

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MÉDICAUX****NAVITOR TITAN****Bioprothèse valvulaire aortique implantée par
voie transfémorale**

Inscription

**Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs
médicaux et des technologies de santé le 9 juillet 2024**

Faisant suite à l'examen du 9 juillet 2024, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 9 juillet 2024.

Demandeur : ABBOTT MEDICAL France SAS (France)**Fabricant** : ST JUDE MEDICAL Inc (Etats-Unis)Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur dans le [chapitre 1.2](#).**L'essentiel**

Indications retenues	Patients avec sténose native sévère symptomatique (surface valvulaire aortique indexée $< 0,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) : - Contre-indiqué à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique. La contre-indication est caractérisée par un Euroscore logistique $\geq 20\%$ ou un score STS $\geq 10\%$. - À haut risque. Le haut risque est caractérisé par un score STS compris entre 8 et 10% et un risque de mortalité ou morbidité irréversible opératoire (jusqu'à 30 jours post-opératoires) $> 15\%$. Il est rappelé la nécessité du respect de toutes les contre-indications figurant au marquage CE du dispositif. Les patients ayant une espérance de vie inférieure à 1 an compte tenu de facteurs extracardiaques (comorbidités) ne sont pas éligibles à la technique (non-indication).
Service attendu (SA)	Suffisant
Comparateurs retenus	Autres bioprothèses valvulaires aortiques implantées par voie transcathéter inscrites sur la LPPR dans les indications retenues.
Amélioration du Service attendu (ASA)	ASA de niveau V
Type d'inscription	Nom de marque
Durée d'inscription	5 ans
Données analysées	Par rapport à l'avis de la Commission du 16/11/2021, les données suivantes ont été analysées :

Données non spécifiques :

Trois publications portant sur deux études et les données du registre France-TAVI sont fournies :

- Une étude bicentrique avec collecte rétrospective des données portant sur 276 patients suivis à 30 jours mettant en parallèle les résultats de la bioprothèse NAVITOR et PORTICO, toutes deux associées au système d'insertion FLEXNAV.
- L'étude PORTICO NG portant sur la bioprothèse NAVITOR, observationnelle, prospective, multicentrique, internationale :
 - Portant sur 260 patients (niveau mondial) avec des résultats à 30 jours de suivi.
 - Portant sur 120 patients (volet européen) avec des résultats à 1 an de suivi.
- Les données du registre France-TAVI sont fournies sur la période 2021 - 2023. Il s'agit de données périprocédurales regroupant les résultats de toutes les bioprothèses commercialisées par ABBOTT implantées chez 1 244 patients.

Données spécifiques :

Aucune donnée spécifique n'est fournie. Cependant, NAVITOR TITAN est la référence de grand diamètre de la gamme NAVITOR (35 mm). Par conséquent, l'extrapolation des données cliniques de NAVITOR au bénéfice de NAVITOR TITAN n'est pas remise en cause.

Éléments conditionnant le Service attendu (SA)

– Spécifications techniques

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

– Modalités de prescription et d'utilisation

L'implantation de la bioprothèse valvulaire aortique NAVITOR TITAN doit être réalisée conformément aux dispositions prévues dans l'arrêté du 30 mai 2024 limitant la pratique de l'acte de pose de bioprothèses valvulaires aortiques par voie transcathéter à certains établissements de santé en application des dispositions de l'article L.1151-1 du code de la santé publique.

IRM compatibilité

Selon la notice du marquage CE, le dispositif implantable NAVITOR TITAN est IRM compatible sous conditions, décrites au [chapitre 5.2](#).

Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription

Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations et notamment les résultats de la cohorte spécifique NAVITOR TITAN de l'étude PORTICO NG. La Commission prendra également connaissance des données à long terme (10 ans) du registre France-TAVI.

Population cible

Chaque année, de l'ordre de 19 000 nouveaux patients âgés de plus de 65 ans ayant un rétrécissement aortique calcifié sévère symptomatique

contre-indiqués à la chirurgie ou étant à haut risque sont éligibles à une implantation de bioprothèse valvulaire aortique par voie transcathéter.

Avis 1 définitif

Sommaire

1.	Objet de la demande	5
1.1	Qualification de la demande	5
1.2	Modèles et références	5
1.3	Conditionnement	5
1.4	Revendications du demandeur	5
2.	Historique du remboursement	6
3.	Caractéristiques du produit	6
3.1	Marquage CE	6
3.2	Description	6
3.3	Fonctions assurées	6
3.4	Acte associé	7
4.	Service attendu (SA)	7
4.1	Intérêt du produit	7
4.2	Intérêt de santé publique	16
4.3	Conclusion sur le Service attendu (SA)	17
5.	Éléments conditionnant le Service attendu (SA)	18
5.1	Spécifications techniques minimales	18
5.2	Modalités de prescription et d'utilisation	18
6.	Amélioration du Service attendu (ASA)	19
6.1	Comparateur retenu	19
6.2	Niveau d'ASA	19
7.	Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	19
8.	Durée d'inscription proposée	19
9.	Population cible	19

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – juillet 2024

1. Objet de la demande

1.1 Qualification de la demande

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

1.2 Modèles et références

Dénomination des dispositifs	Références	UDI	UDI-ID de base
NAVITOR TITAN	NVR0-35	05415067045768	5415067TAV1101M8
Système de mise en place FlexNav	FNAV-DS-LG	05415067031389	5415067TAV1200MB
Système de chargement Navitor	NVTR-LS-LG+	05415067048417	5415067TAV1002M5

1.3 Conditionnement

Unitaire, stérile.

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

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indications revendiquées

La demande de renouvellement d'inscription et de modification des conditions d'inscription concerne les indications suivantes :

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

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

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

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). »

1.4.2 Comparateur revendiqué

Les comparateurs revendiqués sont « les autres bioprothèses valvulaires aortiques implantées par voie transfémorale inscrites sur la LPPR dans l'indication ciblée ».

1.4.3 ASA revendiquée

Il est revendiqué « une absence d'amélioration du service attendu (ASA V) par rapport aux autres bioprothèses valvulaires aortiques implantées par voie transfémorale inscrites sur la LPPR dans l'indication ciblée ».

2. Historique du remboursement

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

La bioprothèse NAVITOR (de diamètres 23, 25, 27 et 29 mm) a été évaluée pour la première fois par la Commission en 2021. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté¹ du 04/03/2022 (Journal officiel du 08/03/2022).

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

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

3.2 Description

La bioprothèse NAVITOR TITAN se compose d'un stent auto-expansible en Nitinol radio-opaque sur lequel est suturée une valve à trois feuillets en péricarde bovin. Cette bioprothèse est dotée d'une collerette en polyéthylène NAVISEAL destinée à prévenir les fuites paravalvulaires. Cette collerette possède trois marqueurs radio-opaques en tantale. Avant l'intervention, la bioprothèse NAVITOR TITAN 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 de diamètre 35 mm permet de traiter des patients ayant un diamètre d'anneau aortique compris entre 27 et 30 mm.

Diamètre de la bioprothèse	Diamètre de l'anneau	Diamètre de l'aorte ascendante	Zone	Périmètre
35 mm	27 – 30 mm	27 – 44 mm	559 – 709 mm ²	85 – 95 mm

La bioprothèse peut être réinsérée dans la gaine et repositionnée jusqu'à deux reprises, si elle n'a pas été déployée à 100%.

3.3 Fonctions assurées

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

Les bioprothèses aortiques implantées par voie artérielle transcutanée ne nécessitent pas de chirurgie avec sternotomie. Elles sont conçues pour être implantées sans geste chirurgical, par insertion par

¹ Arrêté du 4 mars 2022 portant inscription de la bioprothèse valvulaire aortique implantée par voie transfémorale NAVITOR de la société ABBOTT MEDICAL France au titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 8 mars 2022. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 09/07/2024]

l'artère fémorale, l'artère sous-clavière ou l'artère carotide puis avancées par l'aorte et la crosse aortique (voie rétrograde) pour placement au niveau de la valve aortique sténosée.

3.4 Acte associé

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 75), 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

4. Service attendu (SA)

4.1 Intérêt du produit

4.1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables, risques liés à l'utilisation

4.1.1.1 Rappel des avis précédemment émis par la commission

Dans son avis du 16/11/2021², la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant pour la bioprothèse NAVITOR, avec une ASA de niveau V par rapport à PORTICO, bioprothèse valvulaire aortique implantée par voie transfémorale associée au système de pose et de chargement FLEXNAV, de précédente génération, sur la base des éléments suivants :

- Une étude observationnelle spécifique intitulée PORTICO NG, prospective, multicentrique, à simple bras³. Il s'agissait d'une cohorte de 120 patients décrivant les données d'efficacité et de sécurité du système NAVITOR à 30 jours. Elle visait à comparer les résultats cliniques à J30 de NAVITOR à des objectifs de performance cliniquement documentés et prévus au protocole sur la mortalité toutes causes, les fuites paravalvulaires importantes à sévères, d'une part, ou légères ou plus, d'autre part.
- Une reconnaissance d'évolution technique par rapport à la précédente génération PORTICO.

4.1.1.2 Nouvelles données non spécifiques

Sont fournies et détaillées :

- les données issues du registre France TAVI sur la période 2021 – 2023. Les données procédurales spécifiques aux bioprothèses ABBOTT ont été extraites (données poolées pour toutes les prothèses) et les données globales sont également fournies.
- Trois publications portant sur deux études spécifiques aux bioprothèses NAVITOR (23, 25, 27 et 29 mm).

² Avis de la Commission du 16/11/2021 relatif à NAVITOR, Bioprothèse valvulaire aortique implantée par voie transfémorale. HAS ; 2021. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/navitor_16_novembre_2021_6719_avis.pdf [consulté le 09/07/2024]

³ Sondergaard L, Walton A, Worthley S, Smith D, Chehab B, Manoharan G, *et al.* Thirty-day and one-year outcomes of the NAVITOR transcatheter heart valve in patients with aortic stenosis: the prospective, multicentre, global PORTICO NG study. *Euro-Intervention*. 2023;19(3):248-255.

Registre France-TAVI

Les résultats du registre national de suivi des patients français implantés avec un TAVI et réalisé sous l'égide de la Société Française de Cardiologie (SFC) est fourni sous la forme d'un rapport d'étude.

Les principales caractéristiques des patients à l'inclusion sont reprises dans le tableau suivant :

	2021		2022		2023	
	ABBOTT	Global	ABBOTT	Global	ABBOTT	Global
n	327	15692	359	15853	558	14823
Age (ans)	83,1 ± 6,3	81,7 ± 7,2	83,5 ± 5,7	81,4 ± 7,1	82,8 ± 5,8	81,1 ± 7,1
Euroscore 2	4,4% ± 4	4,8% ± 5,5	4,8% ± 6,1	4,6% ± 5,3	4% ± 5,7	4,5% ± 5,7
Euroscore logistique	14,1% ± 10,4	14% ± 11,8	14,4% ± 10,2	13,5% ± 11,7	11,8% ± 8,9	13% ± 11,7
Risque élevé	48,9%	56,2%	47,4%	55,2%	40,5%	54,7%
Fragilité	24,5%	16,8%	23,1%	15,4%	17,4%	12,5%
Risque intermédiaire	8,9%	7,4%	13,1%	7,2%	15,4%	8,1%

Les complications procédurales sont répertoriées dans le tableau suivant :

	2021		2022		2023	
	ABBOTT	Global	ABBOTT	Global	ABBOTT	Global
n	327	15692	359	15853	558	14823
Données manquantes	0	52	0	42	0	Entre 642 et 650
Embole de valve	<11 (<1%)	19 (<1%)	0	<11 (<1%)	<11 (<1%)	<11 (<1%)
Migration de valve	<11 (≥ 1%)	57 (<1%)	<11 (≥ 1%)	61 (<1%)	<11 (<1%)	43 (<1%)
Rupture d'anneau	0	12 (<1%)	0	26 (<1%)	<11 (<1%)	13 (<1%)
Dissection ou rupture de l'aorte ou de ses branches	0	48 (<1%)	<11 (<1%)	15 (<1%)	0	19 (<1%)
Obstruction coronaire	<11 (<1%)	19 (<1%)	0	<11 (<1%)	<11 (<1%)	<11 (<1%)
Décès	<11 (<1%)	37 (<1%)	0	34 (<1%)	<11 (<1%)	30 (<1%)
Fuites aortiques						
n	327	8416	359	8114	558	6121
0	57 (17,4%)	4596 (54,6%)	133 (37%)	4510 (55,6%)	245 (43,9%)	3961 (64,7%)
1	79 (24,1%)	3208 (38,1%)	103 (28,7%)	3018 (37,2%)	158 (28,3%)	1837 (30%)
2	23 (7%)	582 (6,9%)	27 (7,5%)	551 (6,8%)	33 (6%)	301 (4,9%)
3	3 (1%)	26 (<1%)	1 (0,3%)	34 (<1%)	0	21 (<1%)
4	165 (50,5%)	4 (<1%)	95 (26,5%)	1 (<1%)	122 (21,8%)	1 (<1%)
Données manquantes	0	7276 (46,4%)	0	7739 (48,8%)	0	8702 (58,7%)

Au total, les données du registre France-TAVI fournies ne permettent de décrire que les données procédurales et ne permettant pas d'approcher les données de suivi des patients au cours du temps. Au titre de l'année 2023, les bioprothèses NAVITOR sont quasiment les seules bioprothèses d'ABBOTT qui ont été implantés.

Autres données cliniques (spécifiques à NAVITOR)

Etude - Objectif	Méthode – principaux critères d'inclusion	Principales caractéristiques des patients à l'inclusion		Principaux résultats				Commentaires																																																																						
Eckel et al. 2023⁴ Comparer les résultats cliniques obtenus entre NAVITOR et PORTICO (de précédente génération) utilisées avec le système d'insertion FLEXNAV	Etude avec collecte rétrospective des données, bicentrique (2 centres allemands à haut volume). Inclusion de patients avec sténose aortique sévère. Sélection des patients par une équipe pluridisciplinaire. Exclusion des patients : avec valve bicuspide (type 0), pour lesquels le système d'insertion de première génération a été utilisé (n=476), un antécédent de valvuloplastie (n=6), un antécédent de remplacement valvulaire aortique (n=31). Patients consécutifs implantés entre mai 2012 et septembre 2022.	<table><tr><th></th><th>NAVITOR + FLEXNAV (n=137)</th><th>PORTICO + FLEXNAV (n=139)</th></tr><tr><td>Age (ans)</td><td>83 [80 ; 86]</td><td>82,7 [80 ; 86]</td></tr><tr><td>Femmes</td><td>84 (61,3%)</td><td>85 (61,2%)</td></tr><tr><td>Euroscore I</td><td>12,1 [8,4 ; 19,7]</td><td>13,9% [7,5 ; 22,4]</td></tr><tr><td>Euroscore II</td><td>3,6 [2,1 ; 5,1]</td><td>3,7 [2,2 ; 6,2]</td></tr></table>		NAVITOR + FLEXNAV (n=137)	PORTICO + FLEXNAV (n=139)	Age (ans)	83 [80 ; 86]	82,7 [80 ; 86]	Femmes	84 (61,3%)	85 (61,2%)	Euroscore I	12,1 [8,4 ; 19,7]	13,9% [7,5 ; 22,4]	Euroscore II	3,6 [2,1 ; 5,1]	3,7 [2,2 ; 6,2]	Données procédurales et à J30 : <table><tr><th></th><th>NAVITOR + FLEXNAV (n=137)</th><th>PORTICO + FLEXNAV (n=139)</th><th>PORTICO + inserteur 1^{ère} génération (n=476)</th></tr><tr><td>Succès technique</td><td>130 (94,9%)</td><td>124 (89,2%)</td><td>87,4%</td></tr><tr><td>Succès de dispositif à J30</td><td>119 (86,9%)</td><td>111 (79,9%)</td><td>78,2%</td></tr><tr><td>Critère de sécurité à J30*</td><td>95 (69,3%)</td><td>82 (59%)</td><td>48,5%</td></tr><tr><td>Fuites paravalvulaires importantes</td><td>0,8%</td><td>4,4%</td><td>4%</td></tr><tr><td>Stimulateur cardiaque</td><td>24 (20,9%)</td><td>19 (15,3%)</td><td>17,9%</td></tr><tr><td>Saignements sévères</td><td>18 (13,1%)</td><td>38 (27,3%)</td><td>30%</td></tr><tr><td>Complications vasculaires majeures</td><td>1 (0,7%)</td><td>8 (5,8%)</td><td>12,8%</td></tr></table> * absence de décès toutes causes, d'AVC, de saignements (type 2 à 4 sur échelle VARC), de complications vasculaires ou de voie d'accès, d'insuffisance rénale (stade 3 à 4), de fuites importantes à sévères, d'implantation de stimulateur cardiaque ou de troubles de la conduction, de réintervention ou de chirurgie liée à la bioprothèse <table><tr><th></th><th>NAVITOR + FLEXNAV (n=137)</th><th>PORTICO + FLEXNAV (n=139)</th></tr><tr><td>Décès en phase hospitalière</td><td>5 (3,7%)</td><td>3 (2,2%)</td></tr><tr><td>Mortalité périprocédurale (jusqu'à J30)</td><td>7 (5,2%)</td><td>6 (4,3%)</td></tr><tr><td>Conversion chirurgicale</td><td>1 (0,7%)</td><td>0</td></tr><tr><td>Implantation multiple de valves</td><td>2 (1,5%)</td><td>5 (3,6%)</td></tr><tr><td>Embolisation / migration</td><td>3 (2,2%)</td><td>8 (5,8%)</td></tr><tr><td>Tous AVC</td><td>3 (2,2%)</td><td>5 (3,6%)</td></tr><tr><td>Insuffisance rénale</td><td>4 (2,9%)</td><td>5 (3,6%)</td></tr></table>					NAVITOR + FLEXNAV (n=137)	PORTICO + FLEXNAV (n=139)	PORTICO + inserteur 1 ^{ère} génération (n=476)	Succès technique	130 (94,9%)	124 (89,2%)	87,4%	Succès de dispositif à J30	119 (86,9%)	111 (79,9%)	78,2%	Critère de sécurité à J30*	95 (69,3%)	82 (59%)	48,5%	Fuites paravalvulaires importantes	0,8%	4,4%	4%	Stimulateur cardiaque	24 (20,9%)	19 (15,3%)	17,9%	Saignements sévères	18 (13,1%)	38 (27,3%)	30%	Complications vasculaires majeures	1 (0,7%)	8 (5,8%)	12,8%		NAVITOR + FLEXNAV (n=137)	PORTICO + FLEXNAV (n=139)	Décès en phase hospitalière	5 (3,7%)	3 (2,2%)	Mortalité périprocédurale (jusqu'à J30)	7 (5,2%)	6 (4,3%)	Conversion chirurgicale	1 (0,7%)	0	Implantation multiple de valves	2 (1,5%)	5 (3,6%)	Embolisation / migration	3 (2,2%)	8 (5,8%)	Tous AVC	3 (2,2%)	5 (3,6%)	Insuffisance rénale	4 (2,9%)	5 (3,6%)	Etude descriptive intéressante à titre exploratoire ne permettant pas de conclure sur la supériorité d'une bioprothèse par rapport à l'autre (limites méthodologiques majeures liées notamment à l'absence de randomisation ou d'appariement des patients pour s'assurer de la comparabilité des groupes). Implantation quel que soit le risque chirurgical avec des scores de risque opératoire peu élevés (étude non réalisée dans les seules indications revendiquées). Absence de comité d'adjudication indépendants des événements indésirables. Evolution des pratiques au cours de la fenêtre temporelle analysée.
	NAVITOR + FLEXNAV (n=137)	PORTICO + FLEXNAV (n=139)																																																																												
Age (ans)	83 [80 ; 86]	82,7 [80 ; 86]																																																																												
Femmes	84 (61,3%)	85 (61,2%)																																																																												
Euroscore I	12,1 [8,4 ; 19,7]	13,9% [7,5 ; 22,4]																																																																												
Euroscore II	3,6 [2,1 ; 5,1]	3,7 [2,2 ; 6,2]																																																																												
	NAVITOR + FLEXNAV (n=137)	PORTICO + FLEXNAV (n=139)	PORTICO + inserteur 1 ^{ère} génération (n=476)																																																																											
Succès technique	130 (94,9%)	124 (89,2%)	87,4%																																																																											
Succès de dispositif à J30	119 (86,9%)	111 (79,9%)	78,2%																																																																											
Critère de sécurité à J30*	95 (69,3%)	82 (59%)	48,5%																																																																											
Fuites paravalvulaires importantes	0,8%	4,4%	4%																																																																											
Stimulateur cardiaque	24 (20,9%)	19 (15,3%)	17,9%																																																																											
Saignements sévères	18 (13,1%)	38 (27,3%)	30%																																																																											
Complications vasculaires majeures	1 (0,7%)	8 (5,8%)	12,8%																																																																											
	NAVITOR + FLEXNAV (n=137)	PORTICO + FLEXNAV (n=139)																																																																												
Décès en phase hospitalière	5 (3,7%)	3 (2,2%)																																																																												
Mortalité périprocédurale (jusqu'à J30)	7 (5,2%)	6 (4,3%)																																																																												
Conversion chirurgicale	1 (0,7%)	0																																																																												
Implantation multiple de valves	2 (1,5%)	5 (3,6%)																																																																												
Embolisation / migration	3 (2,2%)	8 (5,8%)																																																																												
Tous AVC	3 (2,2%)	5 (3,6%)																																																																												
Insuffisance rénale	4 (2,9%)	5 (3,6%)																																																																												

⁴ Eckel C, Kim W, Grothusen C, Tiyerili V, Elsässer A, Sötemann D, *et al.* Comparison of the new-generation self-expanding NAVITOR transcatheter heart valve with its predecessor, the PORTICO, in severe native aortic valve stenosis. J Clin Med. 2023;12(12):3999. doi 10.3390/jcm12123999.

Etude - Objectif	Méthode – principaux critères d'inclusion	Principales caractéristiques des patients à l'inclusion	Principaux résultats	Commentaires																																																										
Etude PORTICO NG (NCT04011722) Reardon et al. 2023⁵ Evaluer l'efficacité et la sécurité de la bioprothèse NAVITOR associée au système d'insertion FLEXNAV	Etude observationnelle, prospective, multicentrique (26 centres en Europe, Australie et Etats-Unis). Inclusion de patients avec sténose aortique native sévère symptomatique et considérés à haut risque ou à risque extrême pour un geste chirurgical (score STS ≥ 7% + évaluation par une équipe multidisciplinaire). Inclusion des patients entre septembre 2019 et août 2022.	434 patients screenés, 260 patients implantés <table><tr><th></th><th>n=260</th></tr><tr><td>Age (ans)</td><td>83,4 ± 5,4</td></tr><tr><td>Femmes</td><td>149 (57,3%)</td></tr><tr><td>Score STS moyen (mortalité)</td><td>3,9% ± 2,1</td></tr><tr><td>Score STS ≥ 7% (mortalité)</td><td>23 (8,8%)</td></tr><tr><td>Euroscore II</td><td>3,4% ± 2,3</td></tr><tr><td>Risque extrême</td><td>48 (18,5%)</td></tr><tr><td>Score de fragilité</td><td>1,4 ± 0,8</td></tr><tr><td>Score de Katz ≤ 4%</td><td>8 (3,1%)</td></tr><tr><td>NYHA I / II / III / IV</td><td>0 / 45% / 53,1% / 1,9%</td></tr></table>		n=260	Age (ans)	83,4 ± 5,4	Femmes	149 (57,3%)	Score STS moyen (mortalité)	3,9% ± 2,1	Score STS ≥ 7% (mortalité)	23 (8,8%)	Euroscore II	3,4% ± 2,3	Risque extrême	48 (18,5%)	Score de fragilité	1,4 ± 0,8	Score de Katz ≤ 4%	8 (3,1%)	NYHA I / II / III / IV	0 / 45% / 53,1% / 1,9%	Principales données procédurales <table><tr><th></th><th>n=260</th></tr><tr><td>Succès procédural</td><td>253 (97,3%)</td></tr><tr><td>Echec</td><td>7 (2,7%)</td></tr><tr><td>TAVI in TAVI / autre</td><td>5 (1,9%) / 2 (0,8%)</td></tr><tr><td>Voie d'accès fémorale / sous-clavière</td><td>259 (99,6%) / 1 (0,4%)</td></tr><tr><td>Recapture</td><td>122 (46,9%)</td></tr><tr><td>1 / 2 / > 2</td><td>80 (30,8%) / 27 (10,4%) / 15 (5,8%)</td></tr><tr><td>Durée de la procédure</td><td>69,5 min ± 30,1</td></tr><tr><td>Durée de séjour</td><td>Médiane 2 [1 ; 4]</td></tr></table> Principales données de suivi <table><tr><th></th><th>J30</th></tr><tr><td>Critère composite (non hiérarchique) de sécurité*</td><td>20 (7,7%)</td></tr><tr><td>Mortalité toutes causes</td><td>5 (1,9%)</td></tr><tr><td>Insuffisance rénale stade 2 / stade 3</td><td>3 (1,2%) / 2 (0,8%)</td></tr><tr><td>AVC invalidants / AVC non invalidants / AIT</td><td>5 (1,9%) / 5 (1,9%) / 2 (0,8%)</td></tr><tr><td>Saignements engageant le pronostic vital / nécessitant une transfusion / majeurs</td><td>10 (3,8%) / 6 (2,3%) / 12 (4,6%)</td></tr><tr><td>Complications vasculaires majeures</td><td>11 (4,2%)</td></tr><tr><td>Implantation de stimulateur cardiaque</td><td>44 (19%)</td></tr><tr><td>Fuites paravalvulaires 0-1+ / 2+ / 3+ / 4+</td><td>79,8% / 20,2% / 0 / 0 (n=248)</td></tr><tr><td>NYHA I / II / III / IV</td><td>66,5% / 29,9% / 3,2% / 0,4% (n=251)</td></tr></table> * incluant la mortalité toutes causes, les AVC invalidants, les saignements engageant le pronostic vital, l'insuffisance rénale de stade 3 et les complications vasculaires majeures.		n=260	Succès procédural	253 (97,3%)	Echec	7 (2,7%)	TAVI in TAVI / autre	5 (1,9%) / 2 (0,8%)	Voie d'accès fémorale / sous-clavière	259 (99,6%) / 1 (0,4%)	Recapture	122 (46,9%)	1 / 2 / > 2	80 (30,8%) / 27 (10,4%) / 15 (5,8%)	Durée de la procédure	69,5 min ± 30,1	Durée de séjour	Médiane 2 [1 ; 4]		J30	Critère composite (non hiérarchique) de sécurité*	20 (7,7%)	Mortalité toutes causes	5 (1,9%)	Insuffisance rénale stade 2 / stade 3	3 (1,2%) / 2 (0,8%)	AVC invalidants / AVC non invalidants / AIT	5 (1,9%) / 5 (1,9%) / 2 (0,8%)	Saignements engageant le pronostic vital / nécessitant une transfusion / majeurs	10 (3,8%) / 6 (2,3%) / 12 (4,6%)	Complications vasculaires majeures	11 (4,2%)	Implantation de stimulateur cardiaque	44 (19%)	Fuites paravalvulaires 0-1+ / 2+ / 3+ / 4+	79,8% / 20,2% / 0 / 0 (n=248)	NYHA I / II / III / IV	66,5% / 29,9% / 3,2% / 0,4% (n=251)	Etude descriptive sans hypothèse formulée <i>a priori</i> intéressante à titre exploratoire. Etude devant être réalisée pour une population de patients à haut risque chirurgical ou contre-indiqués à la chirurgie mais les caractéristiques des patients à l'inclusion rendent compte d'une population plus large (patients à risque intermédiaire voire à faible risque).
	n=260																																																													
Age (ans)	83,4 ± 5,4																																																													
Femmes	149 (57,3%)																																																													
Score STS moyen (mortalité)	3,9% ± 2,1																																																													
Score STS ≥ 7% (mortalité)	23 (8,8%)																																																													
Euroscore II	3,4% ± 2,3																																																													
Risque extrême	48 (18,5%)																																																													
Score de fragilité	1,4 ± 0,8																																																													
Score de Katz ≤ 4%	8 (3,1%)																																																													
NYHA I / II / III / IV	0 / 45% / 53,1% / 1,9%																																																													
	n=260																																																													
Succès procédural	253 (97,3%)																																																													
Echec	7 (2,7%)																																																													
TAVI in TAVI / autre	5 (1,9%) / 2 (0,8%)																																																													
Voie d'accès fémorale / sous-clavière	259 (99,6%) / 1 (0,4%)																																																													
Recapture	122 (46,9%)																																																													
1 / 2 / > 2	80 (30,8%) / 27 (10,4%) / 15 (5,8%)																																																													
Durée de la procédure	69,5 min ± 30,1																																																													
Durée de séjour	Médiane 2 [1 ; 4]																																																													
	J30																																																													
Critère composite (non hiérarchique) de sécurité*	20 (7,7%)																																																													
Mortalité toutes causes	5 (1,9%)																																																													
Insuffisance rénale stade 2 / stade 3	3 (1,2%) / 2 (0,8%)																																																													
AVC invalidants / AVC non invalidants / AIT	5 (1,9%) / 5 (1,9%) / 2 (0,8%)																																																													
Saignements engageant le pronostic vital / nécessitant une transfusion / majeurs	10 (3,8%) / 6 (2,3%) / 12 (4,6%)																																																													
Complications vasculaires majeures	11 (4,2%)																																																													
Implantation de stimulateur cardiaque	44 (19%)																																																													
Fuites paravalvulaires 0-1+ / 2+ / 3+ / 4+	79,8% / 20,2% / 0 / 0 (n=248)																																																													
NYHA I / II / III / IV	66,5% / 29,9% / 3,2% / 0,4% (n=251)																																																													

⁵ Reardon M, Chehab B, Smith D, Walton A, Worthley S, Manoharan G, et al. 30-day clinical outcomes of a self-expanding transcatheter aortic valve: the international PORTICO NG study. JACC Cardiovasc Interv. 2023;16(6):681-689.

Etude - Objectif	Méthode – principaux critères d'inclusion	Principales caractéristiques des patients à l'inclusion	Principaux résultats	Commentaires																																																				
Etude PORTICO NG (NCT04011722) Sondergaard et al. 2023 Evaluer l'efficacité et la sécurité de la bioprothèse NAVITOR associée au système d'insertion FLEXNAV → cohorte européenne, résultats à 1 an	→ Focus sur la cohorte européenne (inclusion entre septembre 2019 et novembre 2020) Critères d'inclusion à ceux précédemment cités⁵.	120 patients inclus <table><tr><th></th><th>n=120</th></tr><tr><td>Age (ans)</td><td>83,5 ± 5,4</td></tr><tr><td>Femmes</td><td>58,3%</td></tr><tr><td>Score STS moyen (mortalité)</td><td>4% ± 2</td></tr><tr><td>< 4%</td><td>60%</td></tr><tr><td>4-8%</td><td>35,8%</td></tr><tr><td>> 8%</td><td>4,2%</td></tr><tr><td>Euroscore II</td><td>3,6% ± 2,5</td></tr><tr><td>Risque extrême</td><td>18,3%</td></tr><tr><td>Score de fragilité (/4)</td><td>1,4 ± 0,9</td></tr><tr><td>Score de Katz ≤ 4%</td><td>3,3%</td></tr><tr><td>NYHA I / II / III / IV</td><td>0 / 43,3% / 55% / 1,7%</td></tr><tr><td>Surface valvulaire aortique effective (cm²)</td><td>0,7 ± 0,2</td></tr><tr><td>Gradient moyen (mmHg)</td><td>42,7 ± 13,8</td></tr></table>		n=120	Age (ans)	83,5 ± 5,4	Femmes	58,3%	Score STS moyen (mortalité)	4% ± 2	< 4%	60%	4-8%	35,8%	> 8%	4,2%	Euroscore II	3,6% ± 2,5	Risque extrême	18,3%	Score de fragilité (/4)	1,4 ± 0,9	Score de Katz ≤ 4%	3,3%	NYHA I / II / III / IV	0 / 43,3% / 55% / 1,7%	Surface valvulaire aortique effective (cm²)	0,7 ± 0,2	Gradient moyen (mmHg)	42,7 ± 13,8	Seuls les résultats à 1 an sont rapportés. Les résultats à 1 mois ayant été détaillés dans l'avis du 16/11/2021. <table><tr><th></th><th>1 an (n=120)</th></tr><tr><td>Critère composite (non hiérarchique) de sécurité*</td><td>9,2% (11)</td></tr><tr><td>Mortalité toutes causes</td><td>4,2% (5)</td></tr><tr><td>Insuffisance rénale stade 1 / stade 2 / stade 3</td><td>0,8% (1) / 1,7% (2) / 0</td></tr><tr><td>AVC invalidants / AVC non invalidants / AIT</td><td>0,8% (1) / 2,5% (3) / 2,5% (3)</td></tr><tr><td>Saignements engageant le pronostic vital / nécessitant une transfusion / majeurs</td><td>5% (6) / 1,7% (2) / 2,5% (3)</td></tr><tr><td>Complications vasculaires majeures</td><td>0,8% (1)</td></tr><tr><td>Implantation de stimulateur cardiaque</td><td>16,8% (18)</td></tr><tr><td>Fuites paravalvulaires 0-1+ / 2+ / 3+ / 4+</td><td>72,1% / 26,9% / 0 / 1% (n=104)</td></tr><tr><td>NYHA I / II / III / IV</td><td>65,7% / 31,5% / 2,8% / 0</td></tr><tr><td>Surface valvulaire aortique effective (cm²)</td><td>1,9 ± 0,4 (n ND)</td></tr><tr><td>Gradient moyen (mmHg)</td><td>7,4 ± 3,5 (n ND)</td></tr></table> * incluant la mortalité toutes causes, les AVC invalidants, les saignements engageant le pronostic vital, l'insuffisance rénale de stade 3 et les complications vasculaires majeures.		1 an (n=120)	Critère composite (non hiérarchique) de sécurité*	9,2% (11)	Mortalité toutes causes	4,2% (5)	Insuffisance rénale stade 1 / stade 2 / stade 3	0,8% (1) / 1,7% (2) / 0	AVC invalidants / AVC non invalidants / AIT	0,8% (1) / 2,5% (3) / 2,5% (3)	Saignements engageant le pronostic vital / nécessitant une transfusion / majeurs	5% (6) / 1,7% (2) / 2,5% (3)	Complications vasculaires majeures	0,8% (1)	Implantation de stimulateur cardiaque	16,8% (18)	Fuites paravalvulaires 0-1+ / 2+ / 3+ / 4+	72,1% / 26,9% / 0 / 1% (n=104)	NYHA I / II / III / IV	65,7% / 31,5% / 2,8% / 0	Surface valvulaire aortique effective (cm²)	1,9 ± 0,4 (n ND)	Gradient moyen (mmHg)	7,4 ± 3,5 (n ND)	A 1 an, résultats descriptifs intéressants à titre exploratoire. Etude devant être réalisée pour une population de patients à haut risque chirurgical ou contre-indiqués à la chirurgie mais les caractéristiques des patients à l'inclusion rendent compte d'une population plus large (patients à risque intermédiaire voire à faible risque).
	n=120																																																							
Age (ans)	83,5 ± 5,4																																																							
Femmes	58,3%																																																							
Score STS moyen (mortalité)	4% ± 2																																																							
< 4%	60%																																																							
4-8%	35,8%																																																							
> 8%	4,2%																																																							
Euroscore II	3,6% ± 2,5																																																							
Risque extrême	18,3%																																																							
Score de fragilité (/4)	1,4 ± 0,9																																																							
Score de Katz ≤ 4%	3,3%																																																							
NYHA I / II / III / IV	0 / 43,3% / 55% / 1,7%																																																							
Surface valvulaire aortique effective (cm²)	0,7 ± 0,2																																																							
Gradient moyen (mmHg)	42,7 ± 13,8																																																							
	1 an (n=120)																																																							
Critère composite (non hiérarchique) de sécurité*	9,2% (11)																																																							
Mortalité toutes causes	4,2% (5)																																																							
Insuffisance rénale stade 1 / stade 2 / stade 3	0,8% (1) / 1,7% (2) / 0																																																							
AVC invalidants / AVC non invalidants / AIT	0,8% (1) / 2,5% (3) / 2,5% (3)																																																							
Saignements engageant le pronostic vital / nécessitant une transfusion / majeurs	5% (6) / 1,7% (2) / 2,5% (3)																																																							
Complications vasculaires majeures	0,8% (1)																																																							
Implantation de stimulateur cardiaque	16,8% (18)																																																							
Fuites paravalvulaires 0-1+ / 2+ / 3+ / 4+	72,1% / 26,9% / 0 / 1% (n=104)																																																							
NYHA I / II / III / IV	65,7% / 31,5% / 2,8% / 0																																																							
Surface valvulaire aortique effective (cm²)	1,9 ± 0,4 (n ND)																																																							
Gradient moyen (mmHg)	7,4 ± 3,5 (n ND)																																																							

4.1.1.3 Nouvelles données spécifiques

Aucune étude clinique spécifique à NAVITOR TITAN n'est disponible. NAVITOR TITAN est la bioprothèse de grand diamètre (35 mm) de la gamme NAVITOR. Par conséquent, l'extrapolation des données cliniques de NAVITOR précédemment décrites au bénéfice de NAVITOR TITAN n'est pas remise en cause.

4.1.1.4 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Les événements indésirables de chacune des études retenues sont détaillés dans le paragraphe relatif aux données cliniques (cf. supra).

Matéiovigilance

Bioprothèse NAVITOR sans marqueur radio-opaque

Les données de matéiovigilance rapportées à la fois au niveau français, européen et mondial pour la bioprothèse concernent la période allant du 1 mai 2021 au 31 mars 2024 :

- France : incidence 1,7%. Les principales occurrences concernent des troubles de la conduction cardiaque (n=7) et des insuffisances valvulaires (n=6).
- Europe (hors France) : incidence 1,84%. Les principales occurrences concernent des troubles de la conduction cardiaque (n=74), des insuffisances valvulaires / des régurgitations (n=18), des hypotensions (n=13), des accidents vasculaires cérébraux (n=11) et des arrêts cardiaques (n=11).
- Monde (hors Europe) : incidence 7,2%. Les principales occurrences concernent des troubles de la conduction cardiaque (n=163), des insuffisances valvulaires / des régurgitations (n=21), des arythmies (n=20), des hypotensions (n=18), des arrêts cardiaques (n=11), des accidents vasculaires cérébraux (n=10) et des bradychardies (n=10)

Sur la période 2021 à fin mars 2024, la base de données MAUDE rendait compte de 285 cas de troubles de la conduction cardiaque, de 45 insuffisances valvulaires aortiques / régurgitations, de 36 hypotensions, de 32 arythmies, de 28 accidents vasculaires cérébraux, de 24 arrêts cardiaques et de 20 bradychardies.

Bioprothèse NAVITOR avec marqueur radio-opaque (y compris NAVITOR TITAN)

Compte tenu de l'obtention récente du marquage CE, aucune unité n'a été vendue en France ou en Europe. Seules des données de matéiovigilance au niveau mondial sont disponibles sur la période allant du 1 novembre 2023 au 31 mars 2024. L'incidence rapportée au niveau mondial et de 13% avec comme principales occurrences rapportées des troubles de la conduction cardiaque (n=12).

Sur la période 2023 à fin mars 2024, la base de données MAUDE rendait compte de 10 cas de troubles de la conduction cardiaque.

4.1.1.5 Bilan des données

Au total, par rapport à l'évaluation de NAVITOR de 2021, 3 nouvelles publications relatives à NAVITOR ont été fournies ainsi que l'extraction du registre France-TAVI spécifiques aux TAVI d'Abbott (PORTICO et NAVITOR). Ces études sont descriptives, intéressantes à titre

exploratoire et peuvent être extrapolées à NAVITOR TITAN. Il convient cependant de noter qu'elles n'ont pas été réalisées dans les seules indications revendiquées mais portent également sur des populations à moindre risque. Ces études accompagnées des données de matériovigilance, ne remettent pas en cause le rapport bénéfices / risques de la bioprothèse NAVITOR TITAN associée au système d'insertion FLEXNAV. Les données fournies dans le cadre du registre France-TAVI ne rapportent que des résultats procéduraux. Il conviendrait de pouvoir disposer de données de suivi et à terme les données de durabilité lors du prochain renouvellement d'inscription.

Enfin, la Commission souligne l'existence d'une cohorte de suivi spécifique de la bioprothèse NAVITOR TITAN dans l'étude PORTICO NG dont les résultats ne sont pas disponibles à la date de cette évaluation.

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

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^{6,7,8}. Les bioprothèses valvulaires sont bien tolérées et ne favorisent pas la formation de thrombus mais leur longévité est inférieure à celle des prothèses mécaniques⁸.

Les bioprothèses sont implantées préférentiellement chez les sujets de plus de 65 ans et ceux chez qui un traitement anticoagulant est contre-indiqué^{6,7,8}.

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

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

Les dernières recommandations américaines en 2020⁹ font état de l'utilisation :

- du TAVI chez des patients avec une sténose aortique et ayant une espérance de vie supérieure à 1 an, contre-indiqués ou à haut risque chirurgical caractérisés par un score STS $\geq 8\%$ ou un score de fragilité ≥ 2 ou une défaillance multiviscérale (pas plus de deux organes atteints) et une anatomie valvulaire et vasculaire acceptable pour le TAVI (recommandation de grade 1) ;

⁶ 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.

⁷ 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.

⁸ 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.

⁹ Otto C, Nishimura R, Bonow R, Carabello B, Erwin J, Gentile F, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association joint committee on clinical practice guidelines. Circulation. 2020. DOI:10.1161/CIR0000000000000923.

- chez des patients ayant une sténose aortique sévère symptomatique ou asymptomatique mais avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche < 50%, non contre-indiqués à la chirurgie ou non considérés à haut risque ;
- de la chirurgie de remplacement valvulaire aortique chez les patients âgés de moins de 65 ans (recommandation de grade 1) ;
- de la chirurgie de remplacement valvulaire aortique (recommandation de grade 1) ou du TAVI par voie transfémorale si l'anatomie du patient est favorable (recommandation de grade 1) chez les patients âgés entre 65 et 80 ans ;
- du TAVI par voie transfémorale si l'anatomie du patient est favorable (recommandation de grade 1) ou de la chirurgie de remplacement valvulaire aortique (recommandation de grade 2a) chez les patients âgés de plus de 80 ans ;
- de la chirurgie de remplacement valvulaire aortique si l'anatomie du patient est défavorable à l'implantation d'un TAVI par voie transfémorale, quel que soit l'âge du patient (recommandation de grade 1).

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

Les dernières recommandations européennes de 2021¹⁰ mettent toujours en avant la nécessité de poser l'indication lors d'une réunion multidisciplinaire tout en prenant en compte les préférences du patient. L'évolution des recommandations repose dorénavant plus sur un critère d'âge avec un seuil fixé à 75 ans :

- pour les patients de moins de 75 ans à faible risque chirurgical (score STS ou EUROSCORE II < 4%) ou patients opérables non éligibles à la pose d'un TAVI par voie transfémorale, il est recommandé de pratiquer une chirurgie de remplacement valvulaire aortique ;
- pour les patients d'au moins 75 ans ou les patients contre-indiqués ou à haut risque chirurgical pour la chirurgie de remplacement valvulaire aortique (score STS ou EUROSCORE II > 8%) et éligible à la pose d'un TAVI par voie transfémorale, il est recommandé de pratiquer un TAVI par voie transfémorale ;
- pour tous les autres patients il est recommandé la chirurgie valvulaire aortique conventionnelle ou la pose d'un TAVI par voie transfémorale après prise en compte des caractéristiques cliniques, anatomiques et procédurales.

Néanmoins, les données de durabilité de ces prothèses sur le long terme restent manquantes particulièrement en ce qui concerne les patients à bas risque chirurgical.

Au vu des données, la Commission estime que l'implantation par voie transartérielle d'une bioprothèse NAVITOR TITAN peut permettre le remplacement valvulaire aortique chez des patients contre-indiqués à la chirurgie ou à haut risque et ayant une sténose aortique native serrée symptomatique. Dans ces indications, la bioprothèse NAVITOR TITAN répond à un besoin déjà couvert.

Conclusion sur l'intérêt du produit

La Commission estime que l'implantation de la bioprothèse valvulaire NAVITOR TITAN par voie transartérielle a un intérêt dans la stratégie de prise en charge de certains patients ayant une sténose aortique native sévère symptomatique (SVAoi < 0,5 cm²/m²), contre-indiqués à la chirurgie ou à haut risque.

¹⁰ Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, *et al.* 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur J Cardiothorac Surg. 2021;60(4):727-800.

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité 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 an¹¹.

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

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

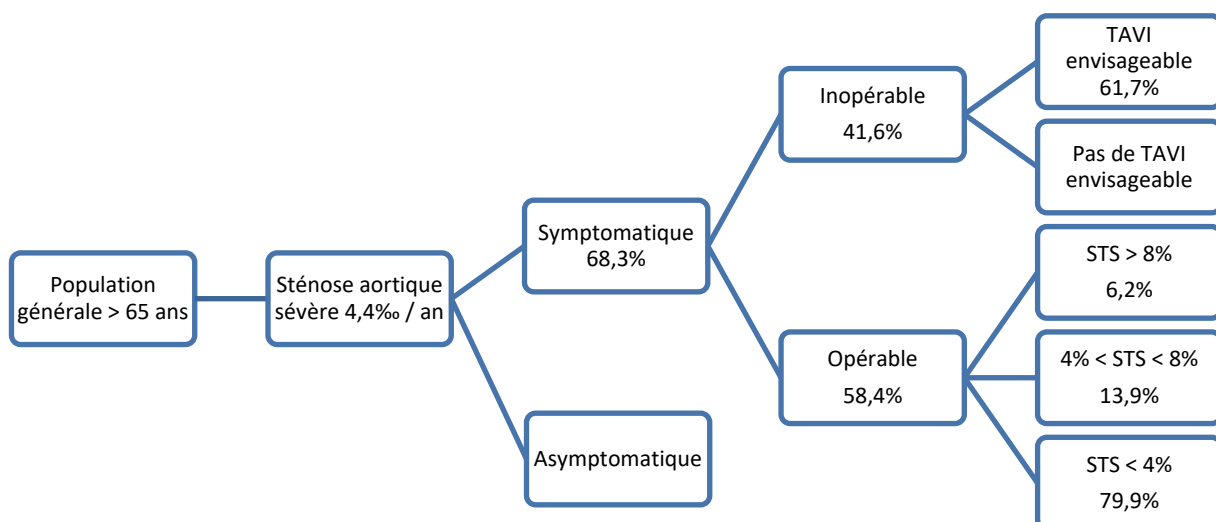
Le profil étiologique de la sténose valvulaire aortique s'est modifié au cours des dernières années. Les atteintes dégénératives sont actuellement les plus fréquentes alors que l'origine rhumatismale est en déclin. Le diagnostic de cette pathologie a souvent lieu au cours de la sixième décennie. Une enquête épidémiologique réalisée sur la population américaine met en évidence une augmentation de la prévalence de la sténose aortique avec l'âge avec des taux compris entre 1,3 et 1,4% pour la classe d'âge 64-74 ans et des taux compris entre 2,8 et 4,6% pour les patients de plus de 75 ans¹².

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 transcutanée¹³. 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 :

¹¹ 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.

¹² 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.

¹³ 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.



4.2.3 Impact

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

La prise en charge des patients contre-indiqués à la chirurgie est améliorée avec l'implantation d'une valve aortique par voie transartérielle par rapport au traitement médical standard avec un net gain de survie à 1 an¹⁴.

En ce qui concerne les patients à haut risque chirurgical, l'implantation d'une bioprothèse aortique par voie rétrograde transfémorale ou transapicale est non inférieure voire supérieure par rapport à la chirurgie conventionnelle en termes de taux de décès à 1 an de suivi^{15,16}. En outre, chaque alternative présente ses risques et ses complications.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Du fait de son mode d'action, la bioprothèse NAVITOR TITAN implantée par voie transartérielle a un intérêt de santé publique compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de la pathologie concernée.

4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service attendu (SA) est suffisant pour l'inscription de NAVITOR TITAN sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

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

¹⁴ Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, *et al.* Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010;363(17):1597-607.

¹⁵ Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, *et al.* Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011;364(23):2187-98.

¹⁶ Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, *et al.* Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011;364(23):2187-98.

Patients avec sténose native sévère symptomatique (surface valvulaire aortique indexée < 0,5 cm²/m²) :

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

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

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).

5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)

5.1 Spécifications techniques minimales

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

5.2 Modalités de prescription et d'utilisation

L'implantation de la bioprothèse valvulaire aortique NAVITOR TITAN doit être réalisée conformément aux dispositions prévues dans l'arrêté du 30 mai 2024 limitant la pratique de l'acte de pose de bioprothèses valvulaires aortiques par voie transcathéter à certains établissements de santé en application des dispositions de l'article L.1151-1 du code de la santé publique.

IRM compatibilité

Selon la notice du marquage CE, le dispositif implantable NAVITOR TITAN est IRM compatible sous conditions. Les conditions de sécurité émises par le fabricant sont les suivantes :

- Champ magnétique statique de 1,5 T ou 3,0 T ;
- Champ de gradient spatial maximum de 20 T/m (2 000 G/cm) ;
- Taux d'absorption spécifique (TAS) maximal mesuré par le système RM (moyenne pour l'ensemble du corps) de < 2,0 W/kg (mode de fonctionnement normal).

Dans ces conditions d'imagerie, la hausse de température maximale produite devrait être de 5°C après 15 minutes d'examen en continu.

Dans le cadre d'essais non cliniques, l'artéfact présent sur les images et causé par le dispositif s'étend radialement à une distance maximale de 0,5 cm à partir de la valve en cas d'acquisition en séquence d'impulsions d'écho de gradient pour un système IRM de 1,5 T ou de 0,9 cm à partir de la valve en cas d'acquisition en séquence d'impulsions d'écho de gradient pour un système IRM de 3,0 T.

La Commission souligne l'importance des informations données au patient selon la réglementation en vigueur pour les dispositifs médicaux implantables (règlement européen 2017/745, articles R.1112-1-2, R.5212-38 et R.5212-40 du code de la santé publique)¹⁷.

¹⁷ Évaluation de la compatibilité IRM des dispositifs médicaux par la CNEDIMTS. HAS. 2023. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3264825/fr/evaluation-de-la-compatibilite-irm-des-dispositifs-medicaux-implantables-par-la-cnedimts [consulté le jj/mm/aaaa]

6. Amélioration du Service attendu (ASA)

6.1 Comparateur retenu

Au regard des conclusions des recommandations internationales (européennes et américaines) qui placent le TAVI comme stratégie de référence pour les patients contre-indiqués à la chirurgie ou à haut risque, les comparateurs retenus sont les autres bioprothèses valvulaires aortiques implantées par voie transcathéter inscrites sur la LPPR dans les indications retenues.

6.2 Niveau d'ASA

Aucune étude de qualité méthodologique suffisamment robuste ne permet de privilégier l'utilisation d'une bioprothèse valvulaire aortique par rapport à une autres.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du Service attendu (ASA V) de NAVITOR TITAN par rapport aux autres bioprothèses valvulaires aortiques implantées par voie transcathéter inscrites sur la LPPR dans les indications retenues.

7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription

Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations et notamment les résultats de la cohorte spécifique NAVITOR TITAN de l'étude PORTICO NG. La Commission prendra également connaissance des données à long terme (10 ans) du registre France-TAVI.

8. Durée d'inscription proposée

5 ans.

9. Population cible

La méta-analyse de Durko *et al.*¹³ sur la prévalence de la sténose aortique a permis l'élaboration d'un modèle permettant d'évaluer le nombre de patients potentiellement éligibles au remplacement valvulaire aortique par voie transcutanée. Le modèle met en évidence que parmi les patients de plus de 65 ans :

- par an, 4,4 ‰ nouveaux patients ont une sténose aortique sévère parmi lesquels 68,3% sont symptomatiques,
- parmi ces patients :

- 41,6% sont inopérables mais le TAVI est envisageable pour 61,7% d'entre eux, soit rapporté à la population française sur les données démographiques de l'année 2024¹⁸ : **16 630 patients inopérables éligibles au TAVI**,
- 58,4% sont opérables avec :
 - 6,2% des patients ayant un score de risque STS > 8%, soit rapporté à la population française : **2 346 patients opérables à haut risque éligibles au TAVI**,
 - 13,9% des patients ayant un score de risque STS compris entre 4 et 8%, soit rapporté à la population française : 5 260 patients opérables à risque intermédiaires éligibles au TAVI,
 - 79,9% des patients ayant un score STS < 4%, soit rapporté à la population française : 30 233 patients opérables à bas risque éligibles au TAVI.

A titre informatif, les données du PMSI¹⁹ permettent d'apprécier la population rejointe ayant bénéficié de la pose d'une bioprothèse valvulaire aortique par voie transcathéter quel que soit le risque opératoire du patient (indications admises au remboursement ou non) sur les 5 dernières années :

Code	Libellé	2019	2020	2021	2022	2023
DBLF001	Pose d'une bioprothèse de la valve aortique par voie artérielle transcutanée	13 376	13 460	16 459	18 051	19 635
DBLA004	Pose d'une bioprothèse de la valve aortique par abord de l'apex du cœur par thoracotomie sans CEC	252	184	173	171	162
TOTAL		13 628	13 644	16 632	18 222	19 797

Compte tenu de la crise sanitaire liée à la COVID-19, les données portant sur la population rejointe au titre de l'année 2020 sont à prendre en compte avec précaution. Elles sont donc données uniquement à titre informatif.

Chaque année, de l'ordre de 19 000 nouveaux patients âgés de plus de 65 ans ayant un rétrécissement aortique calcifié sévère symptomatique contre-indiqués à la chirurgie ou étant à haut risque sont éligibles à une implantation de bioprothèse valvulaire aortique par voie transcathéter.