC _{95%} [0,50 ; 1,70]	OR = 0,69 IC _{95%} [0,31 ; 1,54]
SAPIEN	OR = 1,49 IC _{95%} [0,88 ; 2,51]	OR = 1,14 IC _{95%} [0,2 ; 2,71]
SAPIEN XT	OR = 3,47 IC _{95%} [2,28 ; 5,28]	OR = 2,09 IC _{95%} [1,09 ; 4,01]
SAPIEN 3	OR = 0,57 IC _{95%} [0,23 ; 1,39]	OR = 0,80 IC _{95%} [0,28 ; 2,28]

	Implantation nouveau stimulateur vs SAVR	Fuite paravalvulaire vs SAVR
ACURATE NEO	OR = 2,26 IC _{95%} [0,80 ; 6,44]	OR = 33,35 IC _{95%} [5,26 ; 211,40]
COREVALVE	OR = 5,00 IC _{95%} [3,17 ; 7,91]	OR = 12,73 IC _{95%} [5,94 ; 27,27]
COREVALVE EVOLUT R	OR = 2,93 IC _{95%} [1,58 ; 5,43]	OR = 12,28 IC _{95%} [3,27 ; 46,17]
SAPIEN	OR = 1,10 IC _{95%} [0,40 ; 3,04]	OR = 19,51 IC _{95%} [4,66 ; 81,79]
SAPIEN XT	OR = 1,53 IC _{95%} [0,85 ; 2,75]	OR = 2,36 IC _{95%} [0,40 ; 13,82]
SAPIEN 3	OR = 2,08 IC _{95%} [1,06 ; 4,07]	OR = 9,23 IC _{95%} [1,69 ; 50,52]

Il s'agit d'une méta-analyse avec plusieurs analyses en sous-groupes et analyses de sensibilité réalisées pour parer au critère d'hétérogénéité élevé. Cependant, les résultats doivent être interprétés avec précaution car les profils des patients peuvent être différents d'une étude à l'autre, il n'est pas exclu que d'autres voies d'abord que la voie transfémorale aient été utilisées et le nombre de patients inclus pour les analyses en sous-groupe n'est pas précisé.

04.1.1.3. DONNEES SPECIFIQUES

Vingt études spécifiques ont été fournies :

Une méta-analyse :

- ▶ Gozdek M *et al.*⁴ portant sur 2818 patients et visant à évaluer et comparer les résultats à court terme des bioprothèses ACURATE NEO et SAPIEN 3 chez des patients présentant une sténose valvulaire aortique native sévère symptomatique. Cette étude a été retenue et analysée.

Deux études contrôlées randomisées

- ▶ SCOPE I⁵ portant sur 739 patients à haut risque à 1 mois de suivi et visant à comparer l'efficacité et la sécurité de ACURATE NEO et SAPIEN 3.
- ▶ SCOPE II⁶ portant sur 796 patients à haut risque à 1 an de suivi et visant à comparer l'efficacité et la sécurité de ACURATE NEO et COREVALVE EVOLUT.

Ces deux études ont été retenues et analysées.

Deux études contrôlées non randomisées

- ▶ Kooistra N *et al.*⁷ portant sur 345 patients à 6 mois de suivi. L'objectif était de comparer ACURATE NEO et SAPIEN 3 sur le succès et la sécurité du dispositif chez des patients ayant une sténose aortique symptomatique sévère.
- ▶ Barbanti M *et al.*⁸ portant sur 300 patients dont l'objectif était d'étudier la faisabilité de la canulation d'ostium coronaire après la pose d'une bioprothèse valvulaire implantée par voie transcutanée et évaluer les facteurs prédictifs potentiels de la déficience de l'accès coronaire. Les patients inclus dans cette étude avaient une sténose aortique sévère et les produits étudiés étaient multiples (COREVALVE EVOLUT R, COREVALVE EVOLUT PRO, SAPIEN 3, SAPIEN ULTRA, ACURATE NEO TF et PORTICO).

Aucune de ces deux études fournies n'a été retenue au motif que des études de meilleur niveau de preuve ont été retenues par ailleurs (méta-analyses, études contrôlées randomisées, prospectives multicentriques et registres de plus de 500 patients).

Trois études prospectives multicentriques

- ▶ Le registre PROGRESS PVL incluant 500 patients à 1 an de suivi (protocole et rapport d'étude fournis). Cette étude a été retenue et analysée au regard de l'effectif important ayant reçu le dispositif ACURATE NEO.
- ▶ Husser O. *et al.*⁹ portant sur 130 patients appariés par score de propension (65 dans le groupe ACURATE NEO et 65 dans le groupe SAPIEN 3) à 30 jours de suivi. Elle visait à évaluer l'impact de ACURATE NEO et SAPIEN 3 sur l'implantation d'un stimulateur cardiaque chez des patients ayant un bloc de branche de faisceau droit préexistant. Cette étude sur score de propension n'a pas été retenue au motif que des études de meilleur

⁴ Gozdek, M, Zielinski, K.; Pasierski, M, Matteucci, M, Fina, D, Jiritano F *et al.* Transcatheter aortic valve replacement with self-expandable ACURATE neo as compared to balloon-expandable SAPIEN 3 in patients with severe aortic stenosis: Meta-analysis of randomized and propensity-matched studies. J Clin. Med. 2020; 9(2),397.

⁵ Lanz J, Kim WK, Walther T, Burgdorf C, Mollmann H, Linke A *et al.* Acurate neo vs. Sapien 3 Transcatheter Heart Valve System in Patients With Symptomatic Severe Aortic Stenosis - SCOPE I, Lancet, 2019;394(10209):1619-1628.

⁶ Tamburino C, Bleiziffer S, Thiele H, Scholtz S, Hildick-Smith D, Cunningham M *et al.* Comparison of Self-Expanding Bioprostheses for Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients With Symptomatic Severe Aortic Stenosis: SCOPE 2 Randomized Clinical Trial. Circulation. 2020 Dec 22;142(25):2431-2442. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051547. Epub 2020 Oct 15. PMID: 33054367. (+ rapport d'étude fourni)

⁷ Kooistra N, Intan-Goey V, Ziviello F, Leenders G, Kraaijeveld A, Doevendans P *et al.* Comparison of the Sapien 3 versus the ACURATE neo valve system: A propensity score analysis. Catheter Cardiovasc Interv. 2020;1-10

⁸ Barbanti M, Costa G, Picci A, Criscione E, Reddavid C, Valvo R *et al.* Coronary Cannulation After Transcatheter Aortic Valve Replacement: The RE-ACCESS Study, JACC Cardiovasc Interv. 2020;13(21):2542-2555.

⁹ Husser O, Pellegrini C, Kim WK, Holzamer A, Pilgrim T, Toggweiler S, *et al.* Transcatheter valve selection in patients with right bundle branch block and impact on pacemaker implantations. J ACC Cardiovasc Interv. 2019;12(18):1781-93.

niveau de preuve ont été retenues par ailleurs (méta-analyses, études contrôlées randomisées et registres de plus de 500 patients) et notamment des études contrôlées randomisées limitant au maximum le biais de sélection.

- ▶ Les résultats de registre France-TAVI concernant ACURATE NEO TA et ACURATE NEO ont été fournis. ACURATE NEO TA ne faisant pas l'objet de la demande, seuls les résultats d'ACURATE NEO (TF) sont décrits.

Trois études prospectives monocentriques

- ▶ Brinkert M *et al.*¹⁰ portant sur 229 patients à 1 an de suivi. L'objectif était d'évaluer la pertinence clinique des nouveaux troubles de la conduction après la pose de la bioprothèse valvulaire ACURATE NEO chez des patients sans bloc de branche gauche préexistant ou sans stimulateur cardiaque.
- ▶ Brinkert M *et al.*¹¹ portant sur 30 patients à 6 mois de suivi et visant à rapporter les fuites paravalvulaires et identifier les facteurs prédictifs après implantation de ACURATE NEO chez des patients présentant une sténose aortique sévère symptomatique.
- ▶ Pellegrini C *et al.*¹² portant sur 151 patients et visant à évaluer la sécurité et l'efficacité de ACURATE NEO à 30 jours et 1 an de suivi chez des patients présentant une sténose aortique sévère symptomatique.

Aucune des trois études fournies n'a été retenue au motif qu'elles étaient monocentriques, non comparatives et que des études de meilleur niveau de preuve ont été retenues (méta-analyses, études contrôlées randomisées, prospective multicentrique et registres de plus de 500 patients).

Six études rétrospectives multicentriques

- ▶ Mauri *et al.*¹³ portant sur 642 patients à 30 jours de suivi. L'objectif de l'étude était d'évaluer l'impact de la calcification de la zone de pose de la valve sur les fuites paravalvulaires après implantation. Les produits étudiés étaient multiples (SAPIEN 3, ACURATE NEO, COREVALVE EVOLUT R et LOTUS).
- ▶ Vera Vera *et al.*¹⁴ portant sur 514 patients et visant à déterminer et évaluer le différentiel hémodynamique et les résultats cliniques de multiples dispositifs (COREVALVE EVOLUT R, COREVALVE EVOLUT PRO, PORTICO, ACURATE NEO, ALLEGRA).
- ▶ Gorla *et al.*¹⁵ portant sur 392 patients. L'étude visait à évaluer le taux de fuites paravalvulaires et de succès du dispositif selon l'angle aortique chez des patients implantés par une bioprothèse valvulaire aortique transcathéter (PORTICO, ACURATE NEO ou COREVALVE EVOLUT PRO).
- ▶ Regazzoli *et al.*¹⁶ : registre TAVI SMALL incluant 859 patients à environ 1 an de suivi. L'objectif était d'évaluer et comparer les résultats des bioprothèses valvulaires implantées par voie transcutanée (ACURATE NEO, COREVALVE EVOLUT R, COREVALVE EVOLUT PRO, PORTICO) chez des patients ayant des sténoses aortiques et de petits anneaux.

¹⁰ Brinkert M, Wolfrum M, Moccetti F, Bossard M, Berte B, Cuculi F *et al.* Relevance of New Conduction Disorders After Implantation of the ACURATE Neo Transcatheter Heart Valve in the Aortic Valve Position, *Am J Cardiol.* 2020;125(5):783-787.

¹¹ Brinkert M, De Boeck B, Staempfl S, Wolfrum M, Moccetti F, Attinger-Toller A *et al.* Predictors of paravalvular leak following implantation of the ACURATE neo transcatheter heart valve: the PREDICT PVL study, *Open Heart* 2020, 7: e001391.

¹² Pellegrini C, Rheude T, Trenkwalder T, Mayr N, Michel J, Kastrati A *et al.* One-year clinical outcome with a novel self-expanding transcatheter heart valve. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2019;94(6):783-792.

¹³ Mauri V, Frohn T, Deuschl F, Mohamed K, Kuhr K, Reimann A *et al.* Impact of device landing zone calcification patterns on paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve replacement with different next-generation devices. *Open Heart.* 2020;7(1):e001164.

¹⁴ Vera Vera S, Nombela-Franco L, Santos-Martinez S, Moreno R, Jimenez-Diaz V, Rodriguez-Gabella T *et al.* Self-expandable transcatheter heart valves for aortic stenosis. Short-term outcome and matched hemodynamic performance, *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2020;S1885-5857(20)30422-9.

¹⁵ Gorla R, De Marco F, Garatti A, Bianchi G, Popolo Rubbio A, Acerbi E *et al.* Impact of aortic angle on transcatheter aortic valve implantation outcome with Evolut-R, Portico, and Acurate- NEO. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2021 ;97(1) :E135-E145.

¹⁶ 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.

- ▶ Pagnesi *et al.*¹⁷ portant sur 1262 patients à 1 an de suivi. L'objectif était d'évaluer l'impact d'une valvuloplastie aortique par ballonnet avant la pose d'ACURATE NEO chez des patients présentant une sténose aortique sévère.
- ▶ Pagnesi *et al.*¹⁸ portant sur 1551 patients à 30 jours de suivi visant à comparer les résultats cliniques et échocardiographiques des bioprothèses ACURATE NEO et COREVALVE EVOLUT PRO.

Aucune de ces études n'a été retenue au motif que des études de meilleur niveau de preuve ont été retenues (méta-analyses, études contrôlées randomisées, prospective multicentrique et registres de plus de 500 patients) : elles étaient rétrospectives et cinq d'entre elles réalisaient des comparaisons entre différents dispositifs alors que le dessin de l'étude ne permettait pas de conclure avec suffisamment de puissance sur l'intérêt d'une valve par rapport à l'autre (résultats à valeur exploratoire). Enfin, l'étude de Pagnesi *et al.*¹⁷ n'a pas été retenue car l'objectif était d'évaluer l'impact de la pré-dilatation de la bioprothèse ACURATE NEO.

Trois études rétrospectives monocentriques

- ▶ Kim *et al.*¹⁹ portant sur 1000 patients à 30 jours de suivi et visant à évaluer la courbe d'apprentissage, l'efficacité et la sécurité de l'implantation de ACURATE NEO chez des patients présentant une sténose aortique sévère.
- ▶ Siqueira *et al.*²⁰ portant sur 104 patients avec un suivi médian de 3 ans. L'étude visait à évaluer les résultats cliniques et échocardiographiques à moyen et long terme après implantation de ACURATE NEO chez des patients symptomatiques à haut risque.
- ▶ Costa *et al.*²¹ portant sur 346 patients à 30 jours de suivi et visant à évaluer 3 valves percutanées ACURATE NEO, SAPIEN 3 et EVOLUT R.

Aucune de ces trois études n'a été retenue au motif qu'elles étaient rétrospectives, monocentriques et que des études de meilleur niveau de preuve ont été retenues (méta-analyses, études contrôlées randomisées, prospective multicentrique et registres de plus de 500 patients).

Méta-analyse spécifique :

¹⁷ Pagnesi M, Kim W, Conradi L, Barbanti M, Stefanini G, Schofer J *et al.* Impact of predilatation prior to transcatheter aortic valve implantation with the self-expanding Acurate neo device (from the Multicenter NEOPRO Registry). *Am J Cardiol.* 2020;125(9):1369-1377.

¹⁸ Pagnesi M, Kim W, Conradi L, Barbanti M, Stefanini G, Zeus T *et al.* Transcatheter aortic valve replacement with next-generation self-expanding devices - A multicenter, retrospective, propensity-matched comparison of Evolut PRO versus Acurate neo transcatheter heart valves. *JACC Cardiovascular Interv.* 2019;12(5):433-443.

¹⁹ Kim W, Mollmann H, Liebetrau C, Renker M, Walther T, Hamm C *et al.* Effectiveness and safety of the ACURATE Neo prosthesis in 1,000 Patients with aortic stenosis. *Am J Cardiol.* 2020;131:12-16.

²⁰ Siqueira D, Simonato M, Ramos A, Bignoto T, Le Bihan D, Barreto R *et al.* Mid- to long-term clinical and echocardiographic outcomes after transcatheter aortic valve replacement with a new generation, self-expandable system. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2021;97(1):167-174.

²¹ Costa G, Buccheri S, Barbanti M, Picci A, Todaro D, Di Simone E *et al.* Outcomes of three different new generation transcatheter aortic valve prostheses. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2019;95(3):398-407.

Etude	Objectif	Méthodes	Nombre de patients et caractéristiques	Résultats																								
Gozdek M et al. ⁴	Evaluer et comparer les résultats à court terme des bioprothèses ACURATE NEO et SAPIEN 3 chez des patients ayant une sténose valvulaire aortique native sévère symptomatique	Type d'étude : méta-analyse Bases de données consultées : PubMed, ClinicalKey, Web of Science et Google Scholar Critères d'inclusion : - Etudes randomisées ou observationnelles à score de propension comparant les valves ACURATE NEO par rapport aux valves SAPIEN 3 - Restriction de la langue : publications en anglais Collecte des données : Par 2 auteurs indépendants. Divergences résolues par consensus. Critères de jugement : Etablis selon les définitions VARC-2 - procédure : pré-dilatation et post-dilatation, temps procédural et volume de contraste - cliniques : implantation d'un stimulateur cardiaque permanent, complications vasculaires majeures (MVC), hémorragie grave (potentiellement mortelle et / ou majeure), atteinte rénale aiguë (AKI), accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde et mortalité à 30 jours. - fonctionnels : gradient transvalvulaire moyen, mismatch patient-prothèse (PPM) et fuites paravalvulaires légère et importante à sévère (PVL). - composites : succès de la pose et survie immédiate Méthode d'analyse : - en intention de traiter - pour les variables dichotomiques : estimations présentées sous forme de RR et intervalle de confiance à 95% - pour les variables continues : estimations sous forme de moyenne de différence MD et intervalle de confiance	- 6 études ont été retenues : 1 RCT et 5 études observationnelles - 2818 patients : ACURATE NEO (n=1256) et SAPIEN 3 (n=1562) - Accès transfémoral principalement utilisé pendant la procédure TAVI (dans cinq études, utilisé exclusivement) - Dans une étude, accès transfémoral et transapical dans 75,7% vs 24,3% pour ACURATE NEO et 74,5% vs 25,5% pour SAPIEN 3. - Pour la voie transapicale, le système ACURATE TA a été utilisé	► Procéduraux <table><thead><tr><th></th><th>ACURATE NEO vs SAPIEN 3</th></tr></thead><tbody><tr><td>Pré-dilatation</td><td>88,4% vs 52,9% RR 2,05, IC_{95%}, [1,44 ; 2,94] p <0,0001; I² = 97%</td></tr><tr><td>Post-dilatation</td><td>45,3% vs 17,2% RR 3,10, IC_{95%}, [2,01 ; 4,77] p <0,00001; I² = 88%</td></tr><tr><td>Volume de produit de contraste</td><td>130,3 ± 56,1 mL vs 109,7 ± 50,3 mL MD = 18,22 IC_{95%}, [10,04, 26,40] p <0,0001</td></tr><tr><td>Durée de l'intervention</td><td>60.1± 28.6 min. vs 56.5.9 ± 26.0 min. MD = 3.06, IC_{95%}, [-0.66, 6.76] p =0,06; I² = 60%</td></tr></tbody></table> ► Cliniques Mortalité toutes causes : 61 patients soit 2,2% sont morts dans les 30 jours, ACURATE NEO : 2,9% et SAPIEN 3 : 1,6%. RR 1,77 IC_{95%}, [1,03 ; 3,04], p=0,04, I²=0%. <table><thead><tr><th></th><th>ACURATE NEO vs SAPIEN 3</th></tr></thead><tbody><tr><td>Implantation stimulateur cardiaque *</td><td>10,1% vs 14,2% RR 0,72, IC_{95%}, [0,58 ; 0,89] p =0,003; I² = 75,9%</td></tr><tr><td>Complications vasculaires majeures</td><td>RR 1,21, IC_{95%}, [0,89 ; 1,65] p =0,23; I² = 6%</td></tr><tr><td>Atteinte rénale aigue</td><td>RR 1,28, IC_{95%}, [0,71 ; 2,31] p =0,42; I² = 15%</td></tr><tr><td>Infarctus du myocarde périprocédural</td><td>RR 1,76, IC_{95%}, [0,36 ; 8,47] p =0,428; I² = 0%</td></tr><tr><td>Accident vasculaire cérébral</td><td>RR 0,95, IC_{95%}, [0,57 ; 1,57] p =0,84; I² = 0%</td></tr><tr><td>Hémorragies sévères</td><td>RR 1,23, IC_{95%}, [0,95 ; 1,61] p =0,12; I² = 0%</td></tr></tbody></table> * Les estimations dérivées de SCOPE I différaient des estimations regroupées (Pinteraction = 0,05) avec des taux plus élevés de stimulateur cardiaque permanent observés avec SAPIEN 3 dans les études appariées au score de propension (9,3% <i>versus</i> 15,8%).		ACURATE NEO vs SAPIEN 3	Pré-dilatation	88,4% vs 52,9% RR 2,05, IC _{95%} , [1,44 ; 2,94] p <0,0001; I ² = 97%	Post-dilatation	45,3% vs 17,2% RR 3,10, IC _{95%} , [2,01 ; 4,77] p <0,00001; I ² = 88%	Volume de produit de contraste	130,3 ± 56,1 mL vs 109,7 ± 50,3 mL MD = 18,22 IC _{95%} , [10,04, 26,40] p <0,0001	Durée de l'intervention	60.1± 28.6 min. vs 56.5.9 ± 26.0 min. MD = 3.06, IC _{95%} , [-0.66, 6.76] p =0,06; I ² = 60%		ACURATE NEO vs SAPIEN 3	Implantation stimulateur cardiaque *	10,1% vs 14,2% RR 0,72, IC _{95%} , [0,58 ; 0,89] p =0,003; I ² = 75,9%	Complications vasculaires majeures	RR 1,21, IC _{95%} , [0,89 ; 1,65] p =0,23; I ² = 6%	Atteinte rénale aigue	RR 1,28, IC _{95%} , [0,71 ; 2,31] p =0,42; I ² = 15%	Infarctus du myocarde périprocédural	RR 1,76, IC _{95%} , [0,36 ; 8,47] p =0,428; I ² = 0%	Accident vasculaire cérébral	RR 0,95, IC _{95%} , [0,57 ; 1,57] p =0,84; I ² = 0%	Hémorragies sévères	RR 1,23, IC _{95%} , [0,95 ; 1,61] p =0,12; I ² = 0%
			ACURATE NEO vs SAPIEN 3																									
Pré-dilatation	88,4% vs 52,9% RR 2,05, IC _{95%} , [1,44 ; 2,94] p <0,0001; I ² = 97%																											
Post-dilatation	45,3% vs 17,2% RR 3,10, IC _{95%} , [2,01 ; 4,77] p <0,00001; I ² = 88%																											
Volume de produit de contraste	130,3 ± 56,1 mL vs 109,7 ± 50,3 mL MD = 18,22 IC _{95%} , [10,04, 26,40] p <0,0001																											
Durée de l'intervention	60.1± 28.6 min. vs 56.5.9 ± 26.0 min. MD = 3.06, IC _{95%} , [-0.66, 6.76] p =0,06; I ² = 60%																											
	ACURATE NEO vs SAPIEN 3																											
Implantation stimulateur cardiaque *	10,1% vs 14,2% RR 0,72, IC _{95%} , [0,58 ; 0,89] p =0,003; I ² = 75,9%																											
Complications vasculaires majeures	RR 1,21, IC _{95%} , [0,89 ; 1,65] p =0,23; I ² = 6%																											
Atteinte rénale aigue	RR 1,28, IC _{95%} , [0,71 ; 2,31] p =0,42; I ² = 15%																											
Infarctus du myocarde périprocédural	RR 1,76, IC _{95%} , [0,36 ; 8,47] p =0,428; I ² = 0%																											
Accident vasculaire cérébral	RR 0,95, IC _{95%} , [0,57 ; 1,57] p =0,84; I ² = 0%																											
Hémorragies sévères	RR 1,23, IC _{95%} , [0,95 ; 1,61] p =0,12; I ² = 0%																											

	à 95% calculés à l'aide d'un modèle à effets aléatoires. - L'hétérogénéité statistique a été calculée dans les essais à l'aide des statistiques I² - Les valeurs 25%, 50% et 70% correspondent respectivement à un degré d'hétérogénéité (I²) faible, modéré et élevé. - pour parer au degré élevé d'hétérogénéité anticipé parmi les essais majoritairement non randomisés, un modèle à effets aléatoires à variance inversée (DerSimonian – Laird) a été appliqué - plusieurs analyses de méta-régression pour évaluer la relation entre la mortalité toutes causes confondues à 30 jours et les autres paramètres évalués.		► Fonctionnels <table><tr><th></th><th>ACURATE NEO vs SAPIEN 3</th></tr><tr><td>Fuites paravalvulaires légères</td><td>45,5% vs 28,0% RR 1,60, IC_{95%}, [1,40 ; 1,84] p <0,00001; I² = 14%</td></tr><tr><td>Fuites paravalvulaires importantes à sévères</td><td>RR 3,70, IC_{95%}, [2,04 ; 6,70] p <0,0001; I² = 53%</td></tr><tr><td>Gradient transvalvulaire moyen en sortie et à 30 jours post opératoire</td><td>8.7±4.5 vs 12,4±4.7 mmHg p <0,00001 7,5±3,4 vs 11,5±4.9 mmHg p <0,00001</td></tr></table>		ACURATE NEO vs SAPIEN 3	Fuites paravalvulaires légères	45,5% vs 28,0% RR 1,60, IC _{95%} , [1,40 ; 1,84] p <0,00001; I ² = 14%	Fuites paravalvulaires importantes à sévères	RR 3,70, IC _{95%} , [2,04 ; 6,70] p <0,0001; I ² = 53%	Gradient transvalvulaire moyen en sortie et à 30 jours post opératoire	8.7±4.5 vs 12,4±4.7 mmHg p <0,00001 7,5±3,4 vs 11,5±4.9 mmHg p <0,00001
	ACURATE NEO vs SAPIEN 3										
Fuites paravalvulaires légères	45,5% vs 28,0% RR 1,60, IC _{95%} , [1,40 ; 1,84] p <0,00001; I ² = 14%										
Fuites paravalvulaires importantes à sévères	RR 3,70, IC _{95%} , [2,04 ; 6,70] p <0,0001; I ² = 53%										
Gradient transvalvulaire moyen en sortie et à 30 jours post opératoire	8.7±4.5 vs 12,4±4.7 mmHg p <0,00001 7,5±3,4 vs 11,5±4.9 mmHg p <0,00001										

Il s'agit d'une méta-analyse, dont les études retenues sont majoritairement observationnelles, qui a inclus des patients de profils différents. Les indications justifiant de la pose des bioprothèses ne sont pas précisées et les caractéristiques des patients sont insuffisamment décrites. De plus, dans une des études retenues, les voies transfémorale et transapicale ont été utilisées (soit sur les dispositifs ACURATE NEO TF et ACURATE NEO TA) et le groupe intitulé ACURATE NEO regroupe des patients avec une valve ACURATE TA implantée par voie transapicale et ne faisant pas l'objet de la demande.

SCOPE I (voir résultats détaillés dans le résumé tabulé annexe I)

Objectif :

Comparer l'efficacité et la sécurité des valves ACURATE NEO et SAPIEN 3.

Méthode :

SCOPE I est une étude prospective, comparative de non-infériorité, randomisée et multicentrique. La population étudiée concerne les patients avec sténose aortique sévère symptomatique considérés comme inopérables ou à risque élevé pour un remplacement chirurgical (Euroscore logistique $\geq 20\%$ ou STS $\geq 10\%$ ou comorbidités associées non prises en compte dans les scores de risque mais évaluées par une équipe médico-chirurgicale).

Le critère de jugement principal était un critère composite associant deux critères d'évaluation dérivés du VARC-2 (sécurité précoce et efficacité clinique) à 30 jours incluant :

- Décès toutes causes confondues
- Accident vasculaire cérébral
- Hémorragie majeure ou invalidante
- Complications vasculaires majeures
- Obstruction des artères coronaires nécessitant une intervention
- Atteinte rénale aiguë (stade 2 ou plus)
- Réhospitalisation pour symptômes liés à la valve ou insuffisance cardiaque congestive
- Dysfonctionnement lié à la valve (critère échographique).

Le protocole prévoyait une analyse sur la population en intention de traiter et sur la population en per protocol en cas de cross-over et violation de protocole.

Le calcul du nombre de sujets nécessaires prévoyait l'inclusion d'au moins 730 patients pour une incidence présumée du critère de jugement principal de 22%. La borne de non-infériorité était fixée à 7,7% et la puissance à 80% avec un seuil de significativité α en bilatéral de 5%.

Résultats :

Un total de 730 patients a été randomisé (372 patients pour le groupe ACURATE NEO et 367 patients pour le groupe SAPIEN 3).

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

	ACURATE NEO n = 372	SAPIEN 3 n = 367
Age	82,6 $\pm$ 4,3	83,0 $\pm$ 3,9
Femme	218 (59%)	202 (55%)
Homme	154 (41%)	165 (45%)
Classification NYHA III ou IV	287 (77%)	268 (73%)
CCS grade III ou IV	21 (6%), n=372	23 (6%), n=365
Risque de mortalité prévisible (STS)	3,7% [2,5–4,9]	3,4% [2,6–5,2]
Diabète	108 (29%)	116 (32%)
Hypertension artérielle	341 (92%)	333 (91%)
Antécédents de fibrillation auriculaire ou de flutter	133 (36%)	136 (37%)
Stimulateur cardiaque permanent	43 (12%)	36 (10%)
Antécédent d'infarctus du myocarde	39 (10%)	47 (13%)
Antécédents de fibrillation auriculaire ou de flutter	133 (36%)	136 (37%)
Stimulateur cardiaque permanent	43 (12%)	36 (10%)
Antécédent d'infarctus du myocarde	39 (10%)	47 (13%)
Antécédent d'AVC ou d'attaque ischémique transitoire	47 (13%)	47 (13%)

La population d'analyse des critères de jugement n'était pas spécifiée.

Les résultats du critère de jugement principal à 30 jours sont repris ci-dessous.

	ACURATE NEO n = 367	SAPIEN 3 n = 364	Différence de risque IC 95 %	p
Critère composite Analyse en non- infériorité	87/367 (24%)	60/364 (16%)	7,1% [NA ; 12,0]	0,42
Critère composite Analyse en supériorité	87/367 (24%)	60/364 (16%)	7,1% [1,3 ; 12,9]	0,0156

Commentaires :

Les patients inclus dans l'étude ne sont pas superposables aux indications revendiquées. En effet, les patients inclus sont des patients à haut risque mais également à risque intermédiaire et à bas risque. Par ailleurs, il s'agit d'une étude de non-infériorité possédant un critère de jugement principal composite associant des événements de gravité différente (événements cliniques et échocardiographiques). La population d'analyse sur le critère de jugement principal n'est pas spécifiée. Les résultats sur ce critère :

- ▶ *ont échoué à montrer la non-infériorité d'ACURATE NEO par rapport à SAPIEN 3 ;*
- ▶ *ont mis en évidence la supériorité de SAPIEN 3 sur ACURATE NEO.*

SCOPE II^B : (voir résultats détaillés dans le résumé tabulé annexe I)

Objectif :

Comparer l'efficacité et la sécurité des valves ACURATE NEO et COREVALVE EVOLUT.

Méthode :

SCOPE II est une étude prospective, comparative de non-infériorité, randomisée, en ouvert et multicentrique. La population étudiée concerne les patients avec sténose aortique sévère symptomatique considérés comme inopérables ou à risque élevé pour un remplacement chirurgical (Euroscore logistique $\geq 20\%$ ou STS $\geq 10\%$ ou comorbidités associées non prises en compte dans les scores de risque mais évaluées par une équipe médico-chirurgicale)

Le critère de jugement principal est un critère composite associant les décès toutes causes ou les accidents vasculaires cérébraux invalidants ou non à 1 an.

Le protocole prévoyait une analyse sur la population en intention de traiter et sur la population en per protocol. Le protocole prévoyait que si la non-infériorité était démontrée, le critère de jugement principal serait testé en supériorité en utilisant un taux d'erreur bilatéral de type I de 5%.

Le calcul du nombre de sujets nécessaires prévoyait l'inclusion d'au moins 764 patients pour le critère de jugement principal avec une incidence présumée de 12%. La borne de non-infériorité a été fixée à 6% avec une puissance de 80% et un seuil de significativité α en bilatéral de 5%. L'évaluation des données manquantes est de 5%.

Résultats :

Un total de 796 patients a été randomisé (398 patients pour chaque groupe en intention de traiter).

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

Principales caractéristiques cliniques	ACURATE NEO n = 398	COREVALVE EVOLUT n = 398
Age	83,4 ± 4,2	82,9 ± 4,3
Femme	263 (66%)	275 (69%)
Homme	135 (34%)	123 (31%)
Classification NYHA III ou IV	262 (66%), n=397	250 (63%), n=394
CCS grade III ou IV	18 (5%), n=397	22 (6%), n=394
Syncope	35 (9%), n=397	56 (14%), n=394
Risque de mortalité prévisible (STS)	4,6 ± 3,0	4,5 ± 2,7
Diabète	108 (27%), n=397	113 (29%), n=394
Hypertension artérielle	350 (88%), n=397	328 (83%), n=394
Maladie des artères coronaires	171 (43%), n=397	149 (38%), n=394
Maladie pulmonaire obstructive chronique	37 (9%), n=397	55 (14%), n=394
Maladie artérielle cérébrale extra-crânienne	21 (5%), n=397	19 (5%), n=394
Maladie des artères périphériques	30 (8%), n=397	41 (10%), n=394
Implantation préalable d'un stimulateur cardiaque	35 (9%), n=397	40 (10%), n=394
Antécédent Infarctus du myocarde	36 (9%), n=397	31 (8%), n=394
Antécédent d'angioplastie	107 (27%), n=397	96 (24%), n=394
Antécédent chirurgie cardiaque	28 (7%), n=397	16 (4%), n=394
Antécédent valvuloplastie aortique	5 (1%), n=397	7 (2%), n=394
Antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire	43 (11%), n=397	56 (14%), n=394

Les résultats du critère de jugement principal sont repris ci-dessous.

	ACURATE NEO (n =398)	COREVALVE EVOLUT (n=398)	Différence de risque IC 95 %	p
Critère composite à 1 an (PP)	55 (15,3%)	50 (14,3%)	1,0% [NA ; 5,4]	$p_{\text{non inf}} = 0,0314$ $p_{\text{sup}} = 0,70$
Décès toutes causes	43 (12%)	32 (9%)		
AVC	16 (4%)	23 (7%)		
Critère composite à 1 an (ITT)	59 (15,8%)	52 (13,9%)	1,8% [NA ; 6,1]	0,0549
Décès toutes causes	46 (13%)	33 (9%)	3,47% [-1,01 ; 7,95]	
AVC	18 (5%)	24 (6%)	-1,61 [-4,85 ; 1,62]	

Commentaires :

Les patients inclus dans l'étude ne sont pas superposables aux indications revendiquées. En effet, les patients inclus sont des patients à haut risque mais également à risque intermédiaire. Les résultats sur la non-infériorité du critère de jugement principal sur la population per protocol ne sont pas confirmés sur la population en intention de traiter ce qui met en évidence un biais d'attrition important. Au total, les résultats de cette étude ne permettent pas de conclure à la non-infériorité d'ACURATE NEO par rapport à COREVALVE EVOLUT.

Registres

Etude	Objectif	Méthodes	Nombre de patients et caractéristiques	Résultats																																																																																																																									
Registre PROGRESS PVL Erreur ! Signet non défini.	Principal : évaluer la sécurité et l'efficacité de la bioprothèse aortique ACURATE NEO et du système de pose ACURATE TF chez les patients ayant une sténose aortique sévère. Secondaire : collecter et analyser les résultats de sécurité conformement au Valve Academic Research Consortium (VARC-2).	Type d'étude : Registre observationnel prospectif, simple bras, ouvert et multicentrique	Population en intention de traiter (ITT) : 500 patients Population per protocole (PP) : 498 patients	► Critère de jugement principal :																																																																																																																									
		Critères d'inclusion : Patients ayant une sténose aortique sévère et éligibles à l'implantation d'une valve aortique par voie transcatanée (TAVI) Critères de jugement : - principal : Analyse per protocole (PP) Régurgitation aortique à l'échocardiographie post-procédural, à 7 jours de suivi ou à la sortie de l'hôpital, à 30 jours et à 12 mois de suivi. - secondaires : analyse en intention de traiter (ITT) ○ Succès de la procédure ○ Succès du dispositif à 7 jours de suivi (ou à la sortie de l'hôpital) défini comme l'absence de mortalité intra-procédural à 24H, le positionnement correct de la valve et performance déterminée par les éléments suivants : ▪ Surface d'orifice effective indexée (EOA)> 0,85 cm²/m² ▪ Gradient valvulaire aortique moyen <20 mmHg ou vitesse de pointe < 3 m / s ▪ Pas de régurgitation valvulaire prothétique importante ou sévère ○ Décès toute cause ○ Accident vasculaire cérébral invalidant ou non ○ Complications vasculaires ○ Hémorragies ○ Infarctus du myocarde ○ Atteinte rénale sévère ○ Complications liées au TAVI ○ Critère de sécurité VARC-2 ○ Classe NYHA; ○ Amélioration des fonctions hémodynamiques (EOA et	<table><tr><th>Principales caractéristiques</th><th>N= 500 (ITT)</th></tr><tr><td>Age (année)</td><td>81,8 ± 5,1</td></tr><tr><td>Femme/homme</td><td>306/500 (61,2%) / (194/500) 38,8%)</td></tr><tr><td>Indice de masse corporelle (kg/m2)</td><td>27,6 ± 4,8</td></tr><tr><td>Pathologie vasculaire périphérique</td><td>29/500 (5,8%)</td></tr><tr><td>Score EuroSCORE I (%)</td><td>21,1 ± 16,6</td></tr><tr><td>Score EuroSCORE I ≥ 20%</td><td>117/312 (37,5%)</td></tr><tr><td>Score EuroSCORE II (%)</td><td>6,2 ± 6,8</td></tr><tr><td>Score STS* (%)</td><td>6,0 ± 4,5</td></tr><tr><td>Score STS > 10%</td><td>64/357 (17,9%)</td></tr><tr><td colspan="2">Classe NYHA :</td></tr><tr><td>Stade I</td><td>14/500 (2,8%)</td></tr><tr><td>Stade II</td><td>106/500 (21,2%)</td></tr><tr><td>Stade III</td><td>309/500 (61,8%)</td></tr><tr><td>Stade IV</td><td>49/500 (9,8%)</td></tr><tr><td>Inconnu</td><td>22/500 (4,4%)</td></tr></table>	Principales caractéristiques	N= 500 (ITT)	Age (année)	81,8 ± 5,1	Femme/homme	306/500 (61,2%) / (194/500) 38,8%)	Indice de masse corporelle (kg/m2)	27,6 ± 4,8	Pathologie vasculaire périphérique	29/500 (5,8%)	Score EuroSCORE I (%)	21,1 ± 16,6	Score EuroSCORE I ≥ 20%	117/312 (37,5%)	Score EuroSCORE II (%)	6,2 ± 6,8	Score STS* (%)	6,0 ± 4,5	Score STS > 10%	64/357 (17,9%)	Classe NYHA :		Stade I	14/500 (2,8%)	Stade II	106/500 (21,2%)	Stade III	309/500 (61,8%)	Stade IV	49/500 (9,8%)	Inconnu	22/500 (4,4%)	<table><tr><th>Sévérité de la régurgitation aortique (PP)</th><th>Post-procédure</th><th>A 7 jours de suivi ou sortie de l'hôpital</th><th>A 30 jours de suivi</th><th>A 12 mois de suivi</th></tr><tr><td>Aucune</td><td>7/102 (6,9%)</td><td>60/379 (15,8%)</td><td>43/286 (15,0%)</td><td>90/236 (38,1%)</td></tr><tr><td>1+</td><td>26/102 (25,5%)</td><td>125/379 (33,0%)</td><td>82/286 (28,7%)</td><td>64/236 (27,1%)</td></tr><tr><td>2+</td><td>48/102 (47,1%)</td><td>136/379 (35,9%)</td><td>123/286 (43,0%)</td><td>61/236 (25,8%)</td></tr><tr><td>2+/3+</td><td>11/102 (10,8%)</td><td>33/379 (8,7%)</td><td>19/286 (6,6%)</td><td>7/236 (3,0%)</td></tr><tr><td>3+</td><td>6/102 (5,9%)</td><td>14/379 (3,7%)</td><td>13/286 (4,5%)</td><td>7/236 (3,0%)</td></tr><tr><td>3+/4+</td><td>1/102 (1,0%)</td><td>3/379 (0,8%)</td><td>1/286 (0,3%)</td><td>0</td></tr><tr><td>4+</td><td>0</td><td>1/379 (0,3%)</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>Non précisé</td><td>3/102 (2,9%)</td><td>7/379 (1,8%)</td><td>5/286 (1,7%)</td><td>7/236 (3,0%)</td></tr></table> ► Critères de jugement secondaires : <table><tr><th></th><th>ITT (n=500)</th></tr><tr><td>Succès de la procédure</td><td>98,4% (492/500)</td></tr><tr><td>Succès du dispositif</td><td>56,8% (175/308)</td></tr></table> <table><tr><th></th><th>A 7 jours de suivi ou sortie de l'hôpital</th><th>A J30 jours de suivi</th><th>A 12 mois de suivi</th></tr><tr><td>Décès toutes causes</td><td>5/498 (1,0%)</td><td>11/496 (2,2%)</td><td>54/475 (11,4%)</td></tr><tr><td>Décès cardiovasculaire</td><td>5/498 (1,0%)</td><td>10/496 (2,0%)</td><td>34/475 (7,2%)</td></tr><tr><td>AVC</td><td>8/498 (1,6%)</td><td>13/496 (2,6%)</td><td>17/475 (3,6%)</td></tr><tr><td>AVC invalidant</td><td>7/498 (1,4%)</td><td>12/496 (2,4%)</td><td>15/475 (3,2%)</td></tr><tr><td>Complication vasculaire majeure</td><td>17/498 (3,4%)</td><td>17/496 (3,4%)</td><td>18/475 (3,8%)</td></tr><tr><td>Hémorragie invalidante voire engageant le pronostic vital</td><td>7/498 (1,4%)</td><td>7/496 (1,4%)</td><td>16/475 (3,4%)</td></tr><tr><td>Infarctus du myocarde</td><td>4/498 (0,8%)</td><td>4/496 (0,8%)</td><td>9/475 (1,9%)</td></tr><tr><td>Insuffisance rénale aigue (score AKIN 2-3)</td><td>4/498 (0,8%)</td><td>4/496 (0,8%)</td><td>5/475 (1,1%)</td></tr><tr><td>Pose d'un nouveau stimulateur cardiaque permanent</td><td>49/498 (9,8%)</td><td>51/496 (10,3%)</td><td>58/475 (12,2%)</td></tr></table>	Sévérité de la régurgitation aortique (PP)	Post-procédure	A 7 jours de suivi ou sortie de l'hôpital	A 30 jours de suivi	A 12 mois de suivi	Aucune	7/102 (6,9%)	60/379 (15,8%)	43/286 (15,0%)	90/236 (38,1%)	1+	26/102 (25,5%)	125/379 (33,0%)	82/286 (28,7%)	64/236 (27,1%)	2+	48/102 (47,1%)	136/379 (35,9%)	123/286 (43,0%)	61/236 (25,8%)	2+/3+	11/102 (10,8%)	33/379 (8,7%)	19/286 (6,6%)	7/236 (3,0%)	3+	6/102 (5,9%)	14/379 (3,7%)	13/286 (4,5%)	7/236 (3,0%)	3+/4+	1/102 (1,0%)	3/379 (0,8%)	1/286 (0,3%)	0	4+	0	1/379 (0,3%)	0	0	Non précisé	3/102 (2,9%)	7/379 (1,8%)	5/286 (1,7%)	7/236 (3,0%)		ITT (n=500)	Succès de la procédure	98,4% (492/500)	Succès du dispositif	56,8% (175/308)		A 7 jours de suivi ou sortie de l'hôpital	A J30 jours de suivi	A 12 mois de suivi	Décès toutes causes	5/498 (1,0%)	11/496 (2,2%)	54/475 (11,4%)	Décès cardiovasculaire	5/498 (1,0%)	10/496 (2,0%)	34/475 (7,2%)	AVC	8/498 (1,6%)	13/496 (2,6%)	17/475 (3,6%)	AVC invalidant	7/498 (1,4%)	12/496 (2,4%)	15/475 (3,2%)	Complication vasculaire majeure	17/498 (3,4%)	17/496 (3,4%)	18/475 (3,8%)	Hémorragie invalidante voire engageant le pronostic vital	7/498 (1,4%)	7/496 (1,4%)	16/475 (3,4%)	Infarctus du myocarde	4/498 (0,8%)	4/496 (0,8%)	9/475 (1,9%)	Insuffisance rénale aigue (score AKIN 2-3)	4/498 (0,8%)	4/496 (0,8%)	5/475 (1,1%)	Pose d'un nouveau stimulateur cardiaque permanent	49/498 (9,8%)
Principales caractéristiques	N= 500 (ITT)																																																																																																																												
Age (année)	81,8 ± 5,1																																																																																																																												
Femme/homme	306/500 (61,2%) / (194/500) 38,8%)																																																																																																																												
Indice de masse corporelle (kg/m2)	27,6 ± 4,8																																																																																																																												
Pathologie vasculaire périphérique	29/500 (5,8%)																																																																																																																												
Score EuroSCORE I (%)	21,1 ± 16,6																																																																																																																												
Score EuroSCORE I ≥ 20%	117/312 (37,5%)																																																																																																																												
Score EuroSCORE II (%)	6,2 ± 6,8																																																																																																																												
Score STS* (%)	6,0 ± 4,5																																																																																																																												
Score STS > 10%	64/357 (17,9%)																																																																																																																												
Classe NYHA :																																																																																																																													
Stade I	14/500 (2,8%)																																																																																																																												
Stade II	106/500 (21,2%)																																																																																																																												
Stade III	309/500 (61,8%)																																																																																																																												
Stade IV	49/500 (9,8%)																																																																																																																												
Inconnu	22/500 (4,4%)																																																																																																																												
Sévérité de la régurgitation aortique (PP)	Post-procédure	A 7 jours de suivi ou sortie de l'hôpital	A 30 jours de suivi	A 12 mois de suivi																																																																																																																									
Aucune	7/102 (6,9%)	60/379 (15,8%)	43/286 (15,0%)	90/236 (38,1%)																																																																																																																									
1+	26/102 (25,5%)	125/379 (33,0%)	82/286 (28,7%)	64/236 (27,1%)																																																																																																																									
2+	48/102 (47,1%)	136/379 (35,9%)	123/286 (43,0%)	61/236 (25,8%)																																																																																																																									
2+/3+	11/102 (10,8%)	33/379 (8,7%)	19/286 (6,6%)	7/236 (3,0%)																																																																																																																									
3+	6/102 (5,9%)	14/379 (3,7%)	13/286 (4,5%)	7/236 (3,0%)																																																																																																																									
3+/4+	1/102 (1,0%)	3/379 (0,8%)	1/286 (0,3%)	0																																																																																																																									
4+	0	1/379 (0,3%)	0	0																																																																																																																									
Non précisé	3/102 (2,9%)	7/379 (1,8%)	5/286 (1,7%)	7/236 (3,0%)																																																																																																																									
	ITT (n=500)																																																																																																																												
Succès de la procédure	98,4% (492/500)																																																																																																																												
Succès du dispositif	56,8% (175/308)																																																																																																																												
	A 7 jours de suivi ou sortie de l'hôpital	A J30 jours de suivi	A 12 mois de suivi																																																																																																																										
Décès toutes causes	5/498 (1,0%)	11/496 (2,2%)	54/475 (11,4%)																																																																																																																										
Décès cardiovasculaire	5/498 (1,0%)	10/496 (2,0%)	34/475 (7,2%)																																																																																																																										
AVC	8/498 (1,6%)	13/496 (2,6%)	17/475 (3,6%)																																																																																																																										
AVC invalidant	7/498 (1,4%)	12/496 (2,4%)	15/475 (3,2%)																																																																																																																										
Complication vasculaire majeure	17/498 (3,4%)	17/496 (3,4%)	18/475 (3,8%)																																																																																																																										
Hémorragie invalidante voire engageant le pronostic vital	7/498 (1,4%)	7/496 (1,4%)	16/475 (3,4%)																																																																																																																										
Infarctus du myocarde	4/498 (0,8%)	4/496 (0,8%)	9/475 (1,9%)																																																																																																																										
Insuffisance rénale aigue (score AKIN 2-3)	4/498 (0,8%)	4/496 (0,8%)	5/475 (1,1%)																																																																																																																										
Pose d'un nouveau stimulateur cardiaque permanent	49/498 (9,8%)	51/496 (10,3%)	58/475 (12,2%)																																																																																																																										

[illegible]

Il s'agit d'un registre prospectif observationnel. Les patients inclus ont un score STS ne correspondant pas à un risque élevé conformément à l'indication revendiquée pour ACURATE NEO (score moyen : 6,0% ± 4,5).

Registre France TAVI

Objectif :

Il s'agit d'un registre visant à décrire toutes les procédures et résultats cliniques des patients bénéficiant de l'implantation d'une bioprothèse valvulaire aortique par voie transcathéter en France. Les données fournies portent sur les années 2019 et 2020.

Les données disponibles portent sur les effectifs suivants :

	ACURATE NEO TF	Toutes les valves implantées
2019	592	11335
2020	454	10822

Les caractéristiques des patients implantés sont les suivantes :

	ACURATE NEO 2019	Toutes les valves 2019	ACURATE NEO 2020	Toutes les valves 2020
Age moyen (ans)	83,35 ± 5,56	82,4 ± 6,93	82,97 ± 6,03	81,95 ± 6,99
Hommes	40.03%	51.95%	36.78%	52.96%
Dyspnée	95,27%	87,96%	90,75%	81.43%
NYHA III/IV	56,76% NR : 5,24%	50,38% NR : 14,74%	57,71% NR : 9,69%	45,99% NR : 19,65%
Euroscore II moyen	4,33 ± 3,31 NR : 27,2%	4,98 ± 3,97 NR : 40,71%	4,26 ± 3,24 NR : 17,4%	4,61 ± 4,01 NR : 26,3%
Euroscore logistique moyen	13,63 ± 9,87 NR : 16.22%	15,47 ± 12,22 NR : 16.4%	14,82 ± 10,72 NR : 17.18%	15,27 ± 12,59 NR : 15.79%
Contre-indication technique	2,03%	3,25%	0%	0%
Fragilité	30,57%	29,46%	17,84%	17,02%
Haut risque	21,28%	22,01%	0%	0%
Espérance de vie > 12 mois	90,54% NR : 878%)	84,24% NR : 13,94%)	95,59% NR : 1,32%	87,03% NR : 11,81%)

NR : non renseigné

Les principaux résultats cliniques sont repris dans le tableau suivant :

	ACURATE NEO 2019	Toutes les valves 2019	ACURATE NEO 2020	Toutes les valves 2020
Fuite aortique centrale				
Aucune	23,99%	38,61%	25,11%	27,83%
Grade 1	41,39%	30,02%	28,41%	21,86%
Grade 2	12,5%	6,1%	10,79%	4,11%
Grade 3	0,84%	0,42%	0,66%	0,26%
Grade 4	0%	0,04%	0%	0,05%
Non précisé	21,28%	24,8%	35,02%	45,89%
Migration de la valve per procédure	0,51%	0,35%	0,22%	0,33%
Migration de la valve en phase hospitalière	0% NR : 58,95%	0,04% NR : 53,48%	NR : 100%	NR : 100%
Embolie de la valve per procédure	0%	0,08%	0%	0,12%
Embolie de la valve en phase hospitalière	0% NR : 58,95%	0% NR : 53,48%	NR : 100%	NR : 100%
Rupture de l'anneau per procédure	0%	0,16%	0%	0,18%
Rupture de l'anneau en phase hospitalière	0% NR : 58,95%	0,03% NR : 53,48%	NR : 100%	NR : 100%
Dissection ou rupture de l'aorte ou de ses branches per procédure	0%	0,18%	0%	0,32%
Dissection ou rupture de l'aorte ou de ses branches en phase hospitalière	0% NR : 58,95%	0,04% NR : 53,48%	NR : 100%	NR : 100%
Obstruction coronaire per procédure	0,51%	0,19%	0,22%	0,13%
Obstruction coronaire en phase hospitalière	0% NR : 58,95%	0,03% NR : 53,48%	NR : 100%	NR : 100%
Implantation de stimulateur cardiaque en phase hospitalière	7,77% NR : 58,95%	7,08% NR : 53,48%	NR : 100%	NR : 100%
Décès per procédure	0,34%	0,49%	0,22%	0,31%
Décès en phase hospitalière	0% NR : 58,95%	0,61% NR : 53,48%	NR : 100%	NR : 100%

Commentaires :

Il s'agit d'un registre national ayant inclus au total 22157 bioprothèses valvulaires aortiques implantées par voie transcathéter dont 1046 ACURATE NEO entre 2019 et 2020. Les résultats présentés dans ce registre comprennent de nombreuses données manquantes et sont de ce fait non interprétables.

04.1.1.4. EFFETS INDESIRABLES

4.1.1.4.1. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Cf paragraphes 04.1.1.3 Nouvelles données spécifiques.

4.1.1.4.2. MATERIOVIGILANCE

Les données de matériovigilance rapportées à la fois au niveau français et mondial pour le système ACURATE NEO TF concernent la période de mai 2016 à septembre 2020 :

- ▶ France : incidence 1,4%. Les principales occurrences relevées concernent : des implantations valve in valve (n=11), des interventions complémentaires nécessaires (n=9), un positionnement du dispositif inadéquat (n=9), des décès (n=7), des incidents avec absence de problème identifié sur le dispositif (n=7), des incidents sans allégation reportée (n=6).
- ▶ Europe (France comprise) : incidence 1,98%. Les principales occurrences relevées concernent : des fuites paravalvulaires/périvalvulaires (n=269), des fuites centrales (n=189), des arythmies (n=188), des régurgitations de la valve/valve prothétique (n=184), des chirurgies complémentaires (n=117), des décès (n=109).
- ▶ Monde (France comprise) : incidence 2%. Les principales occurrences relevées concernent : des fuites paravalvulaires/périvalvulaires (n=293), des arythmies (n=203), des fuites centrales (n=201), des régurgitations de la valve/valve prothétique (n=197), des chirurgies complémentaires (n=123), des décès (n=119).

Au total, sept nouvelles études ont été retenues dont cinq spécifiques. Dans son avis du 23/10/2018¹, la Commission avait subordonné le renouvellement d'inscription de la valve ACURATE NEO à la présentation de l'étude SCOPE II dont les résultats ont été fournis et analysés. Les études retenues ne portent pas uniquement sur les patients à haut risque ou contre-indiqués à la chirurgie conformément aux indications revendiquées. Par ailleurs, les deux études pivot fournies (SCOPE I et SCOPE II) et la méta-analyse spécifique ne permettent pas de mettre en évidence un bénéfice d'ACURATE NEO sur les autres types de bioprothèses valvulaires disponibles implantées par voie transcathéter. De plus, les résultats des deux études pivot ont échoué à mettre en évidence la non-infériorité d'ACURATE NEO par rapport aux valves SAPIEN 3 et COREVALVE EVOLUT sur des critères d'efficacité et de sécurité. Il est également mis en évidence de nombreuses fuites paravalvulaires de grade 3+/4+ à J30 chez les patients bénéficiant de la pose d'une valve ACURATE NEO ce qui est un facteur prédictif de mortalité à plus long terme. Cela se traduit par un taux de décès d'origine cardiovasculaire (étude SCOPE II) plus important dans le groupe ACURATE NEO par rapport la gamme COREVALVE EVOLUT à 1 an de suivi. De plus, la Commission ne dispose que de données de suivi à 1 an comme dans son avis de 2018, sans évaluation possible de la durabilité d'ACURATE NEO même à moyen terme.

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^{22,23,24}. Les bioprothèses valvulaires sont bien tolérées et ne favorisent pas la formation de thrombus mais leur longévité est inférieure à celle des prothèses mécaniques⁴.

Les bioprothèses sont implantées préférentiellement chez les sujets de plus de 65 ans et ceux chez qui un traitement anticoagulant est contre-indiqué^{2,3,4}.

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

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

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

²² 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.

²³ 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.

²⁴ Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Thorac Cardiovasc Surg 2014;148(1):e1-132.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au regard des résultats des études cliniques analysées et du profil des patients inclus dans ces études, l'intérêt de la bioprothèse ACURATE NEO ne peut être établi dans les indications revendiquées.

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 an²⁵.

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. Les études épidémiologiques estiment la prévalence du rétrécissement aortique chez le sujet âgé de plus de 75 ans à 5% et à 3% pour un rétrécissement aortique serré. La moitié de ces patients sont asymptomatiques. Cette même étude montre que 31,8% des patients ayant une valvulopathie sévère symptomatique sont récusés à la chirurgie de remplacement valvulaire en raison de comorbidités associées²⁶.

Une enquête épidémiologique plus récente 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 ans²⁷.

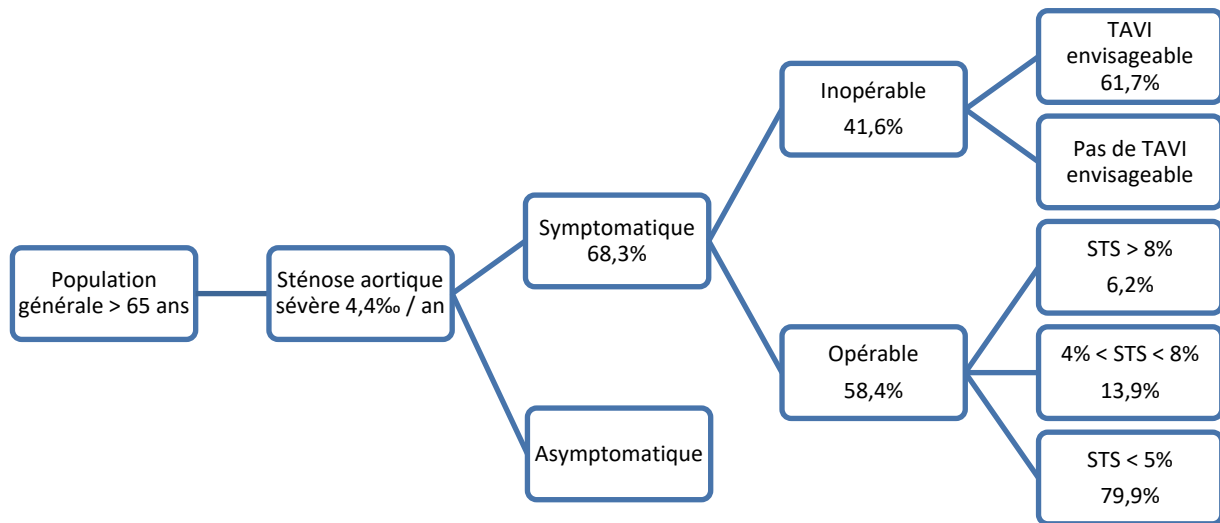
La dernière étude disponible sur la prévalence de la sténose aortique a permis l'élaboration d'un modèle permettant d'évaluer le nombre de patients potentiellement éligibles au remplacement valvulaire aortique par voie transcathéter²⁸. Cette étude s'est basée sur une revue systématique de la littérature associée à la réalisation d'une méta-analyse. Au total, le modèle proposé est résumé dans le schéma suivant :

²⁵ 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.

²⁶ Société Française de Cardiologie. Recommandations de la Société française de cardiologie concernant la prise en charge des valvulopathies acquises et des dysfonctions de prothèse valvulaire. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2005;98(2 suppl):5-61.

²⁷ 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.

²⁸ 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

Compte tenu de la fréquence du rétrécissement valvulaire aortique serré, de l'amélioration du pronostic et de la qualité de vie des patients, l'implantation d'une bioprothèse valvulaire aortique par voie transcathéter a un intérêt de santé publique.

La bioprothèse ACURATE NEO répond à un besoin déjà couvert par les autres bioprothèses valvulaires aortiques implantées par voie transcathéter inscrites sur la LPPR.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

L'intérêt thérapeutique de la bioprothèse ACURATE NEO ne pouvant être établi, son intérêt de santé publique ne peut être déterminé.

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

ANNEXE I Résumés tabulés - Etudes Contrôlées randomisées

Référence	Etude SCOPE I Lanz J ; Kim WK ; Walther T ; Burgdorf C ; Mollmann H ; Linke A et al, Acurate neo vs. Sapien 3 Transcatheter Heart Valve System in Patients With Symptomatic Severe Aortic Stenosis - SCOPE I, Lancet, 2019;394(10209):1619-1628. Identifiant ClinicalTrials.gov : NCT03011346
Type de l'étude	Étude prospective, comparative de non-infériorité, randomisée et multicentrique
Date et durée de l'étude	Inclusion des patients entre février 2017 et février 2019
Objectif de l'étude	Comparer l'efficacité et la sécurité des valves ACURATE NEO et SAPIEN 3.
METHODE	
Critères de sélection	Principaux critères d'inclusion : ▶ Âge $\geq$ 75 ans ▶ Patients avec sténose aortique sévère symptomatique ▶ Patients considérés comme inopérables ou à risque élevé pour un remplacement chirurgical (Euroscore logistique $\geq$ 20% ou STS $\geq$ 10% ou comorbidités associées non prises en compte dans les scores de risque mais évaluées par une équipe médico-chirurgicale) Principaux critères d'exclusion : ▶ Anomalies congénitales de la valve aortique ; ▶ Valves prothétiques préexistantes du côté gauche ; ▶ Fraction d'éjection ventriculaire gauche $<20\%$; ▶ Procédure concomitantes (exception des interventions coronariennes percutanée, AVC ou infarctus du myocarde) dans les 30 jours précédant l'implantation de la valve ; ▶ Chirurgie non cardiaque prévue dans les 30 jours après l'implantation de la valve.
Cadre et lieu de l'étude	20 centres (Allemagne, Pays-Bas, Suisse et Royaume-Uni)
Produits étudiés	Implantation par voie transcutanée d'une bioprothèse valvulaire (TAVI) ACURATE NEO et SAPIEN 3.
Critère de jugement principal	Combinaison de deux critères d'évaluation dérivés du VARC-2 (sécurité précoce et efficacité clinique) à 30 jours : - Décès toutes causes confondues - Accident vasculaire cérébral - Hémorragie majeure ou invalidante - Complications vasculaires majeures - Obstruction des artères coronaires nécessitant une intervention - Atteinte rénale aiguë (stade 2 ou plus) - Réhospitalisation pour symptômes liés à la valve ou insuffisance cardiaque congestive ; - Dysfonctionnement lié à la valve (critère échographique).
Critères de jugement secondaires	Tous les éléments individuels du paramètre primaire : - Complications cliniques (infarctus du myocarde spontané, endocardite, thrombose valvulaire, fibrillation ou flutter auriculaire d'apparition récente, tachyarythmie entraînant une instabilité hémodynamique ou nécessitant un traitement et une nouvelle implantation de stimulateur cardiaque) - Paramètres de sécurité clinique - Paramètres composites tels que définis par le VARC-2 - Classe NYHA - Questionnaire KCCQ-12
Taille de l'échantillon	Calcul de 730 patients Incidence présumée du critère de jugement principal = 22% ▶ Borne de non-infériorité = 7,7% ▶ Puissance $(1-\beta)$ = 80% et seuil de significativité α en bilatéral = 5%

Méthode de randomisation	Randomisation 1:1 informatique par bloc permutés de 4, 6 ou 8 stratifiée selon le centre et le score STS-PROM. Strates : <3%, ≥3 à 8% et ≥8% Les patients et les implanteurs n'étaient pas en aveugle. Les évaluateurs étaient en aveugle du traitement alloué.																																																
Méthode d'analyse des résultats	Analyse en intention de traiter et <i>per protocol</i> prévue en cas de cross-over et violation de protocole.																																																
RESULTATS																																																	
Nombre de sujets analysés	739 patients randomisés au total : ▶ groupe ACURATE NEO - 372 patients randomisés - 5 retraits de consentement - données à 30 jours disponibles pour 367 patients - suivi échocardiographique à 30 jours disponibles pour 361 patients ▶ groupe SAPIEN 3 - 367 patients randomisés - 3 retraits de consentement - données à 30 jours disponibles pour 364 patients - suivi échocardiographique à 30 jours disponibles pour 363 patients																																																
Durée du suivi	1 an																																																
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	<table><thead><tr><th></th><th>ACURATE NEO n = 372</th><th>SAPIEN 3 n = 367</th></tr></thead><tbody><tr><td>Age</td><td>82,6 ± 4,3</td><td>83,0 ± 3,9</td></tr><tr><td>Femme</td><td>218 (59%)</td><td>202 (55%)</td></tr><tr><td>Homme</td><td>154 (41%)</td><td>165 (45%)</td></tr><tr><td>Classification NYHA III ou IV</td><td>287 (77%)</td><td>268 (73%)</td></tr><tr><td>CCS grade III ou IV</td><td>21 (6%), n=372</td><td>23 (6%), n=365</td></tr><tr><td>Risque de mortalité prévisible (STS)</td><td>3,7% [2,5–4,9]</td><td>3,4% [2,6–5,2]</td></tr><tr><td>Diabète</td><td>108 (29%)</td><td>116 (32%)</td></tr><tr><td>Hypertension artérielle</td><td>341 (92%)</td><td>333 (91%)</td></tr><tr><td>Antécédents de fibrillation auriculaire ou de flutter</td><td>133 (36%)</td><td>136 (37%)</td></tr><tr><td>Stimulateur cardiaque permanent</td><td>43 (12%)</td><td>36 (10%)</td></tr><tr><td>Antécédent d'infarctus du myocarde</td><td>39 (10%)</td><td>47 (13%)</td></tr><tr><td>Antécédents de fibrillation auriculaire ou de flutter</td><td>133 (36%)</td><td>136 (37%)</td></tr><tr><td>Stimulateur cardiaque permanent</td><td>43 (12%)</td><td>36 (10%)</td></tr><tr><td>Antécédent d'infarctus du myocarde</td><td>39 (10%)</td><td>47 (13%)</td></tr><tr><td>Antécédent d'AVC ou d'attaque ischémique transitoire</td><td>47 (13%)</td><td>47 (13%)</td></tr></tbody></table>		ACURATE NEO n = 372	SAPIEN 3 n = 367	Age	82,6 ± 4,3	83,0 ± 3,9	Femme	218 (59%)	202 (55%)	Homme	154 (41%)	165 (45%)	Classification NYHA III ou IV	287 (77%)	268 (73%)	CCS grade III ou IV	21 (6%), n=372	23 (6%), n=365	Risque de mortalité prévisible (STS)	3,7% [2,5–4,9]	3,4% [2,6–5,2]	Diabète	108 (29%)	116 (32%)	Hypertension artérielle	341 (92%)	333 (91%)	Antécédents de fibrillation auriculaire ou de flutter	133 (36%)	136 (37%)	Stimulateur cardiaque permanent	43 (12%)	36 (10%)	Antécédent d'infarctus du myocarde	39 (10%)	47 (13%)	Antécédents de fibrillation auriculaire ou de flutter	133 (36%)	136 (37%)	Stimulateur cardiaque permanent	43 (12%)	36 (10%)	Antécédent d'infarctus du myocarde	39 (10%)	47 (13%)	Antécédent d'AVC ou d'attaque ischémique transitoire	47 (13%)	47 (13%)
	ACURATE NEO n = 372	SAPIEN 3 n = 367																																															
Age	82,6 ± 4,3	83,0 ± 3,9																																															
Femme	218 (59%)	202 (55%)																																															
Homme	154 (41%)	165 (45%)																																															
Classification NYHA III ou IV	287 (77%)	268 (73%)																																															
CCS grade III ou IV	21 (6%), n=372	23 (6%), n=365																																															
Risque de mortalité prévisible (STS)	3,7% [2,5–4,9]	3,4% [2,6–5,2]																																															
Diabète	108 (29%)	116 (32%)																																															
Hypertension artérielle	341 (92%)	333 (91%)																																															
Antécédents de fibrillation auriculaire ou de flutter	133 (36%)	136 (37%)																																															
Stimulateur cardiaque permanent	43 (12%)	36 (10%)																																															
Antécédent d'infarctus du myocarde	39 (10%)	47 (13%)																																															
Antécédents de fibrillation auriculaire ou de flutter	133 (36%)	136 (37%)																																															
Stimulateur cardiaque permanent	43 (12%)	36 (10%)																																															
Antécédent d'infarctus du myocarde	39 (10%)	47 (13%)																																															
Antécédent d'AVC ou d'attaque ischémique transitoire	47 (13%)	47 (13%)																																															

Caractéristiques
procédurales

	ACURATE NEO n = 372	SAPIEN 3 n = 367
Temps de procédure (min)	53,2 (26,5), n=368	46,0 (25,9), n=363
Volume de produit de contraste total (mL)	136 (55,6), n=367	110 (45,9), n=362
Prédilatation	325 (88%)	83 (23%)
Abord transfémoral		
Percutanée	368 (>99%)	360 (99%)
Conversion chirurgicale	1 (<1%)	3 (1%)
Valve transcutanée implantée	369 (100%)	363 (100%)
Remplacement chirurgical de la valve aortique	2 (1%)	0
Mauvais positionnement de la valve	5 (1%)	2 (1%)
Obstruction de l'artère coronaire nécessitant une intervention	0	0
Infarctus du myocarde périprocedural	1 (<1%)	1 (<1%)
Implantation de plusieurs valves	11 (3%)	2 (1%)
Tamponnade cardiaque	4 (1%)	5 (1%)
Rupture annulaire	2 (1%)	1 (<1%)
Perforation ventriculaire gauche	1 (<1%)	0
Conversion en chirurgie à cœur ouvert	3 (1%)	0
Décès procédural immédiat	3 (1%)	1 (<1%)

Résultats inhérents
au critère de
jugement principal

	ACURATE NEO n = 367	SAPIEN 3 n = 364	Différence de risque IC 95 %	p
Critère composite – non-infériorité	87/367 (24%)	60/364 (16%)	7,1% [NA ; 12,0]	0,42
Critère composite – supériorité	87/367 (24%)	60/364 (16%)	7,1% [1,3 ; 12,9]	0,0156

Résultats inhérents
aux critères de
jugement
secondaires

	ACURATE NEO	SAPIEN 3	Différence de risque IC 95 %
Décès toutes causes confondues	9/367 (2%)	3/364 (1%)	1,6% [–0,2 ; 3,4]
AVC	7/367 (2%)	11/364 (3%)	–1,1% [–3,3 ; 1,1]
Hémorragie critique ou invalidante	14/367 (4%)	9/364 (2%)	1,3% [–1,2 ; 3,9]
Complications vasculaires majeures	29/367 (8%)	20/364 (5%)	2,3% [–1,3 ; 5,9]
Obstruction de l'artère coronaire nécessitant une intervention	0/367 (0%)	0/364 (0%)	NA
Lésion rénale aiguë, stade 2 ou 3	11/367 (3%)	3/364 (1%)	2,1% [0,2 ; 4,1]
Réhospitalisation pour dysfonctionnement valvulaire ou insuffisance cardiaque congestive	4/367 (1%)	5/364 (1%)	–0,3% [–1,9 ; 1,3]
Dysfonctionnement de la valve nécessitant une nouvelle procédure	3/367 (1%)	1/364 (<1%)	0,5% [–0,5 ; 1,6]
Dysfonctionnement valvulaire (échocardiographie)	35/361 (10%)	17/363 (5%)	5,0% [1,3 ; 8,8]

Autres critères secondaires à J30 :

	ACURATE NEO n = 367	SAPIEN 3 n = 364
Décès toutes causes confondues ou accident vasculaire cérébral invalidant	12 (3%)	7 (2%)
Décès toutes causes confondues	9 (2%)	3 (1%)
Décès cardiovasculaire	8 (2%)	3 (1%)
AVC	7 (2%)	11 (3%)
Hémorragie (VARC-2)	97 (26%)	77 (21%)
Hémorragie potentiellement mortelle ou invalidante	14 (4%)	9 (2%)
Majeure	41 (11%)	33 (9%)
Complication vasculaire (VARC-2)	59 (16%)	64 (18%)
Majeure	29 (8%)	20 (5%)
Insuffisance rénale aiguë	31 (8%)	25 (7%)
Nouvelle intervention pour problèmes de dysfonctionnement de la valve	3 (1%)	1 (<1%)
Infarctus du myocarde spontané	2 (1%)	0
Élévation du segment ST	0	0
Non-élévation du segment ST	2 (1%)	0
Endocardite valvulaire prothétique	2 (1%)	1 (<1%)
Thrombose prothétique de la valve	0	1 (<1%)
Nouvelle fibrillation ou flutter auriculaire	11 (3%)	12 (3%)
Toute tachyarythmie entraînant l'instabilité hémodynamique ou nécessitant thérapie	26 (7%)	25 (7%)
Implantation d'un nouveau stimulateur cardiaque	37 (10%)	34 (9%)

Régurgitations aortiques à J30 :

	ACURATE NEO N= 361	SAPIEN 3 N= 363
Aucune	40,4%	66,1%
Légères	50,1%	32,1%
Importantes à sévères	9,4%	2,8%

Commentaires

- ▶ Etude financée par le demandeur.
- ▶ Critère de jugement principal : critère composite associant des événements de gravité différente (événements cliniques et échocardiographiques).
- ▶ Il n'est pas précisé si la randomisation est centralisée.
- ▶ Patients avec score de risque opératoire inférieur aux critères d'inclusion. Etude ne correspondant pas aux indications revendiquées.
- ▶ Aucune justification clinique n'est retrouvée pour la perte d'efficacité consentie.
- ▶ Population d'analyse sur le critère de jugement principal non précisée. Pour rappel, dans le cas d'une étude de non-infériorité, la population d'analyse doit être la population en per protocole et les résultats doivent être confirmés sur la population en ITT. En cas de switch vers une analyse en supériorité les résultats doivent être disponibles sur la population en ITT.

Référence	Etude SCOPE II Tamburino C, Bleiziffer S, Thiele H, Scholtz S, Hildick-Smith D, Cunningham M et al. Comparison of Self-Expanding Bioprostheses for Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients With Symptomatic Severe Aortic Stenosis: SCOPE 2 Randomized Clinical Trial. Circulation. 2020 Dec 22;142(25):2431-2442. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051547. Epub 2020 Oct 15. PMID: 33054367. (+ rapport d'étude fourni) Identifiant ClinicalTrials.gov : NCT03192813
Type de l'étude	Étude prospective, comparative de non-infériorité, randomisée, en ouvert et multicentrique
Date et durée de l'étude	Inclusion des patients entre avril 2017 et avril 2019
Objectif de l'étude	Comparer l'efficacité et la sécurité des valves ACURATE NEO et COREVALVE EVOLUT.
METHODE	
Critères de sélection	Principaux critères d'inclusion : ▶ Âge ≥ 75 ans ▶ Patients avec sténose aortique sévère symptomatique ▶ Patients considérés comme inopérables ou à risque élevé pour un remplacement chirurgical (Euroscore logistique ≥ 20% ou STS ≥ 10% ou comorbidités associées non prises en compte dans les scores de risque mais évaluées par une équipe médico-chirurgicale) ▶ Diamètre de l'anneau aortique compris entre 21 et 26 mm ▶ Périmètres de l'anneau aortique compris entre 66 et 81,7 mm Principaux critères d'exclusion : ▶ Fraction d'éjection ventriculaire gauche réduite <20% ▶ Valves prothétiques préexistantes en position aortique et/ou mitrale ▶ Valves bicuspidées ou unicuspidées ▶ Régurgitation mitrale sévère et/ou anatomie périphérique inappropriée pour l'implantation transcathéter en raison de la taille, de la maladie et du degré de calcification ou de la tortuosité de l'aorte ou des artères ilio-fémorales.
Cadre et lieu de l'étude	23 centres (Danemark, France, Italie, Allemagne, Espagne et Royaume Uni)
Produits étudiés	Implantation par voie transcathéter d'une bioprothèse valvulaire (TAVI) ACURATE NEO et COREVALVE EVOLUT.
Critère de jugement principal	Critère composite associant les décès toutes causes ou les accidents vasculaires cérébraux invalidants ou non à 1 an.
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Critère de jugement secondaire avec calcul du nombre de sujets nécessaires : ▶ Implantation d'un stimulateur cardiaque permanent à 30 jours. Autres critères de jugement secondaires : ▶ Critères de jugement principaux à 30j ▶ Complications procédurales ▶ Infarctus du myocarde ▶ Hospitalisation pour dysfonction valvulaire ou aggravation de l'insuffisance cardiaque congestive ▶ Endocardite ▶ Thrombose valvulaire ▶ Nouveau bloc de branche gauche ▶ Tachyarythmie ▶ Hémorragie majeure ▶ Critères composites selon VARC-2
Taille de l'échantillon	Critère de jugement principal : Calcul de 764 patients au total

	▶ Incidence présumée du critère de jugement principal = 12% ▶ Borne de non-infériorité = 6% ▶ Puissance (1-β) = 80% et seuil de significativité α en bilatéral = 5% ▶ Évaluation des données manquantes : 5% Critère de jugement secondaire clé : Calcul de 680 patients au total ▶ Incidence présumée du critère de jugement secondaire = 15% dans le groupe COREVALVE EVOLUT ▶ Différence absolue entre les 2 groupes : 7% ▶ Puissance (1-β) = 80% et seuil de significativité α en bilatéral = 5% ▶ Évaluation des données manquantes : 5%
Méthode de randomisation	Randomisation 1:1 informatique par bloc permutés de 4, 6 ou 8. Les patients et les implanteurs n'étaient pas en aveugle.
Méthode d'analyse des résultats	Analyses en intention de traiter et <i>per protocol</i> prévues. Si la non-infériorité est démontrée, le critère de jugement principal était testé en supériorité en utilisant un taux d'erreur bilatéral de type I de 5%.
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	796 patients randomisés au total Population en intention de traiter : ▶ 398 patients pour le groupe ACURATE NEO ▶ 398 patients pour le groupe COREVALVE EVOLUT Données du critère de jugement principal disponible pour 778 patients. Données concernant les dysfonctionnements relatifs à la valve à 7 jours disponibles pour 565 patients, à 30 jours pour 459 patients et à 1 an pour 368 patients. Population <i>per protocol</i> : ▶ 375 patients pour le groupe ACURATE NEO ▶ 366 patients pour le groupe COREVALVE EVOLUT
Durée du suivi	1 an

Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes

Principales caractéristiques cliniques	ACURATE NEO n = 398	COREVALVE EVOLUT n = 398
Age	83,4 ± 4,2	82,9 ± 4,3
Femme	263 (66%)	275 (69%)
Homme	135 (34%)	123 (31%)
Classification NYHA III ou IV	262 (66%), n=397	250 (63%), n=394
CCS grade III ou IV	18 (5%), n=397	22 (6%), n=394
Syncope	35 (9%), n=397	56 (14%), n=394
Risque de mortalité prévisible (STS)	4,6 ± 3,0	4,5 ± 2,7
Diabète	108 (27%), n=397	113 (29%), n=394
Hypertension artérielle	350 (88%), n=397	328 (83%), n=394
Maladie des artères coronaires	171 (43%), n=397	149 (38%), n=394
Maladie pulmonaire obstructive chronique	37 (9%), n=397	55 (14%), n=394
Maladie artérielle cérébrale extra-crânienne	21 (5%), n=397	19 (5%), n=394
Maladie des artères périphériques	30 (8%), n=397	41 (10%), n=394
Implantation préalable d'un stimulateur cardiaque	35 (9%), n=397	40 (10%), n=394
Antécédent Infarctus du myocarde	36 (9%), n=397	31 (8%), n=394
Antécédent d'angioplastie	107 (27%), n=397	96 (24%), n=394
Antécédent chirurgie cardiaque	28 (7%), n=397	16 (4%), n=394
Antécédent valvuloplastie aortique	5 (1%), n=397	7 (2%), n=394
Antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire	43 (11%), n=397	56 (14%), n=394

Caractéristiques procédurales :

	ACURATE NEO (n=398)	COREVALVE EVOLUT (n=398)
TAVI implantée par abord transfémoral	386 (97%)	388 (97%)
Temps de procédural (min)	72 (32), n=380	75 (39), n=384
Volume de produit de contraste total, (mL)	133 (47), n=378	132 (65), n=384
Anesthésie générale	52 (13%)	52 (13%)
Abord transfémoral		
Percutanée	385 (100%), N=385	385 (99%)
Conversion chirurgicale	0 (0%) n=385	3 (1%)
Dispositif de fermeture d'accès	382 (99%), n=385	385 (99%)
Prédilatation	306 (79%)	160 (41%)
Post-dilatation	177 (46%)	139 (36%)
Complications procédurales		
Mauvais positionnement de la valve	2 (<1%)	9 (2%)
Obstruction de l'artère coronaire	2 (1%)	0
Instabilité hémodynamique	6 (2%)	3 (1%)
Tamponnade cardiaque	4 (1%)	4 (1%)
Rupture annulaire	1 (<1%)	1 (<1%)
Conversion en chirurgie à cœur ouvert	0	2 (1%)
Complication au site d'accès	33 (9%)	24 (6%)
Hémorragie	8 (2%)	9 (2%)
Décès intra-procédural	3 (1%)	0

Résultats inhérents au critère de jugement principal

	ACURATE NEO n = 398	COREVALVE EVOLUT n = 398	Différence de risque IC 95 %	p
Critère composite à 1 an (PP)	55 (15,3%)	50 (14,3%)	1,0% [NA ; 5,4]	pnon inf = 0,0314 psup = 0,70
Décès toutes causes	43 (12%)	32 (9%)		
AVC	16 (4%)	23 (7%)		
Critère composite à 1 an (ITT)	59 (15,8%)	52 (13,9%)	1,8% [NA ; 6,1]	0,0549
Décès toutes causes	46 (13%)	33 (9%)	3,47% [-1,01 ; 7,95]	
AVC	18 (5%)	24 (6%)	-1,61 [-4,85 ; 1,62]	

Critère secondaire clé (ITT):

	ACURATE NEO n = 398	COREVALVE EVOLUT n = 398	Différence de risque IC 95 %
Implantation d'un stimulateur cardiaque à 30j	41 (10,5%)	70 (18%)	-7,5 [-12,4 ; -2,6]

Critères secondaires à 1 an (ITT) :

	ACURATE NEO (n=398)	COREVALVE EVOLUT (n=398)	Différence de risque (IC 95%)
Décès toutes causes	46 (13%)	33 (9%)	3,47 [-1,01; 7,95]
Décès d'origine cardiovasculaire	31 (8%)	14 (4%)	4,49 [1,03; 7,96]
Décès non cardiaque	15 (5%)	19 (5%)	-0,86 [-4,09; 2,37]
Accident vasculaire cérébral	18 (5%)	24 (6%)	-1,61 [-4,85; 1,62]
Invalidant	7 (2%)	14 (4%)	-1,86 [-4,17; 0,45]
Non invalidant	11 (3%)	10 (3%)	0,25 [-2,08; 2,58]
Décès toutes causes ou AVC invalidant	51 (14%)	42 (11%)	2,43 [-2,34; 7,21]
Hospitalisation pour symptômes valvulaires ou aggravation de l'insuffisance cardiaque congestive	26 (7%)	15 (4%)	2,97 [-0,34; 6,27]
Hémorragie grave ou hémorragies majeurs (BARC 3b ou plus)	12 (3%)	12 (3%)	0,00 [-2,45; 2,46]
Infarctus du myocarde	5 (1%)	4 (1%)	0,25 [-1,31; 1,81]
Dysfonctionnement lié à la valve nécessitant une procédure répétée	1 (<1%)	3 (1%)	-0,55 [-1,59; 0,49]
Endocardite valvulaire prothétique	2 (1%)	2 (1%)	-0,01 [-1,08; 1,07]
Thrombose valvulaire prothétique	0	0	0,00
Nouveau bloc de branche gauche	53 (14%)	73 (19%)	-5,19 [-10,3; -0,04]
Toute tachyarythmie entraînant une instabilité hémodynamique ou nécessitant un traitement	24 (6%)	17 (4%)	1,93 [-1,30; 5,16]
Nouvelle implantation de stimulateur cardiaque	43 (11%)	71 (18%)	-7,21 [-12,2; -2,26]

Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires

Données échocardiographiques à 1 an (ITT) :

	ACURATE NEO (n=398)	COREVALVE EVOLUT (n=398)
Détérioration structurelle de la valve (VARC-2)	17 (10%), n=179	26 (14%), n=192
Dysfonctionnement lié à la valve (VARC-2)	16 (9%), n=178	23 (12%), n=190
Sténose aortique (VARC-2)	8 (4%), n=181	16 (9%), n=192
Régurgitation aortique (importante ou sévère, VARC2)	8 (4%), n=199	7 (3%), n=212
Procédure répétée (VARC-2)	1 (<1%), n=319	3 (1%), n=328
Mismatch patient-prothèse (VARC-2)	63 (35%), n=181	60 (31%), n=192
Mismatch sévère entre le patient et la prothèse (VARC-2)	15 (8%), n=181	17 (9%), n=192
FEVG systolique, %	68 (9), n=183	68 (9), n=194
Degré de régurgitation (VARC 2)		
Aucun ou trace	77 (39%), n=199	129 (61%), n=212
Léger	114 (57%), n=199	76 (36%), n=212
Important	8 (4%), n=199	7 (3%), n=212
Sévère	0	0

Régurgitations aortiques à J30 :

	ACURATE NEO n= 261	COREVALVE EVOLUT n= 272
Aucune	27,2%	44,9%
Légères	63,2%	52,2%
Importantes à sévères	9,6%	2,9%

Commentaires

- ▶ Critère de jugement principal : critère composite associant des événements de gravité différente.
- ▶ Gestion des données manquantes non décrite.
- ▶ Patients avec score de risque opératoire inférieur aux critères d'inclusion. Etude ne correspondant pas aux indications revendiquées.
- ▶ Aucune justification clinique n'est retrouvée pour la perte d'efficacité consentie.
- ▶ La ou les générations de COREVALVE considérées dans l'étude et les effectifs respectifs ne sont pas clairs.
- ▶ Il n'est pas précisé si les évaluateurs étaient en aveugle du traitement alloué.
- ▶ Non-infériorité non démontrée entre les deux groupes de traitement.
- ▶ Patients avec anneau de diamètre de plus de 26 mm non randomisés (diamètre non disponible pour ACURATE NEO)