

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MEDICAUX**

ACURATE NEO

Bioprothèse valvulaire aortique implantée par
voie transfémorale

Avis en intention de radier

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs
médicaux et des technologies de santé le 5 octobre 2021

Faisant suite à l'examen du 21 septembre 2021, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 5 octobre 2021.

L'essentiel

Avis favorable à la radiation d'ACURATE NEO de la Liste des Produits et Prestations Remboursables.

Avis 1 définitif

1. Contexte

Dans son avis du 11 mai 2021, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé (CNEDiMTS) a considéré que le service rendu par ACURATE NEO dans les indications 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) $> 15\%$. »

était insuffisant au motif que les études retenues à l'appui de la demande étaient en défaveur d'ACURATE NEO par rapport aux autres bioprothèses valvulaires aortiques implantées par voie trans-cathéter inscrites sur la liste des produits et prestations remboursable (LPPR) avec un surrisque de fuites paravalvulaires importantes à sévères, facteur pronostique de mortalité.

Sur la base de cet avis, le 29 juin 2021, les ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale ont informé le laboratoire exploitant de son intention de radier ACURATE NEO de la LPPR.

En application de l'article R.165-5 du CSS, le demandeur a présenté des observations écrites à la Commission.

Dans le cadre de ses observations écrites, le demandeur a sollicité la restriction des indications remboursables aux sous populations de patients avec sténose valvulaire aortique sévère (SVAoi $< 0,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) symptomatique avec au moins un des risques suivants :

- d'implantation de stimulateur cardiaque ;
- d'occlusion coronaire ;
- de mismatch patient-prothèse ;
- hémodynamique ;
- de perforation ;
- avec aorte horizontale

et ayant une contre-indication à la chirurgie (Euroscore logistique $\geq 20\%$ ou score STS $\geq 10\%$) ou un haut risque chirurgical (score STS compris entre 8 et 10% et un risque de mortalité ou morbidité irréversible opératoire (jusqu'à 30 jours post-opératoires) $> 15\%$).

2. Rappel des précédentes évaluations

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 pour les patients contre-indiqués à la chirurgie ou à haut risque chirurgical, 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.

Des études contrôlées randomisées étant en cours de réalisation, la Commission avait recommandé une durée d'inscription courte (2 ans) et indiqué que l'étude contrôlée randomisée SCOPE II visant à comparer ACURATE NEO à CPREVALVE EVOLUT R., nécessaire à la réévaluation du produit, devait être présentée à l'occasion du renouvellement de l'inscription.

Dans son [avis du 11 mai 2021](#) relatif au renouvellement d'inscription d'ACURATE NEO dans les mêmes indications, la Commission s'est prononcée pour un service rendu insuffisant au regard de 7 études retenues :

Données non spécifiques :

- Une méta-analyse portant sur 5 498 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 9 439 patients et visant à comparer les résultats des valves auto-expansibles par rapport aux valves expansibles par ballonnet, chez les patients présentant une sténose aortique sévère symptomatique.

Données spécifiques :

- Une méta-analyse portant sur 2 818 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.

Au regard de ces éléments de preuve, la Commission avait conclu que les études spécifiques retenues ne portaient 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 permettaient 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 avaient 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 était 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 (facteur prédictif de mortalité à plus long terme). Cela se traduisait 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 disposait 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.

3. Observations écrites

La Commission a examiné les observations présentées par le demandeur en vue de contester la radiation.

L'argumentaire de l'industriel se décline en 3 étapes :

1. une mise au point sur des aspects ressortant de l'avis datant du 11/05/2021 ;
2. la présentation de données destinées à montrer l'intérêt d'ACURATE NEO dans la prise en charge du rétrécissement valvulaire aortique serré :
 - les résultats à plus long terme de l'étude contrôlée randomisée SCOPE I (résultats à 1 an)¹. Cette étude a été retenue et est décrite en suivant ;
 - les résultats de l'étude contrôlée randomisée SCOPE II (résultats à 1 an)². Cette étude n'a pas été retenue car c'est la même étude que la Commission avait analysé dans son avis du 11/05/2021 ;
 - le registre en vie réelle SWENTRY³. Cette étude a été retenue et est décrite en suivant ;
 - le registre RISPEVA (résultats à 1 an)⁴. Cette étude a été retenue et est décrite en suivant ;
 - l'étude comparative non randomisée comparant ACURATE NEO à la valve sans suture PERCEVAL S⁵. Cette étude n'a pas été retenue au motif que ces deux valves n'ont pas des indications superposables. En effet, la valve PERCEVAL est recommandée par la CNE-DiMTS dans les seules indications de remplacement de la valve aortique en cas de rétrécissement aortique calcifié associé à une chirurgie de pontage coronaire ou une autre chirurgie valvulaire ([lien vers l'avis PERCEVAL](#)) ;
 - l'étude bicentrique, comparative, non randomisée (score de propension) de Kooistra *et al.* visant à comparer ACURATE NEO à SAPIEN 3⁶. Cette publication ayant été fournie initialement dans la demande de renouvellement d'inscription et n'ayant pas été prise en compte dans l'analyse, elle n'est pas retenue. Pour rappel, cette étude n'avait pas été retenue au motif que des études de meilleur niveau de preuve l'avaient été (méta-analyses, études contrôlées randomisées prospectives, multicentrique et registres de plus de 500 patients).

¹ Kim W, Walther T, Burgdorf C, Möllmann H, Linke A, Redwood S, *et al.* One-year outcomes of a randomized trial comparing a self-expanding with a balloon-expandable transcatheter aortic valve. *Circulation*. 2021;143(12):1267-1269.

² 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.

³ <https://www.ucr.uu.se/swedeheart/dokument-sh/arsrapporter-sh/arsrapport-2020/1-swedeheart-annual-report-2020-english> [consulté le 26/08/2021]

⁴ Corcione N, Morello A, Ferraro P, Cimmino M, Testa L, Petronio A, *et al.* Comparing the safety and effectiveness of five leading new-generation devices for transcatheter aortic valve implantation: twelve-month results from the RISPEVA study. *J Invasive Cardiol*. 2021;33(5):E320-E329.

⁵ Gerfer S, Mauri V, Kuhn E, Adam M, Eghbalzadeh K, Djordjevic I, *et al.* Comparison of self-expanding RDV Perceval S versus TAVI Acurate Neo/TF. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2021;69(5):420-427.

⁶ 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*. 2021;97(4):E597-E606.

3. la présentation de données argumentant l'intérêt d'ACURATE NEO pour les sous-groupes de patients revendiqués dans le cadre de cette demande (ie patients à risque d'implantation de stimulateur cardiaque, d'occlusion coronaire, de mismatch patient-prothèse, hémodynamique, de perforation et d'aorte horizontale) :

- le registre HORSE⁷ visant à évaluer l'angulation aortique sur les données procédurales de 3862 patients recevant une bioprothèse valvulaire aortique auto-expansible. Cette publication portant sur un nombre élevé de patients a été retenue et est décrite en suivant ;
- la publication de Renker *et al.*⁸ sur le choix des TAVIs en fonction des caractéristiques cliniques et anatomiques des patients. Cette publication n'a pas été retenue car aucune méthodologie n'est décrite et repose sur l'avis des auteurs ;
- le registre TAVI-SMALL⁹ visant à évaluer et comparer les résultats des valves autoexpandibles chez des patients ayant des petits anneaux aortiques. Cette publication ayant été fournie initialement dans la demande de renouvellement d'inscription et n'ayant pas été prise en compte dans l'analyse, elle n'est pas retenue. Pour rappel, cette étude multicentrique rétrospective n'avait pas été retenue car des études de meilleur niveau de preuve étaient disponibles (méta-analyses, études contrôlées randomisées prospectives, multicentrique et registres de plus de 500 patients), qu'elle était rétrospective et qu'elle réalisait 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) ;
- l'étude de Leone *et al.*¹⁰ visant à définir les facteurs prédictifs de mismatch patient-prothèse chez des patients avec un petit anneau aortique ayant reçu un TAVI auto-expansible. Cette étude est une extraction du registre TAVI-SMALL. Ce registre rétrospectif n'ayant pas été retenu, cette étude portant sur une cohorte encore plus faible de patients sans individualisation possible des résultats spécifiques à ACURATE NEO n'a pas été retenue ;
- le registre monocentrique RE-ACCESS visant à étudier la faisabilité de la canulation d'ostium coronaire après un TAVI¹¹. Cette publication ayant été fournie initialement dans la demande de renouvellement d'inscription et n'ayant pas été prise en compte dans l'analyse, elle n'est pas retenue. Pour rappel, cette étude n'avait pas été retenue au motif que des études de meilleur niveau de preuve avaient été retenues (méta-analyses, études contrôlées randomisées prospectives, multicentrique et registres de plus de 500 patients) ;
- L'étude de Husser *et al.*¹² prospective, multicentrique, comparative, non randomisée (score de propension) visant à évaluer l'impact d'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 publication ayant été fournie initialement dans la demande de renouvellement d'inscription et n'ayant pas été prise en compte dans l'analyse, elle n'est pas retenue. Pour rappel, cette étude n'avait pas été retenue au motif que des études de meilleur niveau

⁷ Gallo F, Gallone G, Kim W, Reifart J, Veulemans V, Zeus T, *et al.* Horizontal aorta in transcatheter self-expanding valves: insights from the HORSE international multicentre registry. *Circ Cardiovasc Interv.* 2021;CIRCINTERVENTIONS121010641. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.121.010641.

⁸ Renker M, Kim W. Choice of transcatheter heart valve: should we select the device according to each patient's characteristics or should it be « one valve fits all »? *Ann Transl Med.* 2020;8(15):961. doi :10.21037/atm.2020.04.13.

⁹ 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.

¹⁰ Leone P, Regazzoli D, Pagnesi M, Sanz-Sanchez J, Chiarito M, Cannata F, *et al.* Predictors and clinical impact of prosthesis-patient mismatch after self-expandable TAVR in small annuli. *JACC Cardiovasc Interv.* 2021;14(11):1218-1228.

¹¹ 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.

¹² 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. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019;12(18):1781-93.

de preuve avaient été retenues (méta-analyses, études contrôlées randomisées prospectives, multicentrique et registres de plus de 500 patients) ;

- l'étude de Siqueira *et al.*¹³ rétrospective, monocentrique visant à évaluer les résultats cliniques et échocardiographiques à moyen et long terme après implantation d'ACURATE NEO chez des patients symptomatiques à haut risque. Cette publication ayant été fournie initialement dans la demande de renouvellement d'inscription et n'ayant pas été prise en compte dans l'analyse, elle n'est pas retenue. Pour rappel, cette étude n'avait pas été retenue au motif que des études de meilleur niveau de preuve avaient été retenues (méta-analyses, études contrôlées randomisées prospectives, multicentrique et registres de plus de 500 patients) ;
- l'étude de Brinkert *et al.*¹⁴ visant à 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. Cette publication ayant été fournie initialement dans la demande de renouvellement d'inscription et n'ayant pas été prise en compte dans l'analyse, elle n'est pas retenue. Pour rappel cette étude n'avait pas été retenue au motif qu'elle était monocentrique, non comparative et que des études de meilleur niveau de preuve avaient été retenues (méta-analyses, études contrôlées randomisées prospectives, multicentrique et registres de plus de 500 patients) ;
- l'étude de Kim *et al.*¹⁵, étude de cohorte visant à évaluer les facteurs prédictifs d'implantation de stimulateur cardiaque avec la valve ACURATE NEO chez 868 patients non porteurs d'un stimulateur cardiaque à l'inclusion. Cette étude non comparative ne permet pas d'évaluer le bénéfice d'ACURATE NEO pour un sous-groupe de patients par rapport aux autres TAVIs disponibles et remboursés en France. Pour ce motif, cette étude n'a pas été retenue ;
- l'étude de Glaser *et al.*¹⁶ visant à étudier les résultats à long terme après un remplacement valvulaire aortique chirurgical chez les patients ayant eu une implantation d'un stimulateur cardiaque permanent en postopératoire. Cette étude n'a pas été retenue car elle ne porte pas sur la valve ACURATE NEO et ne permet pas de la comparer directement à d'autres valves aortiques à implantation transcutanée ou chirurgicale.

Mises au point sur l'avis du 11/05/2021

Le demandeur précise trois points en référence à l'avis du 11/05/2021 :

- Le demandeur précise les étapes nécessaires et recommandées dans sa notice d'utilisation en ce qui concerne la pré et la post dilatation de la valve ACURATE NEO indispensables notamment au regard de la faible force radiale de sa valve.
- Le demandeur recommande de surdimensionner la valve pour limiter les fuites paravalvulaires. Le demandeur évoque que le « *strict respect du tableau de dimensionnement officiel peut entraîner un sous-dimensionnement relatif* ». Les recommandations sont les suivantes :
 - 20,0 mm ≤ diamètre anneau natif ≤ 22,4 mm à taille 23 mm ;
 - 22,5 mm < diamètre anneau natif ≤ 24,3 mm à taille 25 mm ;

¹³ 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.

¹⁴ 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.

¹⁵ Kim W, Möllmann H, Walther T, Hamm C. Predictors of permanent pacemaker implantation after Acurate Neo transcatheter heart valve implantation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2021;44(2):410-415.

¹⁶ Glaser N, Persson M, Dalén M, Sartipy U. Long-term outcomes associated with permanent pacemaker implantation after surgical aortic valve replacement. *JAMA Netw Open.* 2021;(7):e2116567. doi :10.1001/jamanetworkopen.2021.16564.

- 24,4 mm < diamètre anneau natif ≤ 26,3 mm à taille 27 mm.

Ces recommandations, comme évoqué par le demandeur, ne concernent pas le dimensionnement officiel apparaissant dans la notice CE du dispositif (reprises dans le paragraphe 3.2 Description) et par conséquent ne peuvent être recommandées en tant que tel.

- L'étude SCOPE II, étude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée visait à montrer la non infériorité d'ACURATE NEO à la gamme COREVALVE sur un critère composite associant les décès toutes causes et les AVC invalidants ou non à 1 an de suivi à la fois sur la population en intention de traiter et la population en per protocole. Cette non infériorité a été montrée sur la population en per protocole mais a échoué sur la population en intention de traiter. Le demandeur précise que « *l'analyse de la population en intention de traiter a inclus 3 patients du groupe ACURATE NEO qui sont décédés avant même d'avoir subi l'intervention (ou d'être hospitalisé), causé par la dégradation de leur état de santé pendant la période d'attente de l'intervention. Si 2 patients étaient décédés au lieu de 3, la non-infériorité d'ACURATE NEO aurait été atteinte également en analyse en intention de traiter.* »

Rappelons que cette étude n'ayant pas montré la non infériorité sur les deux populations prévues au protocole n'était finalement pas réalisée dans les indications revendiquées et portaient sur des patients à risque intermédiaire et que les fuites paravalvulaires de grade important à sévère (facteur pronostique de mortalité) étaient significativement plus importantes à un mois de suivi dans le groupe ACURATE NEO.

Intérêt d'ACURATE NEO dans la prise en charge du rétrécissement valvulaire aortique serré

SCOPE I à 1 an¹

Pour rappel l'étude SCOPE I est prospective, contrôlée, randomisée visant à montrer la non infériorité d'ACURATE NEO sur SAPIEN 3 à 1 mois sur un critère composite de sécurité. Cette étude réalisée dans des indications plus larges que celles prévues au protocole avait échoué à montrer la non infériorité d'ACURATE NEO sur SAPIEN 3 à 1 mois de suivi.

Dans le cadre de ce recours, des données actualisées à 1 an de suivi de cette étude ont été fournies¹. Les résultats sont détaillés dans le tableau suivant :

	ACURATE NEO	SAPIEN 3	HR IC _{95%}
Décès toutes causes	40/361 (10,9%)	30/356 (8,3%)	1,31 [0,81 ; 2,10]
Décès d'origine cardiovasculaire	25/361 (7,0%)	19/356 (5,3%)	1,29 [0,71 ; 2,35]
Décès non cardiovasculaires	15/361 (4,3%)	11/356 (3,2%)	1,34 [0,61 ; 2,91]
AVC	17/358 (4,9%)	15/356 (4,2%)	1,14 [0,57 ; 2,27]
AVC invalidants	10/358 (2,9%)	3/356 (1,7%)	1,66 [0,60 ; 4,57]
AVC non invalidants	9/358 (2,6%)	9/356 (2,5%)	1,01 [0,4 ; 2,54]
Hospitalisation pour dysfonction valvulaire ou insuffisance cardiaque	28/359 (8,2%)	41/355 (11,7%)	0,66 [0,41 ; 1,07]
Dysfonction valvulaire nécessitant une procédure	3/358 (0,9%)	2/355 (0,6%)	1,52 [0,25 ; 9,11]
Endocardite	5/360 (1,4%)	5/355 (1,4%)	0,99 [0,29 ; 3,43]
Thrombose de valve	0/358 (0%)	3/355 (0,9%)	NA
Nouvelle implantation de stimulateur cardiaque	41/361 (11,2%)	43/357 (11,9%)	0,93 [0,61 ; 1,43]
Nouvelle fibrillation atriale	14/358 (4,0%)	25/355 (7,1%)	0,55 [0,29 ; 1,07]

Les nouveaux résultats fournis sont intéressants à titre exploratoire mais il est impossible de conclure à la similarité des deux valves ACURATE NEO et SAPIEN 3 à 1 an de suivi en ce qui concerne les performances cliniques et la sécurité, le protocole ne prévoyant pas l'évaluation de ces critères multiples avec suffisamment de puissance.

Registre SWENTRY³

Le registre suédois SWENTRY est le pendant pour les TAVI du registre SCAAR pour l'activité d'angioplastie. Il s'agit d'un registre national financé par les autorités sanitaires suédoises. L'utilisation de la plateforme OpenQReg permet d'importer des données d'autres bases de données et des dossiers médicaux électroniques. Un suivi sur site est effectué régulièrement montrant une concordance de 95% entre les données du registre et les dossiers médicaux.

Le rapport 2020 fourni met en évidence une légère augmentation du nombre de cas de TAVI bien que la pandémie liée à la COVID-19 ait montré une diminution du nombre de patients référés. Le nombre de procédures réalisées étaient de 1 299. La mortalité globale à 30 jours était de 1,4% avec un taux d'AVC identique. La mortalité à 1 an (des patients traités en 2019) était de 8,1%. Le taux d'implantation d'un nouveau stimulateur cardiaque était de 8,3% et le taux de fuite paravalvulaire importante était de 2,2%. Ces indicateurs étaient considérés « légèrement meilleurs » qu'en 2019. L'âge moyen des patients référés a légèrement diminué en 2020 alors que l'Euroscore logistique moyen était identique. Les procédures étaient réalisées à 95% par voie transfémorale avec une grande variabilité entre les centres avec un recours à l'anesthésie générale inférieur à 30% des cas. Cinq types de TAVIs ont été utilisés : gamme SAPIEN (44%) dans 7 centres, gamme EVOLUT (28%) dans 5 centres, ACURATE (21%) dans 2 centres, PORTICO (3%) dans 1 centre, LOTUS (3%, retirée du marché mondial fin 2020) dans 2 centres. Le recours à la procédure valve-in-valve (dans TAVI ou dans une valve chirurgicale) progresse depuis 2008.

Les principaux résultats procéduraux pour l'année 2020 par type de valve implantée sont repris dans le tableau suivant (les résultats pour la valve LOTUS ne sont pas rapportés compte tenu de l'arrêt de commercialisation et du faible nombre d'implantation : n=35) :

Paramètre	COREVALVE / EVOLUT	SAPIEN	ACURATE	PORTICO	Total
Tamponnade	0,8%	0,5%	0,4%	0%	0,5%
Chirurgie en urgence (vasculaire ou autre)	0,5%	0%	0,7%	0%	0,3%
Chirurgie en urgence sur la valve aortique	0,3%	0,5%	0%	0%	0,3%
Occlusion coronarienne	0%	0,7%	0%	0%	0,3%
CEC non planifiée	0%	0,5%	0%	0%	0,2%
Anesthésie générale non planifiée	0,3%	1,0%	0,4%	0%	0,6%
Décès	0,3%	0,3%	0,4%	0%	0,3%
Valve-in-valve	1,4%	2,4%	1,8%	5%	2,0%
Embolisation de la valve	1,4%	0,2%	0%	5%	0,6%
Nombre total d'implantations	370	583	271	40	1 299

Les données concernant les fuites aortiques ne sont pas rapportées car poolés sur la période 2008-2020 sans distinction possible des résultats par génération de valve (dont des valves n'étant plus utilisées à ce jour).

Il s'agit d'un registre national de bonne qualité permettant d'évaluer la pratique des centres planteurs en Suède. Cependant, il n'a pas été conçu pour comparer les dispositifs entre eux. Les générations de valves implantées sont insuffisamment décrites ainsi que les voies d'accès pour chacune d'entre elles. Les caractéristiques des patients, les indications de pose et les résultats cliniques à 30 jours ou au-delà par type de valve ne sont pas disponibles et les événements indésirables sont rapportés par les centres sans comité d'adjudication indépendant et centralisé.

Registre RISPEVA⁴

L'étude de Corcione *et al.* est une analyse rétrospective du registre national italien RISPEVA avec comme objectif de comparer l'efficacité et la sécurité à 12 mois de suivi de 5 bioprothèses valvulaires aortiques implantées par voie transcathéter. Pour ce faire, la méthode des scores de propension a été utilisée en prenant en considération un total de 31 variables dans l'ajustement.

Un total de 1 976 patients ayant bénéficié de la pose d'un TAVI a été inclus dans l'analyse. Les patients ont reçu : une valve ACURATE (11,8%), une valve de la gamme COREVALVE EVOLUT (35,6%), une valve LOTUS (7,6%), une valve PORTICO (17,6%) ou une valve SAPIEN (27,4%). Le suivi moyen était de 12 mois $\pm$ 12,7. Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient significativement différentes en ce qui concerne l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle, l'indication de pose d'un TAVI, les scores de risque opératoire et la symptomatologie (classe NYHA). De même les groupes de patients étaient significativement différents en ce qui concerne l'anesthésie, la voie d'accès, la taille du cathéter, la taille des dispositifs implantés et la réalisation d'une post-dilatation (largement utilisée avec ACURATE et PORTICO > 45% des cas). Les principaux résultats cliniques et échographiques non ajustés à 12 mois de suivi sont repris en suivant (les résultats pour la valve LOTUS ne sont pas rapportés compte tenu de l'arrêt de commercialisation et du faible nombre d'implantation : n=151) :

Paramètre	ACURATE (n=234)	EVOLUT (n=703)	PORTICO (n=347)	SAPIEN (n=541)
Décès	27 (11,5%)	78 (11,1%)	53 (15,3%)	58 (10,7%)
AVC	3 (1,3%)	18 (2,6%)	3 (0,9%)	11 (2,0%)
Infarctus du myocarde	0 (0%)	3 (0,4%)	3 (0,9%)	11 (2,0%)
Saignements majeurs	10 (4,3%)	20 (2,8%)	9 (2,6%)	27 (5,0%)
Réintervention (remplacement valvulaire aortique chirurgical ou par TAVI)	0 (0%)	5 (0,7%)	5 (1,4%)	2 (0,4%)
Nouveau stimulateur cardiaque	18 (7,7%)	124 (17,6%)	44 (12,7%)	76 (14,1%)
Événements indésirables majeurs ¹⁷	63 (26,9%)	149 (21,2%)	77 (22,2%)	140 (25,9%)
NYHA III / IV	6 (3,6%) / 2 (1,2%)	31 (6,2%) / 1 (0,2%)	10 (3,5%)	14 (3,5%) / 0 (0%)
Gradient aortique moyen	8,5 mmHg $\pm$ 4,0	8,0 mmHg $\pm$ 4,8	9,0 mmHg $\pm$ 4,5	12,5 mmHg $\pm$ 5,7
Surface valvulaire aortique	1,27 cm ² $\pm$ 0,45	1,22 cm ² $\pm$ 0,39	1,14 cm ² $\pm$ 0,52	1,19 cm ² $\pm$ 0,39

¹⁷ critère composite associant les décès, les AVC, les infarctus du myocarde, les complications vasculaires majeures, les saignements majeurs, les réinterventions sur la valve aortique (chirurgicales ou par TAVI)

Paramètre	ACURATE (n=234)	EVOLUT (n=703)	PORTICO (n=347)	SAPIEN (n=541)
Fuite aortique 3+ / 4+	14 (14,9%) / 1 (1,1%)	54 (14,4%) / 2 (0,5%)	36 (16,1%) / 0 (0%)	30 (10,1%) / 1 (0,4%)

Les données chiffrées des résultats cliniques et échographiques après ajustement ne sont pas disponibles mais la publication précise que toutes les différences observées sans l'ajustement deviennent non significatives sauf pour quelques variables (dans le groupe ACURATE d'intérêt, différence notée avec la valve LOTUS en ce qui concerne les réinterventions sur la valve aortique).

Il s'agit d'une étude de faible niveau de preuve comparant des dispositifs a posteriori selon une méthode faisant appel aux scores de propension. Les générations des dispositifs utilisés sont insuffisamment décrites ainsi que les effectifs les ayant reçues. Aucun calcul du nombre de sujets nécessaires n'a été réalisé. Ce type d'étude ne remplace pas la réalisation d'une étude comparative randomisée telle que recommandée par la CNEDiMTS dans son référentiel dédié aux TAVIs [\[lien\]](#) puisque tous les facteurs confondants ne peuvent pas être pris en compte dans l'ajustement. Les nombres de patients par groupe de traitement réellement pris en compte dans l'ajustement n'étaient pas décrits. De même, le nombre de patients par groupe ayant réellement atteint le suivi d'1 an n'est pas clair. Par ailleurs, les comparaisons multiples exposent à l'inflation du risque alpha sans possibilité de comparer les TAVIs entre eux. L'étude a été réalisée en pratique courante dans des indications plus larges que celles revendiquées et celles admises au marquage CE avec des patients à moindre risque inclus dans le groupe ACURATE et sans adjudication indépendante des événements indésirables. Au total, il s'agit d'une étude intéressante au seul titre exploratoire.

Intérêt d'ACURATE NEO dans la prise en charge de sous-groupes de patients

Registre HORSE⁷

Le registre HORSE est un registre multicentrique, international, rétrospectif incluant 3 862 patients consécutifs avec sténose aortique native sévère ayant bénéficié de la pose d'un TAVI autoexpansible par voie transfémorale entre septembre 2014 et avril 2020 (1 959 patients avec COREVALVE EVOLUT R/PRO hors diamètre 34 mm et 1 903 patients avec ACURATE NEO). L'objectif de la publication était d'évaluer l'impact de l'aorte horizontale sur les données procédurales. À cet effet, l'angulation aortique a été déterminée rétrospectivement. Le critère de jugement principal était le succès du dispositif (absence de mortalité procédurale, positionnement d'une seule valve en position anatomique, sans mismatch patient-prothèse, gradient moyen < 20 mmHg ou pic < 3 m/s et absence de régurgitation aortique de grade 3+/4+). Les critères de jugement secondaires visaient à évaluer le volume du produit de contraste, la dose de radiation, la durée de fluoroscopie, l'embolisation de la valve, la nécessité d'implanter une seconde valve, les dissections ou ruptures aortiques, les infarctus du myocarde les tamponnades, les conversions chirurgicales en urgence, les AVC, les complications vasculaires majeures, l'implantation de nouveaux stimulateurs cardiaques, les insuffisances rénales et la mortalité hospitalière.

Aucun calcul du nombre de sujets nécessaires n'a été réalisé.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient significativement différentes entre les deux groupes de traitements en ce qui concerne l'âge, les scores de risque opératoires, les antécédents médicaux, l'angle aortique et les calcifications à la fois de la valve aortique et de la voie d'éjection ventriculaire gauche soulignant des patients plus âgés et plus graves dans le groupe COREVALVE EVOLUT R / PRO.

Les principaux résultats cliniques globaux sont repris en suivant :

Paramètre	COREVALVE EVOLUT R / PRO (n=1 959)	ACURATE NEO (n=1 903)
Succès du dispositif	1 757/1 959 (89,7%)	1 724 (1903 (90,6%)
Volume de produit de contraste	142,6 mL ± 78,9	110,3 mL ± 55,9
Dose de radiation	15 925,4 Gycm ² ± 63 180,6	5 696,8 Gycm ² ± 41 849,9
Durée de la fluoroscopie	22,5 min ± 14,1	15 min ± 14,8
Rupture d'anneau	5/1954 (0,3%)	3/1903 (0,2%)
Embolisation de la valve	27/1731 (1,5%)	27/1594 (1,7%)
Nécessité d'une seconde valve	28/1901 (1,5%)	32/1891 (1,7%)
Conversion chirurgicale en urgence	NR	NR
Obstruction coronaire	NR	NR
Décès perprocédural	15/1957 (0,8%)	4/1903 (0,2%)
Infarctus du myocarde périprocédural	11/1955 (0,6%)	4/1903 (0,2%)
AVC	12/1956 (0,6%)	30/1902 (1,6%)
Nouvelle implantation de stimulateur cardiaque	306/1942 (15,8%)	149/1897 (7,9%)
Fuites paravalvulaires stade ≥ 3+	30/1959 (1,5%)	49/1903 (2,6%)
Complications vasculaires majeures	NR	NR
Mortalité hospitalière	37/1950 (1,9%)	21/1902 (1,1%)

Les principaux résultats cliniques ajustés¹⁸ comparant les valves COREVALVE EVOLUT R / PRO et ACURATE NEO en fonction de l'angle aortique sont repris en suivant (odds ratio ajustés par pondération de probabilité inverse et IC_{95%}, un odds ratio < 1 pour le succès du dispositif correspond à un résultat en faveur d'ACURATE NEO et un odds ratio > 1 pour les complications correspond à un résultat en faveur d'ACURATE NEO) :

Paramètre	Angle aortique < 49°* (n=2039)	Angle aortique ≥ 49°* (n=1823)
Succès du dispositif	1,34 [0,98 ; 1,82]	0,62 [0,46 ; 0,83]
Rupture d'anneau	0,46 [0,04 ; 5,51]	4,11 [0,46 ; 36,81]
Embolisation de la valve	0,70 [0,34 ; 1,46]	1,21 [0,55 ; 2,70]
Nécessité d'une seconde valve	0,87 [0,41 ; 1,87]	0,88 [0,44 ; 1,75]
Conversion chirurgicale en urgence	0,77 [0,24 ; 2,54]	1,54 [0,43 ; 5,48]
Obstruction coronaire	2,79 [0,29 ; 26,88]	...
Décès perprocédural	1,24 [0,28 ; 5,54]	11,41 [1,47 ; 88,55]
Infarctus du myocarde périprocédural	2,80 [0,29 ; 28,80]	3,09 [0,32 ; 29,80]
AVC	1,9 [0,57 ; 2,10]	1,35 [0,75 ; 2,44]

¹⁸ 23 variables prises en compte dans l'ajustement : âge, diabète, IMC, hypertension fuites aortiques ≥ 3+, sexe, NYHA III/IV, calcifications de la voie d'éjection ventriculaire gauche ≥ importante, sténose aortique à bas gradient, fibrillation atriale, BPCO, maladie vasculaire périphérique, aorte porcelaine, antécédent de chirurgie cardiaque, antécédent d'infarctus du myocarde, antécédents d'intervention coronarienne percutanée, antécédent d'AVC, fraction d'éjection, taille du TAVI implanté, périmètre de l'anneau, score STS.

Paramètre	Angle aortique < 49°* (n=2039)	Angle aortique ≥ 49°* (n=1823)
Nouvelle implantation de stimulateur cardiaque	1,72 [1,29 ; 2,30]	2,83 [2,09 ; 3,82]
Fuites paravalvulaires stade ≥ 3+	0,25 [0,11 ; 0,55]	1,20 [0,64 ; 2,23]
Complications vasculaires majeures	0,51 [0,33 ; 0,78]	0,64 [0,42 ; 0,98]
Mortalité hospitalière	1,32 [0,63 ; 2,78]	2,20 [0,99 ; 4,89]

* seuil établi par l'index de Youden

Les principales limites de ce registre sont le caractère rétrospectif et non randomisé de la comparaison effectuée entre COREVALVE EVOLUT R / PRO et ACURATE NEO ainsi que l'absence de comité d'adjudication des événements indésirables indépendant. Les patients inclus dans l'étude concernent une population plus large que celle revendiquée particulièrement dans le groupe ACURATE NEO et Les patients du groupe COREVALVE EVOLUT R / PRO sont de gravité plus importante. Par ailleurs, il n'a pas été pris en compte les bicuspidies aortiques qui peuvent influencer les résultats observés. Enfin, aucun calcul du nombre de sujets nécessaires n'a été réalisé, les comparaisons multiples exposent au risque d'inflation du risque alpha et les effectifs ayant reçu soit la valve COREVALVE EVOLUT R ou COREVALVE EVOLUT PRO ne sont pas disponibles. En conséquence, cette étude, intéressante à titre exploratoire et génératrice d'hypothèses pour la conduite de futures études comparatives randomisées, ne permet pas de conclure sur la couverture d'un besoin non couvert par ACURATE NEO et sur le seuil d'angulation aortique au-delà duquel l'efficacité des dispositifs est amoindrie.

4. Conclusions de la CNEDiMTS

Seize études ont été fournies. La plupart sont issues du dossier médico-technique déposé dans le cadre de la procédure de renouvellement initial. Celles-ci n'ayant pas été retenues dans le cadre de cette procédure pour cause de faible niveau de preuve, elles n'ont pas été retenues dans le cadre de cette instruction pour les mêmes motifs. Quatre nouvelles publications ont été retenues et des mises au point réalisées par l'industriel ont été analysées. Ces données visent à actualiser les données initialement fournies (SCOPE I) et à fournir des données en vie réelle (registre SWENTRY, RISPEVA et HORSE). Cependant, ces données ne sont pas de nature à tirer des conclusions sur la similarité ou le bénéfice d'ACURATE NEO par rapport aux autres bioprothèses valvulaire aortiques implantées par voie transcatéter disponibles et remboursées en France dans les indications admises au marquage CE ou mêmes les nouvelles indications revendiquées pour des sous-groupes de patients clairement identifiés. Les éléments de preuve fournis ne permettent pas d'apprécier si ACURATE NEO est de nature à couvrir un besoin non couvert par toutes les autres valves disponibles en France dans les indications revendiquées.

Considérant l'ensemble des observations formulées, des éléments de preuve retenus et après débat et vote, la Commission estime qu'il y a lieu de maintenir les conclusions de son avis du 11 mai 2021 dans les indications générales revendiquées pour le renouvellement d'inscription et en conséquence dans les sous-groupes de patients de ces indications générales.

ACURATE NEO, 5 octobre 2021

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr