

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MEDICAUX****EDWARDS SAPIEN 3**

Bioprothèse valvulaire **pulmonaire** associée
à son système de mise en place
COMMANDER

Inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs
médicaux et des technologies de santé le 1er juillet 2025

Faisant suite à l'examen du 17 juin 2025, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 1er juillet 2025.

Demandeur : EDWARDS LIFESCIENCES SAS (France)

Fabricant : EDWARDS LIFESCIENCES LLC (Etats-Unis)

Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur dans le [chapitre 1.2](#).

L'essentiel

Indications retenues	Pose de bioprothèse valvulaire pulmonaire par voie veineuse transcutanée en correction d'une dysfonction de la voie d'éjection ventriculaire droite (sténose, régurgitation pulmonaire ou lésions mixtes) chez des patients ayant une voie prothétique circonférentielle (conduit prothétique, allogreffe ou bioprothèse) ou une voie prothétique non circonférentielle (patch d'élargissement).
Service Attendu (SA)	Suffisant
Comparateurs retenus	– Pour les voies prothétiques circonférentielles (Ø de la bioprothèse EDWARDS SAPIEN 3 20 et 23 mm) : MELODY, bioprothèse valvulaire pulmonaire implantée par voie veineuse transcutanée – Pour les voies prothétiques circonférentielles (Ø de la bioprothèse EDWARDS SAPIEN 3 26 et 29 mm) : chirurgie de reprise de la voie d'éjection du ventricule droit – Pour les voies prothétiques non circonférentielles (patch d'élargissement) : VENUSP-valve, bioprothèse valvulaire pulmonaire implantée par voie veineuse transcutanée
Amélioration du Service Attendu (ASA)	– Pour les voies prothétiques circonférentielles (Ø de la bioprothèse EDWARDS SAPIEN 3 20 et 23 mm) : ASA de niveau III par rapport à MELODY, bioprothèse valvulaire pulmonaire implantée par voie veineuse transcutanée

	– Pour les voies prothétiques circonférentielles (Ø de la bioprothèse EDWARDS SAPIEN 3 26 et 29 mm) : ASA de niveau II par rapport à la chirurgie de reprise de la voie d'éjection du ventricule droit – Pour les voies prothétiques non circonférentielles (patch d'élargissement) : ASA de niveau V par rapport à VENUSP-valve, bioprothèse valvulaire pulmonaire implantée par voie veineuse transcutanée
Type d'inscription	Nom de marque sur la LPPR
Durée d'inscription	5 ans

Données analysées	Données non spécifiques : Ont été retenues : – Une étude prospective, multicentrique à simple bras portant sur la génération antérieure EDWARDS SAPIEN XT portant sur 65 patients suivis en moyenne 4,6 ans. – Le registre EUROPULM portant sur la gamme EDWARDS SAPIEN 3 (deux générations de bioprothèses) portant sur 840 patients suivis 20,3 mois (valeur médiane). Données spécifiques : L'étude COMPASSION S3, prospective, multicentrique à simple bras portant sur : – 58 patients suivis 1 an dont le critère de jugement principal (dysfonction valvulaire) a été comparé à un objectif de performance ; 69 patients (résultats poolés avec la cohorte Continued Access Protocol) suivis 5 an. Sur le risque d'endocardite : Ont été retenues : – Trois recommandations de pratique clinique (une américaine et deux européennes) ; – Deux méta-analyses portant respectivement sur 4120 et 1967 patients ; – Un registre allemand avec collecte rétrospective des données portant sur 1170 patients.
--------------------------	--

Éléments conditionnant le Service Attendu (SA) – Spécifications techniques – Modalités de prescription et d'utilisation	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant. Celles mentionnées au chapitre 5.2. IRM compatibilité Selon la notice du marquage CE, le dispositif implantable NOM-DM est IRM compatible sous conditions, décrites au chapitre 5.2.
Études complémentaires devant être présentées à l'occasion	La Commission subordonne le renouvellement d'inscription à la transmission des résultats d'une étude de suivi spécifique visant à décrire à long terme le taux d'endocardites infectieuses et le comparant à celui des

du renouvellement de l'inscription	autres bioprothèses valvulaires pulmonaires implantées par voie veineuse transcutanée inscrites sur la LPPR dans les indications retenues.
Population cible	La population ayant reçu une bioprothèse valvulaire pulmonaire peut être estimée à 200 patients en 2024, en augmentation constante depuis 2020 (acte DBLF009).

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	7
3.4 Acte associé	7
4. Service Attendu (SA)	7
4.1 Intérêt du produit	7
4.2 Intérêt de santé publique	19
4.3 Conclusion sur le Service Attendu (SA)	20
5. Éléments conditionnant le Service Attendu (SA)	21
5.1 Spécifications techniques minimales	21
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	21
6. Amélioration du Service Attendu (ASA)	22
6.1 Comparateurs retenus	22
6.2 Niveau d'ASA	23
7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	23
8. Durée d'inscription proposée	24
9. Population cible	24

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 2025

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

Libellé	Références				UDI-DI de base
Kit de bioprothèse valvulaire pulmonaire comprenant les éléments suivants	S3TF320P (20 mm)	S3TF323P (23 mm)	S3TF326P (26 mm)	S3TF329P (29 mm)	-
– Valve cardiaque transcathéter EDWARDS SAPIEN 3	9600TFX (20 mm)	9600TFX (23 mm)	9600TFX (26 mm)	9600TFX (29 mm)	0690103D00 3SAP000VP
– Système de mise en place EDWARDS COMMANDER	9610TF20	9610TF23	9610TF26	9610TF29	0690103D00 3COM000TC
– Gaine d'introduction EDWARDS eSHEATH ou EDWARDS eSHEATH+	9610ES14 ou 914ESP			9610ES16 ou 916ESP	0690103D00 3S3E000NT
– Sertisseur (« crimper ») EDWARDS	9600CR				0690103D00 3CRI000TH
– Dispositif de gonflage	96402			96406	0690103D00 3IND000TG

Il convient de souligner que les kits S3TF320P, S3TF323P, S3TF326P et S3TF329P utilisés pour la voie pulmonaire et concernés par la présente demande font l'objet d'un marquage CE et d'une notice distincts par rapport aux références des kits EDWARDS SAPIEN 3, précédemment évalués et utilisés pour la voie aortique.

1.3 Conditionnement

Unitaire, stérile.

La stérilisation de la valve prothétique est réalisée avec une solution tamponnée de glutaraldéhyde. Les ancillaires sont stérilisés à l'oxyde d'éthylène.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indications revendiquées

La demande d'inscription concerne les indications suivantes : « *pose de bioprothèse valvulaire pulmonaire par voie veineuse transcutanée en correction d'une dysfonction de la voie d'éjection ventriculaire droite (sténose, régurgitation pulmonaire ou lésions mixtes) chez des patients ayant une voie prothétique circonférentielle (conduit prothétique, allogreffe ou bioprothèse) ou une voie prothétique non circonférentielle (patch d'élargissement).* »

1.4.2 Comparateurs revendiqués

Indications	Comparateurs
Pour les patients ayant une voie prothétique circonférentielle (type conduit prothétique, allogreffe ou bioprothèse défaillante)	– Pour les diamètres 20 et 23 mm → comparateur revendiqué = bioprothèse valvulaire pulmonaire MELODY – Pour les diamètres 26 et 29 mm → comparateur revendiqué = chirurgie ouverte (chirurgie de remplacement de la voie prothétique)
Pour les patients ayant une voie prothétique non circonférentielle (type patch d'élargissement)	Chirurgie ouverte (reprise chirurgicale de la voie d'éjection du ventricule droit)

1.4.3 ASA revendiquée

Indications / référence	Comparateurs	ASA
Voie circonférentielle, Ø 20 et 23 mm	Bioprothèse valvulaire pulmonaire MELODY	ASA II
Voie circonférentielle, Ø 26 et 29 mm	Chirurgie ouverte (chirurgie de remplacement de la voie prothétique)	ASA II
Voie non circonférentielle	Chirurgie ouverte (reprise chirurgicale de la voie d'éjection du ventricule droit)	ASA II

2. Historique du remboursement

Pour les références de kit faisant l'objet de la demande (S3TF320P, S3TF323P, S3TF326P, S3TF329P), il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR.

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

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

3.2 Description

La bioprothèse EDWARDS SAPIEN 3 se compose d'un stent radio-opaque en alliage chrome-cobalt, d'une valve à 3 feuillets en péricarde bovin et d'un manchon en tissu de polyéthylène téréphtalate. La valve est traitée pour empêcher la formation de calcification et est stérilisée dans une solution de glutaraldéhyde. Cette valve dispose d'une jupe externe sur la partie inférieure du stent. La bioprothèse est implantée par voie transfémorale après dilatation au ballonnet. Cette bioprothèse est disponible en 4 diamètres (20, 23, 26 et 29 mm) couvrant des diamètres de zone d'implantation compris entre 16,5 et 29 mm.

3.3 Fonctions assurées

Les valves pulmonaires implantées par voie veineuse transcutanée ne nécessitent pas de chirurgie avec sternotomie. Elles sont conçues pour être implantées, par insertion via la veine fémorale pour placement au niveau d'une voie pulmonaire prothétique. Les feuillets de la valve sont plaqués contre la paroi du conduit. L'objectif est de rétablir un écoulement sanguin unidirectionnel entre le ventricule droit et l'artère pulmonaire.

3.4 Acte associé

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 78.10), l'acte associé à la pose d'une bioprothèse valvulaire pulmonaire par voie veineuse transcutanée est référencé sous le chapitre « 4. Appareil circulatoire – 4.2 Actes thérapeutiques sur le cœur et ses vaisseaux – 4.2.2 Actes thérapeutiques sur les valves cardiaques – 4.2.2.7 Autres actes sur les orifices du cœur ».

DBLF009

Pose d'une bioprothèse de la valve pulmonaire dans un conduit prothétique, par voie veineuse 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 Données non spécifiques

Deux méta-analyses^{1,2} et trois études^{3,4,5} non spécifiques sont fournies. Tous ces éléments ont été retenus.

Les méta-analyses et l'étude de Stammnitz *et al.* 2022⁴, traitant spécifiquement de l'endocardite, sont détaillées dans le paragraphe 4.1.1.3 relatif aux événements indésirables.

Les études observationnelles de Le Ruz *et al.* 2021³ et Hascoët *et al.* 2024⁵ sont détaillées dans le tableau suivant :

¹ Lehner A, Haas NA, Dietl M, Jakob A, Schulze-Neick I, Dalla Pozza R, *et al.* The risk of infective endocarditis following interventional pulmonary valve implantation: A meta-analysis. J Cardiol. sept 2019;74(3):197-205.

² Machanahalli Balakrishna A, Dilsaver D, Aboeata A, Gowda R, Goldsweig A, Vallabhajosyula S, *et al.* Infective endocarditis risk with Melody versus Sapien Valves following transcatheter pulmonary valve implantation: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. J Clin Med. 2023;12(15):4886. doi:10.3390/jcm12154886.

³ Le Ruz R, Plessis J, Houeijeh A, Baruteau A, Le Gloan L, Warin-Fresse K, *et al.* Edwards SAPIEN XT transcatheter pulmonary valve implantation: 5-year follow-up in a French registry. Catheter Cardiovasc Interv. 2021;98(5):990-999.

⁴ Stammnitz C, Huscher D, Bauer U, Urban A, Nordmeyer J, Schubert S, *et al.* Nationwide registry-based analysis of infective endocarditis risk after pulmonary valve replacement. J Am Heart Assoc. 2022;11(5):e022231.

⁵ Hascoët S, Bentham J, Giugno L, Betrian-Blasco P, Kempny A, Houeijeh A, *et al.* Outcomes of transcatheter pulmonary SAPIEN 3 valve implantation: an international registry. Eur Heart J. 2024;45(3):198-210.

Auteur	Objectif et méthode	Résultats	Commentaires																																						
Le Ruz <i>et al.</i> 2021 ³	Décrire l'efficacité et la sécurité à long terme de la bioprothèse SAPIEN XT dans une cohorte de patients français ayant eu l'implantation de cette bioprothèse par voie pulmonaire entre 2011 et 2016. Etude prospective multicentrique (3 centres français) Inclusion de patients avec sténose ou régurgitation pulmonaire symptomatique ou étant asymptomatique mais remplissant les critères d'éligibilité de remplacement valvulaire pulmonaire (critère échocardiographique avec gradient > 40 mmHg, hémodynamique avec obstruction de la chambre de chasse ou critère IRM sur les volumes télédiastolique et télésystolique)	65 patients inclus, 62 patients analysés (3 patients exclus pour raison de complication procédurale). Principales caractéristiques à l'inclusion et données procédurales : <table><tr><th></th><th>n=62</th></tr><tr><td>Age (ans)</td><td>27 [12-76]</td></tr><tr><td>Sexe masculin</td><td>42 (68%)</td></tr><tr><td>Durée depuis la dernière intervention (ans)</td><td>10 [6-16]</td></tr><tr><td>Diagnostic initial</td><td></td></tr><tr><td> Tétralogie de Fallot</td><td>26 (42%)</td></tr><tr><td> Pathologies aortiques (intervention de Ross)</td><td>18 (29%)</td></tr><tr><td> Autres pathologies conotroncales</td><td>9 (15%)</td></tr><tr><td> Truncus arteriosus</td><td>6 (10%)</td></tr><tr><td> Autre</td><td>3 (5%)</td></tr><tr><td>Nombre de chirurgies cardiaques 0 / 1 / 2 / 3 / 4</td><td>1 (2%) / 14 (23%) / 23 (37%) / 18 (29%) / 6 (10%)</td></tr><tr><td>Type de conduit</td><td></td></tr><tr><td> Allogreffe</td><td>21 (34%)</td></tr><tr><td> Natif (ou patché)</td><td>17 (27%)</td></tr><tr><td> Bioprothèse</td><td>14 (23%)</td></tr><tr><td> Tube</td><td>10 (16%)</td></tr><tr><td>Diamètre nominal du conduit en mm <20 / 20-23 / 23-26 / ≥26 / NR</td><td>12 (19%) / 20 (32%) / 13 (21%) / 8 (13%) / 9 (15%)</td></tr><tr><td>Diamètre de bioprothèse implantée en mm 20 / 23 / 26 / 29</td><td>1 (2%) / 37 (60%) / 21 (34%) / 3 (4%)</td></tr><tr><td>Présenting</td><td>60 (98%)</td></tr></table> Résultats : Suivi moyen : 4,6 ans ± 1,8 (jusqu'à 7,5 ans) soit 282 patients-années Survie sans réintervention sur la valve au dernier suivi disponible : 87,1% Survie sans réintervention à 5 ans de suivi : 89% IC_{95%} [74,8 ; 95,4] Données échocardiographiques non rapportées compte tenu du nombre de données manquantes.		n=62	Age (ans)	27 [12-76]	Sexe masculin	42 (68%)	Durée depuis la dernière intervention (ans)	10 [6-16]	Diagnostic initial		Tétralogie de Fallot	26 (42%)	Pathologies aortiques (intervention de Ross)	18 (29%)	Autres pathologies conotroncales	9 (15%)	Truncus arteriosus	6 (10%)	Autre	3 (5%)	Nombre de chirurgies cardiaques 0 / 1 / 2 / 3 / 4	1 (2%) / 14 (23%) / 23 (37%) / 18 (29%) / 6 (10%)	Type de conduit		Allogreffe	21 (34%)	Natif (ou patché)	17 (27%)	Bioprothèse	14 (23%)	Tube	10 (16%)	Diamètre nominal du conduit en mm <20 / 20-23 / 23-26 / ≥26 / NR	12 (19%) / 20 (32%) / 13 (21%) / 8 (13%) / 9 (15%)	Diamètre de bioprothèse implantée en mm 20 / 23 / 26 / 29	1 (2%) / 37 (60%) / 21 (34%) / 3 (4%)	Présenting	60 (98%)	Etude descriptive, non protocolisée, résultats ayant une valeur exploratoire. Cohorte historique, bioprothèse d'ancienne génération n'étant plus distribuées.
	n=62																																								
Age (ans)	27 [12-76]																																								
Sexe masculin	42 (68%)																																								
Durée depuis la dernière intervention (ans)	10 [6-16]																																								
Diagnostic initial																																									
Tétralogie de Fallot	26 (42%)																																								
Pathologies aortiques (intervention de Ross)	18 (29%)																																								
Autres pathologies conotroncales	9 (15%)																																								
Truncus arteriosus	6 (10%)																																								
Autre	3 (5%)																																								
Nombre de chirurgies cardiaques 0 / 1 / 2 / 3 / 4	1 (2%) / 14 (23%) / 23 (37%) / 18 (29%) / 6 (10%)																																								
Type de conduit																																									
Allogreffe	21 (34%)																																								
Natif (ou patché)	17 (27%)																																								
Bioprothèse	14 (23%)																																								
Tube	10 (16%)																																								
Diamètre nominal du conduit en mm <20 / 20-23 / 23-26 / ≥26 / NR	12 (19%) / 20 (32%) / 13 (21%) / 8 (13%) / 9 (15%)																																								
Diamètre de bioprothèse implantée en mm 20 / 23 / 26 / 29	1 (2%) / 37 (60%) / 21 (34%) / 3 (4%)																																								
Présenting	60 (98%)																																								

Auteur	Objectif et méthode	Résultats	Commentaires																																														
Hascoët <i>et al.</i> 2024 ⁵ Registre EUROPULM	Etude multicentrique (35 centres à l'international : Canada, Moyen-Orient, Europe) avec collecte rétrospective des données. Patients consécutifs. Evaluer l'efficacité et la sécurité de la bioprothèse SAPIEN 3⁶ chez des patients ayant une voie d'éjection du ventricule droit dysfonctionnelle consécutive à un pathologie cardiaque congénitale. Pré-stenting, suivi et médication post-opératoire laissés à la discrétion de l'opérateur.	840 patients inclus entre 2014 et 2021. Nombre de procédures par centre : entre 1 et 203 avec une médiane de 18. Suivi médian : 20,3 mois [7,1 ; 38,4] soit 1659 patients-années et suivi maximum de 6,1 ans. Principales caractéristiques à l'inclusion et données procédurales : <table><tr><th></th><th>n=840</th></tr><tr><td>Age (ans), médiane + intervalle interquartile</td><td>29,2 [19-41,6]</td></tr><tr><td>Sexe masculin</td><td>501 (59,6%)</td></tr><tr><td>Durée depuis la dernière intervention (ans)</td><td></td></tr><tr><td>Diagnostic initial</td><td></td></tr><tr><td> Pathologies conotroncales</td><td>592 (70,5%)</td></tr><tr><td> Pathologies aortiques (intervention de Ross)</td><td>63 (7,5%)</td></tr><tr><td> Transposition des gros vaisseaux</td><td>23 (2,7%)</td></tr><tr><td> Atrésie pulmonaire avec septum ventriculaire intact</td><td>119 (14,2%)</td></tr><tr><td> Ventricule droit à double sortie</td><td>37 (4,4%)</td></tr><tr><td> Autre</td><td>6 (0,7%)</td></tr><tr><td>Type de bioprothèse implantée</td><td></td></tr><tr><td> SAPIEN 3</td><td>793 (94,4%)</td></tr><tr><td> SAPIEN 3 ULTRA</td><td>47 (5,6%)</td></tr><tr><td>Type de conduit</td><td></td></tr><tr><td> Allogreffe</td><td>227</td></tr><tr><td> Natif ou patché</td><td>426</td></tr><tr><td> Bioprothèse</td><td>187</td></tr><tr><td>Diamètre de bioprothèse implantée en mm</td><td></td></tr><tr><td> 20 / 23 / 26 / 29</td><td>3 (0,4%) / 214 (25,5%) / 270 (32,1%) / 353 (42%)</td></tr><tr><td>Préstenting</td><td>587 (69,9%)</td></tr><tr><td>Régurgitation post-procédurale</td><td></td></tr><tr><td> Aucune / triviale / légère / modérée</td><td>725 (86,9%) / 79 (9,5%) / 26 (3,1%) / 4 (0,5%)</td></tr></table> Nombre (taux) de succès : 827 (98,5% IC_{95%} [97,4 ; 99,2]) ; 13 échecs (1,5%) Au dernier suivi, statut de la régurgitation disponible pour 733 patients : absence ou triviale → 672 (91,7%), légère à modérée → 61 (8,3%)		n=840	Age (ans), médiane + intervalle interquartile	29,2 [19-41,6]	Sexe masculin	501 (59,6%)	Durée depuis la dernière intervention (ans)		Diagnostic initial		Pathologies conotroncales	592 (70,5%)	Pathologies aortiques (intervention de Ross)	63 (7,5%)	Transposition des gros vaisseaux	23 (2,7%)	Atrésie pulmonaire avec septum ventriculaire intact	119 (14,2%)	Ventricule droit à double sortie	37 (4,4%)	Autre	6 (0,7%)	Type de bioprothèse implantée		SAPIEN 3	793 (94,4%)	SAPIEN 3 ULTRA	47 (5,6%)	Type de conduit		Allogreffe	227	Natif ou patché	426	Bioprothèse	187	Diamètre de bioprothèse implantée en mm		20 / 23 / 26 / 29	3 (0,4%) / 214 (25,5%) / 270 (32,1%) / 353 (42%)	Préstenting	587 (69,9%)	Régurgitation post-procédurale		Aucune / triviale / légère / modérée	725 (86,9%) / 79 (9,5%) / 26 (3,1%) / 4 (0,5%)	Etude descriptive, non protocolisée, résultats ayant une valeur exploratoire. Pratiques hétérogènes, évaluation de certains critères non homogène
	n=840																																																
Age (ans), médiane + intervalle interquartile	29,2 [19-41,6]																																																
Sexe masculin	501 (59,6%)																																																
Durée depuis la dernière intervention (ans)																																																	
Diagnostic initial																																																	
Pathologies conotroncales	592 (70,5%)																																																
Pathologies aortiques (intervention de Ross)	63 (7,5%)																																																
Transposition des gros vaisseaux	23 (2,7%)																																																
Atrésie pulmonaire avec septum ventriculaire intact	119 (14,2%)																																																
Ventricule droit à double sortie	37 (4,4%)																																																
Autre	6 (0,7%)																																																
Type de bioprothèse implantée																																																	
SAPIEN 3	793 (94,4%)																																																
SAPIEN 3 ULTRA	47 (5,6%)																																																
Type de conduit																																																	
Allogreffe	227																																																
Natif ou patché	426																																																
Bioprothèse	187																																																
Diamètre de bioprothèse implantée en mm																																																	
20 / 23 / 26 / 29	3 (0,4%) / 214 (25,5%) / 270 (32,1%) / 353 (42%)																																																
Préstenting	587 (69,9%)																																																
Régurgitation post-procédurale																																																	
Aucune / triviale / légère / modérée	725 (86,9%) / 79 (9,5%) / 26 (3,1%) / 4 (0,5%)																																																

⁶ L'étude a porté non seulement sur la bioprothèse SAPIEN 3 mais également sur la bioprothèse SAPIEN 3 ULTRA

4.1.1.2 Données spécifiques

Une étude spécifique a été fournie et a été retenue. Il s'agit de l'étude COMPASSION fournie sous la forme d'une publication⁷ et de son rapport d'étude. Elle est détaillée ci-dessous.

Etude COMPASSION S3 (identifiant ClinicalTrials.gov : [NCT02744677](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02744677))

Il s'agit d'une étude à simple bras, prospective, multicentrique conduite aux Etats-Unis (11 sites) visant à évaluer l'efficacité et la sécurité de la bioprothèse SAPIEN 3 associée au cathéter d'insertion COMMANDER chez des patients symptomatiques ayant un conduit prothétique préexistant et dégénèrescent au niveau de la voie d'éjection ventriculaire droite. Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient être porteurs d'un conduit prothétique régurgitant (régurgitation modérée et/ou gradient trans-valvulaire moyen ≥ 35 mmHg). Le critère de jugement principal était un critère composite non hiérarchique permettant d'évaluer la dysfonction de la bioprothèse SAPIEN 3 à 1 an (réintervention sur la voie d'éjection ventriculaire droite, régurgitation pulmonaire totale $\geq$ modérée, gradient moyen > 40 mmHg) qui était comparé par rapport à un objectif de performance de 25% (2,5% en unilatéral). Pour atteindre cet objectif, le nombre de sujets nécessaires à inclure devait être de 58. L'inclusion par centre était limitée à 30% de la cohorte. Par ailleurs, il était prévu d'inclure 38 patients avec conduit dysfonctionnel et 20 patients avec une valve chirurgicale dysfonctionnelle. Les données échocardiographiques étaient évaluées par un corelab indépendant. Le suivi prévisionnel de l'étude était de 5 ans.

Au total, 67 patients ont été évalués pour l'inclusion, 58 inclus et 56 ayant reçu une bioprothèse SAPIEN 3. Les principales caractéristiques des patients à l'inclusion et les données procédurales sont reprises dans le tableau suivant (publication de Lim *et al.* 2023⁷ et/ou évaluation de la FDA⁸) :

	n=58
Age (ans)	31,8 $\pm$ 13,2 [8 ; 70]
Sexe masculin	40/58 (69%)
Diagnostic initial	
Pathologies aortiques (intervention de Ross)	12/57 (21 1%)
Défaut du septum atrial	10/58 (17,2%)
Coarctation de l'aorte	1/58 (1,7%)
Ventricule droit à double sortie	3/58 (5,2%)
Atrésie pulmonaire	10/58 (17,2%)
Sténose de la valve pulmonaire	29/58 (50%)
Tétralogie de Fallot	32/58 (55,2%)
Transposition des gros vaisseaux	4/58 (6,9%)
Truncus arteriosus	3/58 (5,2%)
Défaut du septum ventriculaire	20/58 (34,5%)
Autre	19/58 (32,8%)
Type de conduit	
Allogreffe	29/58 (50%)
Conduit biologique valvé	8/58 (13,8%)
Conduit valvé synthétique	1/58 (1,7%)
Valve chirurgicale	20/58 (34,5%)
Régurgitation pulmonaire	n=55
Aucune	4 (7,3%)
Trace	1 (1,8%)
Légère	7 (12,7%)
Modérée	14 (25,5%)
Sévère	29 (52,7%)

⁷ Lim S, Kim D, Aboulhosn J, Levi D, Fleming G, Hainstock M, *et al.* Congenital pulmonic valve dysfunction treated with SAPIEN 3 trajnscatheter heart valve (from the COMPASSION S3 trial). Am J Cardiol. 2023

⁸ P200015 SSED, https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf20/P200015B.pdf.

	n=58
Classe NYHA	n=57
I	9 (15,8%)
II	42 (73,7%)
III	6 (10,5%)
IV	0
Diamètre de bioprothèse implantée en mm 20 / 23 / 26 / 29	n=56 11 (19,6%) / 21 (37,5%) / 21 (37,5%) / 3 (5,4%)
Préstenting	31 (53,4%)
2 bioprothèses SAPIEN 3 implantées	1 (1,8%)

Les résultats relatifs au critère de jugement principal sont disponibles pour la population traitée (n=56), dans la publication de Lim *et al.* 2023⁷ ainsi que dans l'évaluation de la FDA :

	n=56	IC _{95%}
Dysfonction de la bioprothèse SAPIEN 3 à 1 an	2 (4,3%)	[0,5 ; 14,5*]
Réintervention	0	[0 ; 6,4]
Régurgitation pulmonaire ≥ modérée	1 (2,1%)	[0,1 ; 11,3]
Gradient moyen > 40 mmHg	1 (2,1%)	[0,1 ; 11,1]

* Borne supérieure de l'intervalle de confiance < 25% (objectif de performance)

Concernant le taux de succès, les résultats sont les suivants :

	n=56
Taux de succès	98,1% (53/54)
Une bioprothèse implantée dans la localisation souhaitée	98,2% (55/56)
Gradient pic à pic ventricule droit – artère pulmonaire < 35 mmHg	100% (56%)
Régurgitation pulmonaire < modérée	100% (54/54)
Absence d'explantation de la bioprothèse dans les 48h suivant l'intervention	100% (56/56)

Le rapport d'étude disponible à 5 ans de suivi porte sur cette cohorte principale (n=58) ainsi que sur la cohorte Continued Access Protocol⁹ (n=14) soit 69 patients au total. Les principales caractéristiques de ces patients à l'inclusion ainsi que les données procédurales sont les suivantes :

	n=69
Age (ans)	32,2 ± 13,18 [8 ; 70]
Sexe masculin	42/69 (60,9%)
Classe NYHA	n=67
I	10/67 (14,9%)
II	47/67 (70,1%)
III	10/67 (14,9%)
IV	0
Diamètre de bioprothèse implantée en mm 20 / 23 / 26 / 29	n=69 11 (15,9%) / 28 (40,6%) / 26 (37,7%) / 4 (5,8%)
Préstenting	39 (56,5%)
2 bioprothèses SAPIEN 3 implantées	1 (1,4%)

Les résultats de performance jusqu'à 5 ans de suivi sont documentés dans le tableau suivant :

⁹ Poursuite des inclusions après la cohorte principale, selon les mêmes critères d'inclusion.

	1 an n=69	2 ans n=68	3 ans n=67	4 ans n=66	5 ans n=59
Dysfonction de la bioprothèse SAPIEN 3	3/60 (5%)	4/58 (6,9%)	2/54 (3,7%)	4/49 (8,2%)	6/46 (13%)
Réintervention	0	1/68 (1,5%)	1/68 (1,5%)	3/67 (4,5%)	3/60 (5%)
Régurgitation pulmonaire ≥ modérée	2/60 (3,3%)	2/56 (3,6%)	1/53 (1,9%)	1/48 (2,1%)	2/45 (4,4%)
Gradient moyen > 40 mmHg	1/61 (1,6%)	1/57 (1,8%)	0	0	1/45 (2,2%)

Les principales données échocardiographiques jusqu'à 5 ans de suivi sont documentées dans le tableau suivant :

	1 an n=68	2 ans n=67	3 ans n=66	4 ans n=59	5 ans n=48
Gradient moyen, mmHg	13,2 ± 0,87 (n=61)	13 ± 0,98 (n=57)	12,6 ± 0,76 (n=54)	13,4 ± 0,96 (n=49)	14,5 ± 1,24 (n=45)
Evolution du gradient moyen vs état basal, mmHg	-13,9 ± 1,49 (n=61)	-14,8 ± 1,51 (n=57)	-14,1 ± 1,48 (n=54)	-14,7 ± 1,64 (n=49)	-12,1 ± 1,43 (n=45)
Régurgitation pulmonaire totale					
Aucune	49/60 (81,7%)	44/56 (78,6%)	39/53 (73,6%)	39/48 (81,3%)	32/45 (71,1%)
Trace	3/60 (5%)	5/56 (8,9%)	7/53 (13,2%)	3/48 (6,3%)	3/45 (6,7%)
Légère	6/60 (10%)	5/56 (8,9%)	6/53 (11,3%)	5/48 (10,4%)	8/45 (17,8%)
Modérée	2/60 (3,3%)	2/56 (3,6%)	1/53 (1,9%)	1/48 (2,1%)	2/45 (4,4%)
Sévère	0	0	0	0	0

Il s'agit d'une étude qui a permis l'obtention de l'agrément de la FDA. Elle a fait l'objet d'une poursuite des inclusions (résultats issus du rapport d'étude) et des résultats jusqu'à 5 ans sont disponibles. Toutefois, cette étude visait à comparer le critère de jugement principal par rapport à un objectif de performance documenté dont la justification clinique n'est pas retrouvée. Par ailleurs, les données échocardiographiques sont à interpréter avec prudence compte tenu du nombre de données manquantes.

4.1.1.3 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Recommandations de pratique clinique

Les recommandations de pratique clinique :

- Européennes de :
 - 2020¹⁰ **sur la prise en charge des pathologies congénitales chez l'adulte** soulignent que les études récentes confirment le risque relativement élevé d'endocardite des patients bénéficiant d'une chirurgie sur la valve pulmonaire, particulièrement en cas d'antécédent d'endocardite ou d'implantation d'un conduit issu d'une veine jugulaire bovine. Une attention particulière doit être portée lors de l'implantation d'une bioprothèse valvulaire pulmonaire par voie veineuse transcutanée de la gamme MELODY.

¹⁰ Baumgartner H, De Backer S, Babu-Narayan S, Budts W, Chessa M, Diller G, *et al.* 2020 ESC guidelines for the management of adult congenital heart disease. Eur Heart J. 2021;42(6):563-645.

- 2023¹¹ **sur la prise en charge de l'endocardite** rapportent que le taux d'incidence de l'endocardite infectieuse post-implantation de bioprothèse valvulaire pulmonaire par voie transcathéter est comprise entre 1,6 et 4 /100-patients-années. Ce taux semble plus élevé que ce qui a été rapporté pour les bioprothèses implantées par voie chirurgicale. Bien que quelques études suggèrent un surrisque associé à l'utilisation de valves issues de jugulaire bovine, une large étude multicentrique incluant différents types de prothèses ne montre pas de différence entre les différents types de valves. Les facteurs associés au surrisque d'endocardite infectieuse seraient un âge jeune, un antécédent d'endocardite infectieuse et un gradient transvalvulaire résiduel élevé.
- Américaines de 2018¹² **sur la prise en charge des patients adultes atteints de cardiopathie congénitale** précisent que chez les patients adultes atteints de cardiopathie congénitales, un des facteurs de risque d'endocardite est qu'ils soient porteurs de valves prothétiques (aussi bien biologique que mécanique) quelle que soit la voie d'abord (chirurgicale ou transcathéter).

Méta-analyses

Auteur	Méthode et objectif	Résultats	Commentaires
Lehner <i>et al.</i> ¹	Objectif : déterminer l'incidence d'endocardite infectieuse après implantation d'une bioprothèse valvulaire pulmonaire par voie veineuse transcutanée. Méthode : recherche dans les bases Embase, Cochrane et Medline de 2000 à 2018 en consultant également les registres d'études cliniques. Recherche manuelle complémentaire. Sélection des études par trois personnes.	47 études retenues (30 sur MELODY avec 3616 patients et 17 études sur la gamme SAPIEN (1ère génération, XT et 3) avec 501 patients). Durée moyenne de suivi : 35 mois $\pm$ 22 pour MELODY et 23 mois $\pm$ 16 pour la gamme SAPIEN. Méta-analyse avec modèle à effet aléatoire : 214 endocardites infectieuses rapportées avec MELODY soit un taux d'incidence de 4,9% IC_{95%} [3,6 ; 6,2], I² = 22% et 5 avec la gamme SAPIEN soit un taux d'incidence de 1,3% IC_{95%} [0,3 ; 2,3], I² = 0%. Délai avant l'apparition de l'endocardite infectieuse : 20 mois $\pm$ 16 pour MELODY <i>versus</i> 2 mois $\pm$ 0 pour la gamme SAPIEN.	Méta-analyse d'études observationnelles dont certaines rétrospectives et avec de petits effectifs. Réalisation d'analyses de sensibilité.
Machanahalli Balakrishna <i>et al.</i> 2023 ²	Objectif : Evaluer le taux d'endocardite infectieuse à la suite de la réalisation de l'implantation d'une bioprothèse valvulaire pulmonaire par voie veineuse transcutanée et identifier les disparités entre les principaux types de bioprothèses utilisés couramment.	22 études prospectives, observationnelles incluses (10 portant sur MELODY, 8 portant sur les valves de la gamme SAPIEN et 4 portant sur les deux gammes de valves. 1395 patients ayant une valve MELODY et 572 patients ayant une SAPIEN). Taux d'incidence d'endocardite infectieuse : Avec MELODY : 8,5% IC_{95%} [4,8 ; 15,2], I²=83% Avec la gamme SAPIEN : 2,1% IC_{95%} [0,9 ; 5,1], I²=0%	Méta-analyse d'études observationnelles à simple bras dont certaines portent sur de petits effectifs. Réalisation de 4 analyses de sensibilité dont les résultats sont convergents avec les analyses rapportées. La méthode décrite ne permet pas d'évaluer

¹¹ Delgado V, Marsan N, de Waha S, Bonaros N, Brisa M, Burri H, *et al.* 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis. Eur Heart J. 2023;44(39):3948-4042.

¹² Stout K, Daniels C, Aboulhosn J, Bozkurt B, Broberg C, Colman J, *et al.* 2018 AHA/ACC Guideline for the management of adults with congenital heart disease: executive summary a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. J Am Coll Cardiol. 2019;73(12):1494-1563.

Auteur	Méthode et objectif	Résultats	Commentaires
	Méthode : revue systématique suivant la méthode PRISMA (consultation de MEDLINE, EMBASE, PUBMED et COCHRANE, date de fin : 01/01/2023). Sélection des études par deux personnes et implication d'une troisième personne en cas de litige. Exclusion des études rétrospectives. Utilisation d'un modèle à effet fixe en cas de faible hétérogénéité. Utilisation d'un modèle à effet aléatoire en cas de forte hétérogénéité. Réalisation de funnel plot.	Incidence d'endocardite infectieuse avec la gamme SAPIEN réduite de 79,6% IC_{95%} [24,2 ; 94,4] par rapport à MELODY (méta-régression). Funnel plot : peu de biais.	si seules les publications en langue anglaise ont été identifiées ou si d'autres langues ont été prises en compte. Il n'est pas mentionné la recherche de la littérature grise.

Registre allemand (non spécifique à SAPIEN 3) – analyse relative aux endocardites

Auteur	Objectif et méthode	Résultats	Commentaires																																																																													
Stammnitz et al. 2022 ⁴	Registre allemand des cardiopathies congénitales (patients consécutifs ayant eu un remplacement valvulaire pulmonaire avant le 1er janvier 2018). Evaluer l'incidence à long-terme des endocardites infectieuses chez des patients ayant eu un remplacement valvulaire pulmonaire. Collecte rétrospective des données. Prise en compte des endocardites entre le 1er janvier 2007 et le 31 décembre 2017.	– Prise en compte de 1598 remplacements valvulaires pulmonaires chirurgicaux et transcutanées réalisés chez 1170 patients. – Population d'étude <table><thead><tr><th></th><th>MELODY*</th><th>SAPIEN</th><th>Xénogreffe (hors CONTEGRA)</th><th>Xénogreffe CONTEGRA*</th><th>Allogreffe</th><th>Valve mécanique</th></tr></thead><tbody><tr><td>Type de remplacement</td><td colspan="2">Transcutané</td><td colspan="4">Chirurgical</td></tr><tr><td>Nb de remplacements</td><td>241 (15,1%)</td><td>52 (3,3%)</td><td>278 (17,4%)</td><td>445 (27,8%)</td><td>558 (34,9%)</td><td>24,5 (1,5%)</td></tr><tr><td>Sexe masculin</td><td>138 (60%)</td><td>33 (63,5%)</td><td>140 (55,8%)</td><td>242 (60%)</td><td>297 (56,8%)</td><td>8 (33,3%)</td></tr><tr><td>Age du patient à l'implantation du conduit</td><td>16 [13-24]</td><td>19 [13-29]</td><td>12 [5-19]</td><td>4 [0-9]</td><td>12 [5-18]</td><td>17 [9-22]</td></tr><tr><td>Taille du conduit, mm</td><td>21,5 [20-22]</td><td>23 [23-26]</td><td>22 [18-25]</td><td>16 [14-20]</td><td>22 [20-24]</td><td>23 [21-25]</td></tr><tr><td>Endocardite infectieuse</td><td>18 (7,5%)</td><td>0</td><td>7 (2,5%)</td><td>24 (5,4%)</td><td>7 (1,3%)</td><td>0</td></tr><tr><td>Antécédent de remplacement</td><td>1 [1-2]</td><td>1 [1-2]</td><td>0 [0-1]</td><td>0 [0-1]</td><td>0 [0-1]</td><td>0 [0-1]</td></tr><tr><td>Age au premier remplacement</td><td>4 [0-11]</td><td>10 [0-18]</td><td>6 [0-17]</td><td>1 [0-6]</td><td>6 [1-15]</td><td>11,5 [4-19]</td></tr><tr><td>Suivi</td><td>4 [2-6]</td><td>3,5 [2-5]</td><td>5 [2-8]</td><td>5 [2-8]</td><td>7 [4-10]</td><td>10 [8-10]</td></tr><tr><td>Patients-années au suivi</td><td>1001</td><td>179</td><td>1423</td><td>2311</td><td>3613</td><td>206</td></tr></tbody></table> * MELODY et CONTEGRA étant des bioprothèses issues de jugulaire bovine – Identification des facteurs de risque d'endocardite infectieuse : – Régression de Cox univariée : • Xénogreffe CONTEGRA par rapport aux allogreffes : HR 5,62 IC_{95%} [2,42 ; 13,07] • Bioprothèse MELODY par rapport aux allogreffes : HR 7,81 IC_{95%} [3,20 ; 19,05] • Sexe masculin par rapport au sexe féminin : 1,95 IC_{95%} [1,10 ; 3,44] – Régression de Cox multivariée : • Xénogreffe CONTEGRA par rapport aux allogreffes : HR 6,72 IC_{95%} [2,80 ; 16,16] • Bioprothèse MELODY par rapport aux allogreffes : HR 5,49 IC_{95%} [2,12 ; 14,19] • Sexe masculin par rapport au sexe féminin :HR 1,81 IC_{95%} [1,02 ; 3,20] • Antécédents de remplacements valvulaires pulmonaires : HR 1,45 IC_{95%} [1,04 ; 2,00]		MELODY*	SAPIEN	Xénogreffe (hors CONTEGRA)	Xénogreffe CONTEGRA*	Allogreffe	Valve mécanique	Type de remplacement	Transcutané		Chirurgical				Nb de remplacements	241 (15,1%)	52 (3,3%)	278 (17,4%)	445 (27,8%)	558 (34,9%)	24,5 (1,5%)	Sexe masculin	138 (60%)	33 (63,5%)	140 (55,8%)	242 (60%)	297 (56,8%)	8 (33,3%)	Age du patient à l'implantation du conduit	16 [13-24]	19 [13-29]	12 [5-19]	4 [0-9]	12 [5-18]	17 [9-22]	Taille du conduit, mm	21,5 [20-22]	23 [23-26]	22 [18-25]	16 [14-20]	22 [20-24]	23 [21-25]	Endocardite infectieuse	18 (7,5%)	0	7 (2,5%)	24 (5,4%)	7 (1,3%)	0	Antécédent de remplacement	1 [1-2]	1 [1-2]	0 [0-1]	0 [0-1]	0 [0-1]	0 [0-1]	Age au premier remplacement	4 [0-11]	10 [0-18]	6 [0-17]	1 [0-6]	6 [1-15]	11,5 [4-19]	Suivi	4 [2-6]	3,5 [2-5]	5 [2-8]	5 [2-8]	7 [4-10]	10 [8-10]	Patients-années au suivi	1001	179	1423	2311	3613	206	Etude descriptive, non protocolisée, résultats ayant une valeur exploratoire.
	MELODY*	SAPIEN	Xénogreffe (hors CONTEGRA)	Xénogreffe CONTEGRA*	Allogreffe	Valve mécanique																																																																										
Type de remplacement	Transcutané		Chirurgical																																																																													
Nb de remplacements	241 (15,1%)	52 (3,3%)	278 (17,4%)	445 (27,8%)	558 (34,9%)	24,5 (1,5%)																																																																										
Sexe masculin	138 (60%)	33 (63,5%)	140 (55,8%)	242 (60%)	297 (56,8%)	8 (33,3%)																																																																										
Age du patient à l'implantation du conduit	16 [13-24]	19 [13-29]	12 [5-19]	4 [0-9]	12 [5-18]	17 [9-22]																																																																										
Taille du conduit, mm	21,5 [20-22]	23 [23-26]	22 [18-25]	16 [14-20]	22 [20-24]	23 [21-25]																																																																										
Endocardite infectieuse	18 (7,5%)	0	7 (2,5%)	24 (5,4%)	7 (1,3%)	0																																																																										
Antécédent de remplacement	1 [1-2]	1 [1-2]	0 [0-1]	0 [0-1]	0 [0-1]	0 [0-1]																																																																										
Age au premier remplacement	4 [0-11]	10 [0-18]	6 [0-17]	1 [0-6]	6 [1-15]	11,5 [4-19]																																																																										
Suivi	4 [2-6]	3,5 [2-5]	5 [2-8]	5 [2-8]	7 [4-10]	10 [8-10]																																																																										
Patients-années au suivi	1001	179	1423	2311	3613	206																																																																										

Etude non spécifique (gamme précédente : SAPIEN XT) de Le Ruz *et al.* 2021³

Pour rappel, l'étude a inclus 65 patients.

- Evénements pendant la procédure : 1 échec d'implantation, 1 embolisation, 1 décès
- Durant le suivi :
 - Endocardite à 5 ans : 1 cas (1,6%), taux de survie sans endocardite : 98,4% IC_{95%} [89,1 ; 99,8]
 - Décès à 5 ans : 4 cas (6,4%)
 - Transplantation à 5 ans : 2 cas (3,3%)

Etude non spécifique (SAPIEN 3 et SAPIEN 3 ULTRA) de Hascoët *et al.* 2024⁵

Pour rappel, l'étude a inclus 840 patients.

- Evénements indésirables procéduraux : 100 (11,9% IC_{95%} [9,8 ; 14,3])
- Evénements indésirables graves : 33 (3,9% IC_{95%} [2,7 ; 5,5]) avec 8 embolisations dont 6 ayant nécessité une conversion chirurgicale en urgence, 5 décès (0,6%), 4 hémoptysies, 3 chirurgies pour faux anévrisme, 2 blocages de l'artère pulmonaire, 2 atteintes de la valve tricuspide, 2 déplacements de sonde atriale, 2 implantations de stimulateurs cardiaques, 1 chirurgie pour saignement rétropéritonéal, 1 rupture d'allogreffe traitée par stent couvert, 1 compression de l'artère coronaire droite, 1 chirurgie pour atteinte de la veine jugulaire, 1 exacerbation de l'insuffisance cardiaque prise en charge par la mise en place d'une ECMO.
- Pendant le suivi :
 - Endocardites infectieuses : n=8, incidence cumulative à 1, 3 et 6 ans, respectivement de 0,5% IC_{95%} [0 ; 1], 0,9% IC_{95%} [0,2 ; 1,6] et 3,8% IC_{95%} [0 ; 8,4]. Taux d'incidence de 0,5 par 100 patients-années IC_{95%} [0,2 ; 0,9] ;
 - Thromboses de valve : n=4, incidence cumulative à 1, 3 et 6 ans, respectivement de 0,4% IC_{95%} [0 ; 0,9], 0,7% IC_{95%} [0 ; 1,3] et 0,7% IC_{95%} [0 ; 1,3] ;
 - Remplacements valvulaires pulmonaires : n=11, incidence cumulative à 1, 3 et 6 ans, respectivement de 0,4% IC_{95%} [0 ; 0,8], 1,3% IC_{95%} [0,2 ; 2,4] et 8% IC_{95%} [1,2 ; 14,8]. Par taille de bioprothèse implantée à 6 ans de suivi : 23 mm → 22,4% IC_{95%} [0 ; 49,1], 26 mm → 11,2% IC_{95%} [0 ; 28,2], 29 mm → 1% IC_{95%} [0 ; 2,9] ;
 - Critère composite de sécurité (associant les endocardites infectieuses, les remplacements valvulaires pulmonaires, les transplantations cardiaques et les décès) : n=17, incidence cumulative à 1, 3 et 6 ans, respectivement de 0,6% IC_{95%} [0 ; 1,2], 2,1% IC_{95%} [0,8 ; 3,5] et 13,1% IC_{95%} [3,3 ; 22,8].

Etude spécifique, COMPASSION S3

Estimation de Kaplan-Meier	1 an	2 ans	3 ans	4 ans	5 ans
Survie sans décès	100% n=69	98,6% n=68	98,6% n=68	98,6% n=67	98,6% n=61
Survie sans fracture de stent	100% n=68	100% n=67	100% n=65	100% n=58	100% n=47
Survie sans endocardite liée au dispositif	98,6% n=67	97,1% n=66	97,1% n=65	95,5% n=58	95,5% n=47

Les autres événements indésirables recensés durant toute la période de suivi sont les suivants :

	% (nb événement, nb patient avec événement)
Nombre de sujets à risque	69
Décès (tous d'origine cardiovasculaire)	1,4% (1, 1)
Réintervention	4,3% (3, 3)
Arythmie	15,9% (13, 11)
Nécessitant un stimulateur cardiaque	1,4% (1, 1)
Endocardite	5,8% (4, 4)
Saignement	10,1% (7, 7)
Majeur	1,4% (1, 1)
Mineur	8,7% (6, 6)
Complication vasculaire	14,5% (10, 10)
Majeure	2,9% (2, 2)
Mineure	11,6% (8, 8)

Matériorigilance

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur rapportent les événements recensés avec la bioprothèse EDWARDS SAPIEN 3 quelle que soit la position anatomique dans laquelle elle a été implantée (aortique et pulmonaire). Les données de matériovigilance rapportées à la fois au niveau français, européen et mondial concernent la période de 2020 à 2024 :

- France : incidence de 0,10%. Les principales occurrences observées concernent : des dégénérescences / détériorations (n=10), des embolisations (n=8), des calcifications (n=6), des valves endommagées (n=6) et des malpositions (n=5).
- Europe : incidence de 0,13%. Les principales occurrences observées concernent : des calcifications (n=28), des dégénérescences / détériorations (n=28), des valves endommagées (n=25), des embolisations (n=20) et des sténoses (n=11).
- Monde : incidence de 2,15%. Les principales occurrences observées concernent : des troubles de la conduction cardiaque (n=1204), des fuites paravalvulaires post-implantation / aiguës / régurgitations post-implantation / régurgitations aiguës (n=319 / 251 / 193 / 153), des sténoses (n=538), des AVC (n=424), des calcifications (n=412), des dégénérescences / détériorations (n=407), des ruptures et dissections de la structure annulaire (n=395), des malpositions (n=278), des occlusions coronaires (n=250), des embolisations (n=233), des endocardites (n=205), des augmentations de gradient (n=183) et des thromboses de la bioprothèse (n=124).

4.1.1.4 Bilan des données

Ont été retenues trois recommandations de pratique clinique, deux méta-analyses, trois études non spécifiques (gamme SAPIEN) et une étude spécifique ayant permis l'obtention de l'agrément de la FDA de la bioprothèse SAPIEN 3 en position pulmonaire.

Les éléments de preuve rendent compte de données d'efficacité jusqu'à 5 ans de suivi et documentent un taux de dysfonction valvulaire acceptable accompagné d'une amélioration du statut fonctionnel des patients et de leur symptomatologie.

Concernant les endocardites infectieuses, il est constaté un taux plus important :

- Par voie transcutanée que par voie chirurgicale,
- Avec les bioprothèses à base de jugulaire bovine.

Cependant, la dernière recommandation européenne sur les endocardites souligne que le type de prothèse n'est pas un facteur de risque.

Enfin, l'analyse de l'activité rend compte d'une large utilisation de la bioprothèse EDWARDS SAPIEN 3 en position pulmonaire depuis au moins 5 ans.

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

La correction des anomalies de la voie d'éjection du ventricule droit peut faire appel à l'implantation d'une allogreffe, d'un conduit prothétique (valvé ou non) ou d'un patch d'élargissement. La longévité de ces substituts est limitée du fait de l'absence de croissance des tubes ou des matériaux et de leur dégénérescence secondaire à la calcification de la valve d'une part, ou en raison de l'accumulation de tissu fibreux dans la voie prothétique, d'autre part. La dégénérescence de la voie prothétique peut éventuellement s'accompagner d'une régurgitation.

L'obstruction de la voie d'éjection liée à la sténose de la valve ou du conduit prothétique entraîne l'élévation chronique de la pression systolique dans le ventricule droit, lequel réagit en s'hypertrophiant. Ce phénomène est bien toléré sur le plan fonctionnel mais peut conduire à une dysfonction systolique du ventricule droit lorsque la pression systolique est supérieure au seuil des $\frac{3}{4}$ de la pression systémique.

La régurgitation pulmonaire, secondaire à la dégénérescence de la voie prothétique (allogreffe, conduit, valve, stent, patch), est délétère pour la fonction ventriculaire droite. À long terme, cette fuite peut conduire à des arythmies auriculaires et ventriculaires ainsi qu'au décès par mort subite. Les recommandations internationales^{10,12} en vigueur soulignent que dans ces conditions, l'implantation d'une bioprothèse pulmonaire par voie transcathéter fournit des résultats comparables au remplacement valvulaire chirurgical et qu'en conséquence elle doit être recommandée lorsqu'elle est réalisable anatomiquement réduisant ainsi le nombre de chirurgies à cœur ouvert au cours de la vie du patient.

La bioprothèse valvulaire pulmonaire EDWARDS SAPIEN 3 associée à son cathéter d'insertion COMMANDER répond à :

- un besoin couvert par la bioprothèse MELODY inscrites sur la LPPR pour la prise en charge des conduits prothétiques circonférentiels de petit diamètre ;
- un besoin non couvert pour la prise en charge des conduits prothétiques circonférentiels de plus grand diamètre ;
- un besoin couvert par la bioprothèse VENUSP-VALVE pour la prise en charge de conduits prothétiques non circonférentiels.

Conclusion sur l'intérêt du produit

Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique à la bioprothèse valvulaire pulmonaire implantée par voie veineuse transcutanée EDWARDS SAPIEN 3.

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité de la pathologie

Les cardiopathies congénitales complexes concernée par la reconstruction de la voie d'éjection du ventricule droit chez le patient jeune comprennent notamment :

- la tétralogie de Fallot avec sténose ou atrésie pulmonaire ;
- les anomalies de connexion ventriculo-artérielle ;
- le tronc artériel commun ;
- les anomalies de l'artère pulmonaire telles que la sténose valvulaire pulmonaire congénitale ;
- les formes graves des sténoses valvulaires aortiques, nécessitant une opération selon la technique de Ross (transfert de la valve pulmonaire en position aortique avec reconstruction de la voie pulmonaire).

Ces pathologies exposent au risque de décompensation cardiaque dès les premières semaines de la vie. Ce sont des affections graves et complexes qui engagent le pronostic vital.

Dans la plupart de ces situations cliniques, l'implantation d'un conduit valvé (allogreffe ou substitut prothétique) ou d'un patch d'élargissement est indiquée. Pour la sténose valvulaire pulmonaire isolée, les patients sont préférentiellement traités par valvuloplastie par ballonnet, par valvulotomie chirurgicale ou une valvulectomie. Dans le cas des conduits prothétiques ou patchés, leur durée de vie est cependant limitée du fait de leur dégénérescence et de l'absence de croissance du tube inerte ou des matériaux parallèlement à celle de l'enfant.

Ces primo-interventions seront suivies par plusieurs réinterventions au cours de la vie du patient pour changer la voie prothétique mais également pour traiter des lésions résiduelles ou pour traiter les dysfonctionnements valvulaires progressifs. La chirurgie est invasive avec des comorbidités inhérentes à la réouverture sternale, à la mise en place d'une circulation extracorporelle et à un séjour hospitalier prolongé. Ces réinterventions tendent à être retardées ce qui ne fait que contribuer à augmenter le risque opératoire.

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

La prévalence des cardiopathies congénitales dans le monde est de 9 pour 1000 nouveaux-nés, avec une variation géographique importante. Alors que la prévalence des cardiopathies congénitales sévères est en baisse dans de nombreux pays occidentaux en raison du dépistage fœtal et de l'interruption de grossesse, la prévalence globale à l'échelle mondiale augmente. En raison des évolutions médicales, chirurgicales et technologiques, plus de 90% des personnes nées avec une cardiopathie congénitale survivent à présent jusqu'à l'âge adulte. En conséquence, la prévalence des cardiopathies congénitales chez les adultes a augmenté et dépasse maintenant le nombre d'enfants avec une cardiopathie congénitale.

Les cardiopathies congénitales sont des pathologies rares. Les données épidémiologiques, lorsqu'elles sont disponibles, rendent compte pour :

- la tétralogie de Fallot (ORPHA 3303¹³), d'une incidence annuelle comprise entre 1/35 000 et 1/30 000 pour, cette pathologie représentant 7 à 10% de toutes les malformations cardiaques congénitales ;

¹³ Orphanet: Tétralogie de Fallot, <https://www.orpha.net/fr/disease/detail/3303?name=3303&mode=orpha>

- le ventricule droit à double issue (ORPHA 3426¹⁴), d'une prévalence à la naissance de 1/10 000, cette pathologie représentant 2 à 3% de toutes les malformations cardiaques congénitales ;
- le tronc artériel commun (ORPHA 3384¹⁵), d'une prévalence comprise entre 0,03 et 0,056 pour 1 000 naissances vivantes ;
- la sténose valvulaire pulmonaire congénitale (ORPHA 3189¹⁶), d'une prévalence comprise entre 1 / 2 000 et 1 / 10 000 naissances en Europe. A l'échelle mondiale, la maladie touche entre 5 et 8 % des enfants nés avec une malformation cardiaque congénitale.

4.2.3 Impact

Les cardiopathies congénitales intéressant la voie d'éjection du ventricule droit sont traitées par la mise en place d'un conduit prothétique ou d'un patch d'élargissement avec sternotomie. La durée de vie de ces voies prothétiques étant limitée, les patients devront subir des interventions chirurgicales itératives de remplacement de conduit avec une augmentation du risque opératoire du fait des comorbidités inhérentes à la réouverture sternale, à la mise en place d'une circulation extracorporelle et à un séjour hospitalier prolongé. L'implantation d'une valve pulmonaire par voie veineuse transcutanée sans circulation extracorporelle permet de retarder le recours à la chirurgie en prolongeant la durée de vie de la voie prothétique sténosée et/ou régurgitante. Cette procédure permet de réduire la durée d'hospitalisation avec un délai de reprise d'activité diminué par rapport à la chirurgie.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Compte tenu de la gravité des cardiopathies congénitales dans la population française, de leurs reprises chirurgicales itératives et de l'amélioration clinique apportée par la bioprothèse valvulaire pulmonaire implantée par voie veineuse transcutanée EDWARDS SAPIEN 3, ce dispositif a un intérêt de santé publique.

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 la bioprothèse EDWARDS SAPIEN 3 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 et retient les indications suivantes : Pose de bioprothèse valvulaire pulmonaire par voie veineuse transcutanée en correction d'une dysfonction de la voie d'éjection ventriculaire droite (sténose, régurgitation pulmonaire ou lésions mixtes) chez des patients ayant une voie prothétique circonférentielle (conduit prothétique, allogreffe ou bioprothèse) ou une voie prothétique non circonférentielle (patch d'élargissement).

¹⁴ Orphanet: Ventricule droit à double issue, <https://www.orpha.net/fr/disease/detail/3426?name=3426&mode=orpha>

¹⁵ Orphanet: Tronc artériel commun, <https://www.orpha.net/fr/disease/detail/3384?name=3384&mode=orpha>

¹⁶ Orphanet: Tronc artériel commun, <https://www.orpha.net/fr/disease/detail/3384?name=3384&mode=orpha>

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

Composition du plateau technique :

Les prérequis indispensables à l'implantation de valves pulmonaires par voie veineuse transcutanée ont été définis comme suit :

- le centre médico-chirurgical doit regrouper sur le même site et dans le même bâtiment les plateaux techniques de cardiologie interventionnelle congénitale et de chirurgie cardiaque congénitale dans le cas où une conversion en urgence est nécessaire ;
- l'acte doit être réalisé dans une salle de cathétérisme conforme à un bloc opératoire en termes d'asepsie, avec une salle de réveil à proximité ;
- la nécessité d'une définition optimale d'images radiographiques pour la réalisation des procédures de cathétérisme et de contrôle radiologique ;
- la possibilité de réaliser dans le centre une circulation extracorporelle ;
- l'accès à un capteur biplan est recommandé.

Composition de l'équipe pluridisciplinaire :

Pendant l'intervention en salle de cathétérisme doivent être présents deux médecins justifiant d'une formation et d'une expérience dans la pratique d'actes interventionnels, sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie attestées selon les modalités précisées par arrêté du ministre chargé de la santé et ayant l'expérience des cardiopathies congénitales, ainsi qu'un anesthésiste réanimateur habitué à la chirurgie à cœur ouvert et à la prise en charge des patients ayant des cardiopathies congénitales. Dans le centre doit également être présent un chirurgien cardiaque ayant l'expérience des cardiopathies congénitales.

Formation et expérience requises :

Pour prétendre à l'implantation d'une bioprothèse valvulaire pulmonaire par voie veineuse transcutanée, les praticiens doivent :

- avoir une formation de cathétérisme cardiaque interventionnel congénital ;
- avoir acquis, dans le cadre d'une formation initiale spécifique aux dispositifs implantés dans le centre, la connaissance nécessaire à cette activité et la maintenir ;
- avoir une formation pratique à la technique effectuée par compagnonnage.

Nombre de centres pouvant réaliser l'implantation et volume d'activité :

La Commission est attachée à ce qu'une répartition géographique optimale existe, sachant que peu de centres peuvent prétendre à l'implantation des bioprothèses valvulaires pulmonaires par voie transcutanée (7 à 10 centres). Toutefois, la Commission estime également que chaque centre planteur ne devrait pas faire moins de 5 implantations par an.

Modalités de suivi du patient :

Les patients doivent être suivis à leur sortie de l'établissement et à 1 mois, 6 mois, et 1 an après l'implantation puis 1 fois par an. À chaque visite, un examen clinique devra être effectué ainsi qu'une échocardiographie doppler transthoracique et un électrocardiogramme. Une IRM sera effectuée à 1 an puis une fois par an.

Traitement antiagrégant plaquettaire :

Acide acétylsalicylique maintenu à dose antiagrégante pendant au moins 6 mois.

IRM compatibilité

Selon la notice du marquage CE, le dispositif implantable EDWARDS SAPIEN 3 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 T ;
- Champ de gradient spatial maximal de 2 500 Gauss/cm (25 T/m) ou moins ;
- Taux d'absorption spécifique moyen pour le corps entier (TAS) maximal indiqué par le système IRM de 2 W/kg (en mode de fonctionnement normal).

Dans ces conditions, la bioprothèse devrait produire une hausse de température maximale de 3,0°C après 15 minutes d'examen continu.

Des tests non cliniques ont démontré que l'artéfact de l'image provoqué par le dispositif s'étend jusqu'à 14,5 mm à partir de l'implant pour les images en écho de spin et 30 mm pour les images en écho de gradient avec un système IMR de 3 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.

6. Amélioration du Service Attendu (ASA)

6.1 Comparateurs retenus

- Pour les voies prothétiques circonférentielles (Ø de la bioprothèse EDWARDS SAPIEN 3 20 et 23 mm) : la bioprothèse valvulaire pulmonaire implantée par voie veineuse transcutanée MELODY inscrite sur la LPPR permet la prise en charge de voies prothétiques circonférentielles de même diamètre. Cette bioprothèse est par conséquent le comparateur retenu dans cette indication.
- Pour les voies prothétiques circonférentielles (Ø de la bioprothèse EDWARDS SAPIEN 3 26 et 29 mm) : aucune autre bioprothèse valvulaire pulmonaire implantée par voie veineuse transcutanée n'est disponible. La seule alternative des patients ayant une voie d'éjection ventriculaire prothétique circonférentielle de plus large diamètre est la reprise chirurgicale. Par conséquent, la chirurgie de reprise de la voie d'éjection du ventricule droit est le comparateur retenu.
- Pour les voies prothétiques non circonférentielles (patch d'élargissement) : la bioprothèse valvulaire pulmonaire implantée par voie veineuse transcutanée VENUSP-valve inscrite sur la

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-cneditmts [consulté le jj/mm/aaaa]

LPPR permet la prise en charge de voies prothétiques non circonférentielle. Cette bioprothèse est par conséquent le comparateur retenu dans cette indication.

6.2 Niveau d'ASA

- **Pour les voies prothétiques circonférentielles (Ø de la bioprothèse EDWARDS SAPIEN 3 20 et 23 mm) :** les données disponibles rendent compte d'un taux moindre d'endocardite avec la gamme EDWARDS SAPIEN par rapport aux bioprothèses valvulaires pulmonaires à base de jugulaire bovine et plus particulièrement la bioprothèse MELODY.

La Commission s'est prononcée pour une amélioration modérée du Service attendu (ASA III) de la bioprothèse EDWARDS SAPIEN 3 par rapport à MELODY, bioprothèse valvulaire pulmonaire implantée par voie veineuse transcutanée implantée pour les voies prothétiques circonférentielles de diamètre jusqu'à 22 mm (Ø de bioprothèse EDWARDS SAPIEN 3 20 et 23 mm).

- **Pour les voies prothétiques circonférentielles (Ø de la bioprothèse EDWARDS SAPIEN 3 26 et 29 mm) :** les pathologies concernées sont rares et graves. L'implantation d'une bioprothèse pulmonaire par voie veineuse transcutanée a pour objectif de pratiquer le remplacement valvulaire pulmonaire sans avoir recours à la chirurgie avec sternotomie. Cette technique permet de différer la chirurgie sans en annuler l'indication et les patients ayant bénéficié de la pose d'une bioprothèse valvulaire pulmonaire devraient avoir un nombre d'interventions chirurgicales réduit.

La Commission s'est prononcée pour une amélioration importante du Service attendu (ASA II) de la bioprothèse EDWARDS SAPIEN 3 par rapport à la chirurgie de reprise de la voie d'éjection du ventricule droit pour les voies prothétiques circonférentielles de diamètres compris en 22 et 29 mm (Ø de bioprothèse EDWARDS SAPIEN 3 26 et 29 mm).

- **Pour les voies prothétiques non circonférentielles (patch d'élargissement) :** il n'existe pas d'argument pour recommander l'utilisation préférentielle de la bioprothèse EDWARDS SAPIEN 3 par rapport à la bioprothèse VENUSP-valve.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du Service Attendu (ASA V) de la bioprothèse EDWARDS SAPIEN 3 par rapport à VENUSP-valve, bioprothèse valvulaire pulmonaire implantée par voie veineuse transcutanée pour les voies prothétiques non circonférentielles.

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

La Commission subordonne le renouvellement d'inscription à la transmission des résultats d'une étude de suivi spécifique visant à décrire à long terme le taux d'endocardites infectieuses et le comparant à

celui des autres bioprothèses valvulaires pulmonaires implantées par voie veineuse transcutanée inscrites sur la LPPR dans les indications retenues.

8. Durée d’inscription proposée

5 ans.

9. Population cible

La population cible est celle des patients ayant une voie d’éjection ventriculaire droite prothétique (un conduit prothétique, une allogreffe valvulaire ou une bioprothèse) ou patchée dysfonctionnelle et susceptible de bénéficier d’une bioprothèse EDWARDS SAPIEN 3.

Aucune donnée épidémiologique n’est disponible dans l’indication retenue. La population cible ne peut être estimée avec précision. Les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d’Information (PMSI) ont été exploitées à partir du programme national DIAMANT⁴ piloté par l’ARS Ile de France. La sélection a porté sur le nombre de patients distincts ayant eu l’acte DBLF009 ainsi que le nombre d’acte DBLF009 réalisés :

DBLF009 - Pose d’une bioprothèse de la valve pulmonaire dans un conduit prothétique, par voie veineuse transcutanée	2020	2021	2022	2023	2024
Nombre de patients	102	141	145	159	203
Nombre d’acte par intervenant principal	103	141	148	162	204

Pendant la période 2020 - 2023, il est noté une augmentation constante du nombre de réalisations d’actes de pose de bioprothèse valvulaire pulmonaire par voie veineuse transcutanée. Les experts évaluent le nombre de patients ayant une voie prothétique circonférentielle ou non éligibles à l’implantation d’une bioprothèse valvulaire pulmonaire par voie veineuse transcutanée à 300 patients par an en France.

La population ayant reçu une bioprothèse valvulaire pulmonaire peut être estimée à 200 patients en 2024, en augmentation constante depuis 2020 (acte DBLF009).