

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

AVIS DE LA CNEDiMts

14 juin 2016

Faisant suite à l'examen du 26/01/2016, la CNEDiMts a adopté le projet d'avis le 09/02/2016.

Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire examinée le 31/05/2015.

CONCLUSIONS

LOTUS, Bioprothèse valvulaire aortique implantée par voie artérielle transcutanée

Demandeur : Boston Scientific SAS (France)

Fabricant : Boston Scientific Corp (Etats-Unis)

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

**Indications
retenues :**

Patients avec sténose aortique sévère symptomatique contre-indiqués à la chirurgie. L'indication du remplacement valvulaire aortique doit être posée et la contre-indication à la chirurgie évaluée lors d'une réunion multidisciplinaire en prenant en compte les scores de risque opératoire (Euroscore logistique \geq 20% ou STS \geq 10%) et les comorbidités. Cette réunion doit être assortie de la rédaction d'un compte rendu qui sera annexé au dossier médical du patient.

Patients avec sténose aortique sévère symptomatique à haut risque chirurgical caractérisé par un score STS compris entre 8 et 10% et un risque de mortalité ou morbidité irréversible opératoire (jusqu'à 30 jours post-opératoires) $>$ 15%. L'indication du remplacement valvulaire aortique doit être évaluée lors d'une réunion multidisciplinaire en prenant en compte les comorbidités et les scores dédiés. Cette réunion doit être assortie de la rédaction d'un compte rendu qui sera annexé au dossier médical du patient.

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

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

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

Service Attendu (SA) :	Suffisant en raison de : <ul style="list-style-type: none"> ▶ l'intérêt thérapeutique des bioprothèses aortiques à implantation transartérielle pour le traitement des pathologies valvulaire aortiques, ▶ l'intérêt de santé publique compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité des pathologies valvulaires aortiques.
Comparateurs retenus :	Autres bioprothèses valvulaires aortiques implantées par voie transfémorale et inscrites sur la LPPR.
Amélioration du SA :	ASA de niveau V.
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	3 ans.

Données analysées :	<p>Les données retenues sont issues de trois études issues du programme de recherche clinique mené par Boston Scientific.</p> <p><u>REPRISE II (250 patients)</u> Cette étude observationnelle, prospective, multicentrique avait pour objectif d'évaluer la sécurité et l'efficacité de LOTUS chez des patients ayant une sténose aortique symptomatique sévère avec une contre-indication à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique. Le critère principal d'efficacité était la comparaison du gradient de pression transvalvulaire moyen à J30 à un objectif de performance de 18 mmHg sur 120 patients. Le critère de jugement principal de sécurité était la comparaison du taux de mortalité à J30 à un objectif de performance de 16% sur 250 patients. Le suivi des patients à 12 mois est fourni.</p> <p><u>REPRISE III (analyse sur [REDACTED])</u> Cette étude prospective, contrôlée, randomisée (2:1) vise à comparer les dispositifs LOTUS et COREVALVE (plusieurs générations) chez des patients symptomatiques à haut risque chirurgical ou à risque chirurgical extrême pour le remplacement conventionnel de la valve aortique sténosée. L'analyse fournie est une analyse [REDACTED]</p> <p><u>RESPOND (analyse intermédiaire 500 patients)</u> Cette étude observationnelle, prospective, multicentrique (60 centres) vise à inclure consécutivement les 1000 premiers patients bénéficiant de la valve LOTUS en pratique courante. Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient avoir une sténose aortique symptomatique et être considérés à haut risque chirurgical. Le critère de jugement principal de sécurité était la comparaison du taux de mortalité à J30 à un objectif de performance de 14% et le critère de jugement secondaire était l'évaluation du taux de fuite paravalvulaire de stade moyen à important. Les résultats fournis sont issus d'une analyse intermédiaire prévue au protocole sur les 500 premiers patients inclus. Les résultats sont disponibles à 30 jours de suivi.</p>
---------------------	---

Éléments conditionnant le SA :	
Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.

Modalités de prescription et d'utilisation :

Environnement technique :

Les plateaux techniques de cardiologie interventionnelle et de chirurgie cardiaque doivent être regroupés sur le même site et dans le même bâtiment, au cas où une conversion en urgence serait nécessaire.

La salle hybride doit avoir les caractéristiques techniques qui permettraient de réaliser indifféremment des actes de chirurgie cardiaque ou de cardiologie interventionnelle (ECMO en salle, qualité d'imagerie optimale, caractéristiques d'un site d'anesthésie, traitement de l'air conforme à celui d'un bloc opératoire, condition de température).

Quelle que soit la voie d'abord, en cas d'intervention en salle de cathétérisme cardiaque, la salle doit être conditionnée comme un bloc opératoire de chirurgie cardio-vasculaire en termes d'asepsie et un site d'anesthésie conforme à celui d'un bloc doit être disponible.

En cas d'intervention en bloc opératoire, la qualité de l'imagerie doit être la plus proche possible de celle d'une salle de cathétérisme cardiaque.

En fonction de l'existence ou non de complications, les patients sont orientés en unité de surveillance continue, en unité de soins intensifs cardiologiques ou en réanimation.

Réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP)

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

La réunion de concertation pluridisciplinaire doit impliquer un chirurgien cardiaque, un cardiologue interventionnel, un cardiologue clinicien et un anesthésiste-réanimateur. L'obtention de l'avis d'un gériatre est très fortement recommandée. Cette position se fonde sur les données de la littérature et sur l'avis des experts consultés.

Composition des équipes :

La composition de l'équipe durant l'intervention est relative à la voie d'abord. Pour la voie transfémorale, doivent être présents en salle d'intervention un anesthésiste-réanimateur formé à la chirurgie cardiaque, un infirmier anesthésiste et deux opérateurs qualifiés dont au moins un cardiologue interventionnel et en plus doivent être disponibles un cardiologue échographiste et un chirurgien cardio-vasculaire et thoracique ou un chirurgien vasculaire.

Bilan préopératoire :

Il est nécessaire de documenter correctement les items suivants (les examens à réaliser pour évaluer tous ces critères étant à adapter au cas par cas et devant respecter les recommandations en vigueur) :

- ▶ Taille de l'anneau et sa géométrie ;
- ▶ Nombre de cuspidés aortiques et leur symétrie ;
- ▶ Géométrie sous-aortique ;
- ▶ Géométrie de la racine aortique (hauteur des ostia coronaires, profondeur des sinus de Valsalva) ;
- ▶ Aorte ascendante : diamètre, calcifications, athérosclérose, débris aortiques, axes (si possible) ;
- ▶ Anatomie vasculaire : diamètres, tortuosités, thrombus, calcifications, athérosclérose, repères ;

- ▶ Anatomie coronaire ;
- ▶ Fonction myocardique et valvulaire avec si besoin évaluation de la réserve contractile.

Ces évaluations s'accompagnent de la consultation spécialisée d'anesthésie au minimum 48 heures avant le geste (sauf urgence) et des examens classiques nécessaires au bilan pré-opératoire d'un remplacement valvulaire aortique chirurgical avec un bilan biologique et bactériologique.

Une attention particulière doit être portée sur la prévention de toute insuffisance rénale post-procédurale. Le patient doit bénéficier d'une préparation adaptée en séparant dans le temps la procédure des examens pré-opératoires nécessitant l'utilisation de produits de contraste iodés.

Formation requise :

Tout opérateur d'un centre actuellement habilité ou amené à l'être doit :

- ▶ Appartenir à un centre pratiquant plus de 200 remplacements valvulaires aortiques par an ;
- ▶ Avoir l'expérience de la valvuloplastie par ballonnet ou une expérience des techniques de mise en place des endoprothèses aortiques thoraciques couvertes ou des ECMO (Extracorporeal Membrane Oxygenation) percutanées ;
- ▶ Avoir l'expérience du franchissement du rétrécissement aortique serré ;
- ▶ Avoir acquis, dans le cadre d'une formation initiale spécifique aux dispositifs implantés dans le centre ou dans un centre habilité, la connaissance nécessaire à cette activité et la maintenir ;
- ▶ Avoir une formation pratique par compagnonnage à la technique effectuée.

Volume d'activité :

Au minimum, réalisation de 2 actes d'implantation de bioprothèses valvulaires aortiques par voie artérielle transcutanée ou par voie transapicale par mois.

Modalités de suivi du patient :

Les patients doivent être suivis à 1 mois, 6 mois, 1 an puis une fois par an avec la réalisation d'un bilan biologique et d'une échocardiographie. Les suivis à 1 mois et 1 an doivent être réalisés dans le centre implanteur avec une évaluation cardiaque et gériatrique.

Conditions du renouvellement :	Le renouvellement d'inscription sera conditionné à la transmission des résultats définitifs de l'étude REPRISE III. La Commission prendra connaissance des données du registre France TAVI.
Population cible :	Environ 10 250 patients par an.

Avis 2 définitif

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

01 NATURE 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).

01.1. MODELES ET REFERENCES

Les modèles et références proposés par le demandeur sont les suivants :

- ▶ système de valve LOTUS, diamètre 23 mm, référence H749LTV230,
- ▶ système de valve LOTUS, diamètre 25 mm, référence H749LTV250,
- ▶ système de valve LOTUS, diamètre 27 mm, référence H749LTV270.

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire : le système de valve est conditionné dans un blister thermoformé, lui-même inséré dans une pochette en Tyvek non enduit et en nylon transparent. La pochette est thermoscellée et insérée dans une boîte avec la notice d'utilisation.

Stérile : la stérilisation de la bioprothèse est réalisée avec une solution de glutaraldéhyde. Les ancillaires sont stérilisés par processus de rayonnement.

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

Les indications revendiquées par le demandeur sont décrites en suivant.

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

Patients avec sténose aortique sévère symptomatique à haut risque chirurgical caractérisé par un score STS compris entre 8 et 10% et un risque de mortalité ou morbidité irréversible opératoire (jusqu'à 30 jours post-opératoires) $> 15\%$. L'indication du remplacement valvulaire aortique doit être évaluée lors d'une réunion multidisciplinaire en prenant en compte les comorbidités et les scores dédiées. Cette réunion doit être assortie de la rédaction d'un compte rendu qui sera annexé au dossier médical du patient.

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

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

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

01.4. COMPARETEUR REVENDIQUE

Le comparateur revendiqué par le demandeur est la bioprothèse valvulaire aortique implantée par voie artérielle transcutanée COREVALVE.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

La valve LOTUS a été évaluée par la Commission le 3 juin 2014. Le service attendu était insuffisant au motif de l'insuffisance et des limites méthodologiques des données cliniques fournies.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Dispositif médical implantable (DMI) de classe III. Notification par DEKRA Certification B.V., Pays Bas (n°0344).

03.2. DESCRIPTION

La bioprothèse LOTUS se compose d'un stent radio-opaque auto expansible en Nitinol et d'une valve à 3 feuillets en péricarde bovin. La bioprothèse est dotée d'un joint nommé Adaptive Seal destiné à réduire les fuites paravalvulaires. Elle est montée sur un cathéter d'insertion en vue d'être implantée par voie rétrograde transfémorale sans retrait de la valve native par auto expansion. Le déploiement de la valve LOTUS est contrôlé avec une possibilité de retrait ou de repositionnement. Cette bioprothèse est disponible en 3 diamètres : 23 mm, 25 mm et 27 mm.

Le diamètre externe du cathéter d'insertion est de 6,9 mm (20 Fr) pour la valve de 23 mm et 7,2 mm (22 Fr) pour les valves de 25 mm et 27 mm respectivement.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Les bioprothèses aortiques implantées par voie transartérielle ne nécessitent pas de chirurgie avec sternotomie. Elles sont conçues pour être implantées sans geste chirurgical, par insertion par l'artère fémorale puis avancée par l'aorte et la crosse aortique (voie rétrograde) pour placement au niveau de la valve aortique sténosée.

L'objectif est le remplacement de la valve native avec rétrécissement serré, chez des patients pour lesquels la pose d'une valve aortique par voie chirurgicale conventionnelle ne peut être envisagée ou est à haut risque chirurgical.

03.4. ACTE ASSOCIE

L'acte concernant la pose de la bioprothèse valvulaire aortique LOTUS est référencé à la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM) sous le nom « Pose d'une bioprothèse de la valve aortique, par voie artérielle transcutanée » (code DBLF001).

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNEES : EVALUATION DE L'EFFET THERAPEUTIQUE / EFFETS INDESIRABLES, RISQUES LIES A L'UTILISATION

04.1.1.1. RAPPEL DE L'AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

La valve LOTUS a été évaluée une première fois par la Commission le 3 juin 2014 [avis]. Deux études observationnelles et une comparaison indirecte non publiées étaient fournies :

- ▶ L'étude REPRISE I : étude de faisabilité visant à décrire l'efficacité et la sécurité de la valve LOTUS chez 11 patients ayant un haut risque chirurgical. Le suivi prévisionnel était de 4 ans et les résultats fournis portaient sur le suivi à 1 an. Toutefois, disposant de résultats d'efficacité et de sécurité sur une cohorte plus importante de patients (étude REPRISE II), cette étude n'avait pas été retenue.
- ▶ L'étude REPRISE II : étude prospective, multicentrique ayant pour objectif d'évaluer la sécurité et l'efficacité de la valve LOTUS chez des patients ayant une contre-indication à la chirurgie. Cette étude était composée de 2 cohortes. La première cohorte de 120 patients avec comme critère de jugement un objectif de performance de la valve (gradient de pression transvalvulaire moyen à J30 \leq 18 mmHg). Une extension de cohorte de 130 patients était prévue. L'observation de ces deux cohortes devait aboutir à l'observation d'un objectif de sécurité, un taux de mortalité maximal de 16%. Seuls les résultats de la cohorte principale étaient fournis avec un suivi de 6 mois. Ainsi, les résultats fournis ne permettaient pas de conclure sur le taux de mortalité observé, attendant l'observation de l'« extension de cohorte ». D'autre part, il était constaté l'existence de nombreuses données manquantes.
- ▶ Une comparaison indirecte des résultats de l'étude REPRISE II avec les résultats de 45 ayant porté sur les valves des gammes EDWARDS SAPIEN ou COREVALVE était fournie. Cette comparaison ne permettait pas de conclure pour les principales raisons suivantes : générations de valves obsolètes, hétérogénéité des études, début de courbe d'apprentissage, absence d'analyse de sensibilité, absence de définition harmonisée des complications, absence de renseignement de certains critères cliniquement pertinents...

Au motif des limites méthodologiques des données cliniques fournies, la Commission avait octroyé un service attendu insuffisant.

04.1.1.2. DONNEES NON SPECIFIQUES

Les principales données retenues par la HAS pour l'admission au remboursement des valves de gamme EDWARDS SAPIEN et COREVALVE sont versées à la demande :

- ▶ L'étude PARTNER B visant à décrire le bénéfice clinique de l'implantation de la valve EDWARDS SAPIEN de première génération chez des patients contre-indiqués à la chirurgie par rapport au traitement médical optimal.
- ▶ Les études PARTNER A et COREVALVE HR visant à décrire le bénéfice clinique de l'implantation des valves EDWARDS SAPIEN et COREVALVE de première génération chez des patients à haut risque chirurgical par rapport à la chirurgie de remplacement valvulaire conventionnelle.
- ▶ Le registre FRANCE 2, registre national visant à décrire toutes les procédures d'implantation d'une bioprothèse valvulaire aortique par voie transartérielle ou transapicale entre le 12 janvier 2010 (date du premier patient inclus) et le 31 janvier 2012 (date du dernier patient inclus).

04.1.1.3. DONNEES SPECIFIQUES

N'ont pas été retenues les données spécifiques suivantes :

- ▶ L'étude de faisabilité **REPRISE I** portant sur 11 patients : cette étude n'ayant pas été retenue lors de la première évaluation en 2014 compte tenu de son dessin, elle n'est pas retenue dans le cadre de cette évaluation.
- ▶ La **comparaison indirecte** fournie lors du premier dépôt en 2014. Cette comparaison de faible valeur méthodologique n'ayant pas permis l'inscription de la valve LOTUS sur la LPPR en 2014, elle n'est pas retenue dans le cadre de cette évaluation.
- ▶ L'étude comparative non randomisée monocentrique de **Gooley et al.**¹ visant à comparer les valves LOTUS et COREVALVE. Il s'agit d'une étude observationnelle à valeur descriptive portant sur de faibles effectifs (50 sujets par groupe) avec un appariement des patients sur 4 critères (STS, âge, genre, fragilité) et un suivi à court terme (30 jours). La génération de la valve COREVALVE considérée n'est pas rapportée, les scores de risque opératoire considérés sont inférieurs aux indications revendiquées (STS PROM moyen = 5.5 ± 2.7) malgré la décision systématique de la Heart Team, la comparabilité des groupes n'est pas garantie au regard des variables non prises en compte dans l'appariement et aucun résultat chiffré des complications n'est rapporté.
- ▶ L'étude comparative non randomisée monocentrique de **Wöhrle et al.**² visant à comparer les valves LOTUS et SAPIEN 3. Il s'agit d'une étude observationnelle en cours de réalisation à valeur descriptive portant sur de faibles effectifs (n=26 dans le groupe LOTUS et n=52 dans le groupe SAPIEN 3) et un suivi à court terme (30 jours). Cette étude, enregistrée sur le site ClinicalTrials.gov sous le numéro NCT02162069, prévoit le recrutement de 500 patients recevant une valve transcathéter ayant le marquage CE avec une date prévisionnelle d'obtention des résultats du critère de jugement principal (critère composite rapportant les événements cardiaques et cérébrovasculaires majeurs) fin 2019.

Ont été retenues les nouvelles données spécifiques suivantes :

- ▶ L'étude **REPRISE II** : il s'agit d'une actualisation des données par rapport à l'évaluation de 2014. Les résultats sont disponibles pour la cohorte principale, l'extension de cohorte et avec un suivi plus long (à 12 mois).
- ▶ L'étude contrôlée randomisée **REPRISE III** visant à comparer les valves LOTUS et COREVALVE.
- ▶ Le registre post-commercialisation **RESPOND**, débuté en mai 2014 visant à décrire les 1 000 premières implantations de la valve LOTUS. Des données intermédiaires sont fournies.

REPRISE II

Il s'agit d'une étude observationnelle, prospective, multicentrique visant à évaluer la sécurité et la performance de la valve LOTUS.

Il s'agit d'une étude composée de deux cohortes. La cohorte principale visant à inclure 120 patients et l'extension de cohorte visant à inclure 130 patients supplémentaires.

Cette étude comporte deux objectifs de jugement principaux :

- ▶ un critère principal d'efficacité visant à évaluer le gradient de pression transvalvulaire moyen à J30 avec comme objectif de performance une valeur maximale de 18 mmHg

¹ Gooley RP, Talman AH, Cameron JD *et al.* Comparison of self-expanding and mechanically expanded transcatheter aortic valve prostheses. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8(7):962-71.

² Wöhrle J, Gonska B, Robewald C *et al.* Transfemoral aortic valve implantation with the repositionable Lotus valve compared with the balloon-expandable Edwards Sapien 3 valve. *Int J Cardiol.* 2015;195:171-5.

(revue de la littérature). Il a été défini *a priori* que l'observation de la **cohorte principale des 120 patients** devait permettre l'atteinte de cet objectif. Ces résultats ont été publiés³.

- Un critère principal de sécurité visant à évaluer le taux de mortalité à J30 avec comme objectif de performance une valeur maximale de 16% (selon la revue de la littérature : 9,8%, valeur à laquelle il est ajouté une perte d'efficacité consentie de 6,2%). Il a été défini *a priori* que l'observation **des deux cohortes (principale + extension), soit 250 patients**, devait permettre l'atteinte de cet objectif.

Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient avoir une sténose aortique symptomatique de classe NYHA \geq II et être considérés à haut risque chirurgical (objectivé par un score STS \geq 8 et/ou une décision prise en réunion multidisciplinaire). Le critère de jugement principal d'efficacité était l'évaluation du gradient de pression transvalvulaire moyen comparé à un objectif de performance déterminé suite à une analyse de la littérature (fixé à 18 mmHg), sur la cohorte principale. Le critère de jugement principal de sécurité était l'évaluation du taux de mortalité toutes causes à 30 jours sur la cohorte principale et l'extension de cohorte. Les critères de jugement secondaires étaient liés à l'évaluation de la performance du dispositif, du succès de la procédure et les critères de sécurité tels que définis dans le VARC⁴ -1 et -2. Le suivi prévisionnel des patients était fixé à la sortie de l'hospitalisation, 1 mois, 3 mois, 6 mois, 1 an puis une fois par an jusqu'à 4 ans. Les résultats jusqu'à un an de suivi sont fournis pour les deux cohortes.

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

	Cohorte principale n=120	Extension n=250
Age	84,4 ans \pm 5,3	84,0 ans \pm 5,2
Genre masculin	43,3%	47,6%
Score STS	7,1 \pm 4,6	6,5 \pm 4,2
Antécédent de pathologie vasculaire périphérique	14,2%	14,4%
Aorte porcelaine	4,5%	3,4%
Thorax hostile	4,3%	2,1%
BPCO	29,2%	24,4%
Stimulateur cardiaque pré-existant	6,7%	9,6%
NYHA classe III / IV	75,9%	77,2%
Surface valvulaire aortique	0,67 cm ² \pm 0,21	0,68 cm ² \pm 0,19
Gradient de pression transvalvulaire moyen	46,42 mmHg \pm 14,96	45,17 mmHg \pm 13,6

En termes de données procédurales pour les deux cohortes de patients, tous les repositionnements ont été réussis (85/85) et 12/13 retraits ont été réussis (l'avenir du patient en échec de retrait n'a pas été décrit). Au final, le succès du dispositif selon la définition du VARC-2⁵ était de 55,2% (résultats lié à la performance de la valve à J7 de 56,8% et notamment à la surface aortique effective $>$ 0,85 cm²/m² chez 61,4% des patients).

Les données liées à l'évaluation du critère de jugement principal d'efficacité étaient exploitables pour 97 patients. L'analyse de la cohorte principale en per protocole montre un gradient de pression transvalvulaire moyen à J30 de 11,45 mmHg \pm 5,2 (IC_{95%} [10,41 – 12,48], n=97) avec un maintien à 12 mois (12,58 mmHg \pm 5,66, n=92).

³ Meredith Am IT, Walters DL, Dumonteil N, et al. Transcatheter aortic valve replacement for severe symptomatic aortic stenosis using a repositionable valve system: 30-day primary endpoint results from the REPRISE II study. J Am Coll Cardiol. 2014;64(13):1339-48.

⁴ Valve Academic Research Consortium, groupe de travail (sociétés savantes, fabricants, agences de régulation) ayant permis de donner des définitions harmonisées des critères de jugement à renseigner pour les études réalisées sur les bioprothèses valvulaires aortiques implantées par voie transartérielle ou par voie transapicale. Une première version a été rédigée en 2011 (VARC-1) et actualisée en 2012 (VARC-2).

⁵ Critère composite alliant l'absence de décès lors de la procédure, le positionnement correct d'une seule valve dans la localisation souhaitée et la performance de la valve (absence de mismatch patient-prothèse, gradient transvalvulaire moyen $<$ 20 mmHg, une vitesse du pic $<$ 3 m/s, absence de fuite aortique de stade moyen à important).

La mortalité toutes causes à 1 mois de suivi, critère de jugement principal de sécurité, s'élevait à 4,4% (analyse sur la population en intention de traiter).

Les résultats de sécurité pour les deux cohortes sont répertoriés dans le tableau suivant :

	30 jours	12 mois
Mortalité toutes causes	4,4% (11/249)	11,6% (29/249)
Accident vasculaire cérébral / Accident ischémique transitoire <i>dont accident vasculaire cérébral invalidant</i>	8,3% (20/241)	10% (25/249)
Autres complications vasculaires <i>dont majeures</i>	19,9% (48/241)	19,7% (49/249)
Saignements majeurs ou engageant le pronostic vital	28,8% (71/247)	32,5% (81/249)
Infarctus du myocarde	2,9% (7/243)	2,8% (7/249)
Implantation d'un stimulateur cardiaque	29,6% (72/243)	32,5% (81/249)
Fibrillation atriale	6,6% (16/241)	6,8% (17/249)
Réintervention interventionnelle ou chirurgicale pour dysfonction valvulaire	0	0
Hospitalisation pour des symptômes liés à la valve ou à une dégradation de l'insuffisance cardiaque (NYHA III/IV)	2,9% (7/240)	6,8% (17/249)
Thrombose de la valve prothétique	0	1,2% (3/249)

Les résultats d'efficacité et les effectifs sont rappelés dans le tableau suivant :

	30 jours	12 mois
Surface valvulaire aortique	1,74 cm ² ± 0,45 (n=149)	1,68 cm ² ± 0,49 (n=157)
Fuite paravalvulaire	19,8% (35/177)	17,8% (29/163)
<i>Aucune</i>	80,2% (142/177)	82,2% (134/163)
<i>Trace</i>	5,6% (10/177)	3,1% (5/163)
<i>Modérée</i>	13,6% (24/177)	14,7% (24/163)
<i>Moyenne</i>	0,6% (1/177)	0
<i>Importante</i>	0	0

Il s'agit d'une étude observationnelle à simple bras toujours en cours de réalisation avec des résultats à court terme. Il est noté que même si tous les patients ont bénéficié d'une évaluation par une équipe multidisciplinaire pour la pose de la valve LOTUS, le score de risque opératoire STS reste inférieur aux indications revendiquées (STS moyen = 6,5). Les critères de jugement principaux d'efficacité et de sécurité fixés a priori sont atteints. Il est noté des taux de fuites paravalvulaires moyennes à importantes sont faibles mais des taux de complications vasculaires, d'hémorragie, d'implantation de stimulateur cardiaque et de mismatch prothèse-patient (surface aortique effective < 0,85 cm²/m²) significatifs.

REPRISE III

REPRISE III est une étude en cours (fin des inclusions prévue début 2016) réalisée en vue de l'obtention de l'agrément FDA pour des patients symptomatiques à haut risque chirurgical ou à risque chirurgical extrême pour le remplacement conventionnel de la valve aortique sténosée. Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique, randomisée (2:1) visant à comparer la valve LOTUS à la gamme COREVALVE (COREVALVE ou COREVALVE EVOLUT R selon la disponibilité sur les sites implantateurs).

Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient avoir une sténose aortique symptomatique de classe NYHA ≥ II et un score STS ≥ 8 ou être récusés à la chirurgie par une équipe multidisciplinaire. Les patients ont des suivis prévisionnels à 30 jours, 6 mois, 1 an puis annuellement jusqu'à 5 ans.

Le nombre de sujets à inclure est de 912 (608 LOTUS, 304 COREVALVE). Le calcul du nombre de sujets nécessaires a été déterminé sur 3 critères de jugement en utilisant une méthode séquentielle hiérarchique :

- ▶ le critère de jugement principal de sécurité analysé en non-infériorité : critère composite alliant les décès toutes causes, les AVC, les saignements majeurs et engageant le pronostic vital, l'insuffisance rénale aigue de stade 2 ou 3 et les complications vasculaires majeures à 30 jours⁶.
- ▶ Le critère de jugement de jugement principal d'efficacité analysé en non-infériorité avec possibilité de conclure en supériorité : critère composite alliant les décès toutes causes, les AVC invalidants et les fuites paravalvulaires de stade moyen à important à un an⁷.
- ▶ Le critère de jugement secondaire analysé en supériorité : fuites paravalvulaires de stade moyen à important⁸.

Les principales complications et critères de succès définis selon le VARC-2 doivent également être recueillis.

Le demandeur fournit une analyse prévue au protocole [redacted]. Cette analyse a été autorisée par la FDA pour communication à la HAS sous réserve du respect de la confidentialité. Elle a été réalisée par une CRO indépendante sans en informer les investigateurs.

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

	COREVALVE [redacted]	LOTUS [redacted]
Age	[redacted]	[redacted]
Genre masculin	[redacted]	[redacted]
Score STS	[redacted]	[redacted]
Score STS < 8	[redacted]	[redacted]
Antécédent de pathologie vasculaire périphérique	[redacted]	[redacted]
Aorte porcelaine	[redacted]	[redacted]
Thorax hostile	[redacted]	[redacted]
BPCO	[redacted]	[redacted]
Fragilité	[redacted]	[redacted]
Stimulateur cardiaque pré-existant	[redacted]	[redacted]

Les données procédurales mettent en évidence un succès de pose⁹ [redacted]

[redacted]

Les résultats liés aux fuites aortiques

Les principales complications à 30 jours sont rapportées dans le tableau ci-dessous :

	COREVALVE	LOTUS
Mortalité toutes causes		
Accident vasculaire cérébral <i>dont accident vasculaire cérébral handicapant</i>		
Autres complications vasculaires majeures		
Saignements majeurs ou engageant le pronostic vital		
Infarctus du myocarde		
Implantation d'un stimulateur cardiaque		
Fibrillation atriale		
Réintervention interventionnelle ou chirurgicale pour dysfonction valvulaire		
Hospitalisation pour des symptômes liés à la valve ou à une dégradation de l'insuffisance cardiaque (NYHA III/IV)		
Malposition de la valve		

Il s'agit d'une étude en cours de réalisation avec des inclusions en cours et des résultats rapportés à court terme sur une population à moindre risque que celle revendiquée. Les résultats relatifs aux critères de jugement principaux et secondaires sont attendus pour 2017. Les événements indésirables sont analysés par un comité d'adjudication indépendant. Il est prévu de recourir à des analyses de sensibilité en fonction de nombre de données manquantes. Plusieurs générations de valves COREVALVE sont utilisées sans aucun détail sur les effectifs concernés. Il est à noter que la bioprothèse valvulaire aortique COREVALVE EVOLUT R est repositionnable.

D'autre part, il est à noter que le succès de pose ne revêt pas une définition harmonisée (VARC-2).

RESPOND

RESPOND est une étude internationale de suivi post-commercialisation initiée en 2014. Cette étude observationnelle, prospective, multicentrique (60 centres) vise à inclure consécutivement les 1000 premiers patients bénéficiant de la valve LOTUS en pratique courante. Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient avoir une sténose aortique symptomatique et être considérés à haut risque chirurgical (objectifé par un score STS ≥ 8 et/ou une décision prise en réunion multidisciplinaire). Le suivi était prévu avant la sortie de l'hôpital, à J30, 1 an puis annuellement pendant 5 ans.

Le critère de jugement principal était le taux de mortalité à J30 sur les 1000 patients avec deux analyses intermédiaires réalisées après l'inclusion des 250 et 500 premiers patients,

respectivement. L'objectif de performance était de ne pas excéder une valeur maximale de 14% (selon le registre FRANCE 2 : 10%, valeur à laquelle il est ajouté une perte d'efficacité consentie de 4%).

Le critère de jugement secondaire d'efficacité était le taux de régurgitation aortique paravalvulaire de stade moyen à important avant la sortie de l'hôpital sur la « population traitée ». L'objectif de performance était de ne pas excéder une valeur maximale de 16,5% (selon le registre FRANCE 2).

Le protocole de cette étude est fourni ainsi que le rapport d'étude des 500 premiers patients à J30.

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

	Population traitée n=492
Age	80,7 ans ± 6,6
Genre masculin	48,8%
Score STS	6,7 ± 8,2
Aorte porcelaine	5,1%
Thorax hostile	0,8%
BPCO	15,5%
Stimulateur cardiaque pré-existant	13%
NYHA classe III / IV	65,2%
Surface valvulaire aortique < 1,2 cm ²	96,6%
Gradient de pression transvalvulaire moyen ≥ 20 mmHg	89,6%
Valve-in-valve	0,8%

En termes de données procédurales, le succès de repositionnement était de 93,7% (134/143) et le succès de retrait était de 94,7% (18/19). Le succès du dispositif selon la définition du VARC-2 était de 63,2% (résultats lié à la performance de la valve à J7 de 67,3% et notamment à la surface aortique effective > 0,85 cm²/m² chez 75,4% des patients).

Les résultats inhérents au critère de jugement principal de sécurité sont décrits dans le tableau suivant :

	n=500 (ITT)	IC _{95%}	Limite supérieure de l'intervalle de confiance en unilatéral à 99,105% (Clopper-Pearson)
Taux de mortalité à J30	2,0% (10/490)	[1,0% - 3,7%]	4,35%

Les résultats inhérents au critère de jugement secondaire d'efficacité sont décrits dans le tableau suivant :

	n=492 (traitée)	IC _{95%}	Limite supérieure de l'intervalle de confiance à 99,105% (Clopper-Pearson)
Régurgitation paravalvulaire moyenne importante à	0,4% (2/465)	[0,1% - 1,5%]	2,01%

Les résultats de sécurité sont répertoriés dans le tableau suivant :

	30 jours
Mortalité toutes causes	1,9% (9/483)
Accident vasculaire cérébral / Accident ischémique transitoire <i>dont accident vasculaire cérébral handicapant</i>	4,3% (21/483) 2,7% (13/483)
Autres complications vasculaires <i>dont majeures</i>	8,9% (43/483) 2,9% (14/483)
Saignements majeurs ou engageant le pronostic vital	8,1% (39/483)
Infarctus du myocarde	0,4% (2/483)
Implantation d'un stimulateur cardiaque	30,6% (148/483)
Fibrillation atriale	2,1% (10/483)
Réintervention interventionnelle ou chirurgicale pour dysfonction valvulaire	0
Hospitalisation pour des symptômes liés à la valve ou à une dégradation de l'insuffisance cardiaque (NYHA III/IV)	0,8% (4/483)
Thrombose de la valve prothétique	0,4% (2/483)

Il s'agit d'une étude de pratique courante en cours de réalisation avec des résultats à court terme. Les patients inclus dans l'étude tendent vers le risque chirurgical intermédiaire et ne correspondent pas aux indications revendiquées par le demandeur. Les analyses intermédiaires rendent compte de l'atteinte des critères de jugement principal et secondaire de sécurité et d'efficacité avec la mise en place d'une méthode du contrôle de l'inflation du risque α . Il est prévu de recourir à des analyses de sensibilité en fonction de nombre de données manquantes.

04.1.1.4. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur rapportent 37 signalements sur 2306 bioprothèses commercialisées sur la période allant de novembre 2013 (date du début de commercialisation) à fin juin 2015, soit une incidence de 1,6%. Le détail des 37 signalements est repris dans le tableau suivant :

Décès	6
Déverrouillage involontaire de la valve	6
Complication patient	6
Difficulté à rengainer le cathéter	6
Epanchement péricardique	4
Difficulté à avancer le cathéter	3
Dysfonctionnement du dispositif	3
Détachement / séparation du cathéter	3
Non détachement de la valve	3
Dissection d'un vaisseau	2
Cathéter bloqué sur le guide	2
Arythmie	2
Endommagement de la structure de la valve	2
Perforation patient (non vasculaire)	2
Plicature du cathéter	2
Chirurgie	2
Migration de la valve	2
Elévation du gradient aortique	1
Post-vrillage du cathéter	1
Difficulté de blocage / déblocage du cathéter	1
Problème de positionnement de la valve	1
Accident vasculaire cérébral	1
Corps étranger	1
Incapacité à rengainer le cathéter	1
Tamponnade cardiaque	1

Difficulté de retrait du cathéter	1
-----------------------------------	---

Les événements liés au déverrouillage de la valve ont abouti à 2 mesures correctives : une modification des supports de formation destinés aux médecins et une modification du système de mise en place de la valve.

Au total, la Commission considère que les éléments de preuve fournis permettent de garantir un niveau d'efficacité suffisant pour les patients avec une sténose aortique sévère symptomatique et ayant une contre-indication ou un haut risque à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique conventionnelle. Les taux observés de pose de stimulateurs cardiaques restent importants chez les patients implantés avec le dispositif LOTUS.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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

Les prothèses mécaniques sont très résistantes mais nécessitent un traitement anticoagulant à vie^{10,11,12}. Les bioprothèses valvulaires sont bien tolérées et ne favorisent pas la formation de thrombus mais leur longévité est inférieure à celle des prothèses mécaniques¹². Les bioprothèses sont implantées préférentiellement chez les sujets de plus de 65 ans et ceux chez qui un traitement anticoagulant est contre-indiqué^{10,11,12}.

Lorsqu'une intervention chirurgicale conventionnelle de remplacement 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 artérielle transcutanée ou transapicale peut permettre un remplacement valvulaire chez des patients pour lesquels la chirurgie est refusée ou chez des patients à haut risque chirurgical.

Au vu des données, la Commission estime que l'implantation par voie transfémorale de la valve LOTUS, pour permettre le remplacement valvulaire chez les patients à haut risque chirurgical ou ayant une contre-indication à la chirurgie, répond à un besoin déjà couvert.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

La Commission estime que la valve LOTUS a un intérêt dans la prise en charge des sténoses aortiques sévères symptomatiques chez les patients à haut risque

¹⁰ 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:S1-44.

¹¹ 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:S1-66.

¹² 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:e1-132.

chirurgical ou ayant une contre-indication à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique.

La Commission rappelle que pour toute demande d'extension d'indication à des situations non prises en charge sur la LPPR, une démonstration de l'efficacité, de la sécurité et de l'efficience par rapport au remplacement valvulaire aortique chirurgical est attendue.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

Les patients atteints de sténose aortique peuvent rester asymptomatiques pendant une longue période. L'évolution de la pathologie est variable en fonction des individus : âge, lésions associées, fonction ventriculaire gauche, comorbidités... À l'apparition des symptômes fonctionnels, le pronostic devient sévère à court ou moyen terme avec une survie moyenne de 15 à 50 % à 5 ans.

L'insuffisance aortique se manifeste par une régurgitation du sang dans le cœur gauche. La surcharge hémodynamique qui en résulte se traduit par une insuffisance cardiaque et un angor. En l'absence d'un traitement chirurgical adapté, une insuffisance aortique symptomatique se traduit par une mortalité de 10 à 20 % par an¹³.

L'absence de traitement adapté des sténoses aortiques engage le pronostic vital des patients ayant une contre-indication ou un haut risque chirurgical au remplacement valvulaire aortique conventionnel.

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Le profil étiologique de la sténose valvulaire aortique s'est modifié au cours des dernières années. Les atteintes dégénératives sont actuellement les plus fréquentes alors que l'origine rhumatismale est en déclin. Le diagnostic de cette pathologie a souvent lieu au cours de la sixième décennie. Les études épidémiologiques estiment la prévalence du rétrécissement aortique chez le sujet âgé de plus de 75 ans à 5 % et à 3 % pour un rétrécissement aortique serré. La moitié de ces patients sont asymptomatiques. Cette même étude montre que 31,8 % des patients ayant une valvulopathie sévère symptomatique sont récusés à la chirurgie de remplacement valvulaire en raison de comorbidités associées¹⁴.

Une enquête épidémiologique plus récente réalisée sur la population américaine met en évidence une augmentation de la prévalence de la sténose aortique avec l'âge avec des taux compris entre 1,3 et 1,4 % pour la classe d'âge 64-74 ans et des taux compris entre 2,8 et 4,6 % pour les patients de plus de 75 ans¹⁵.

Une enquête épidémiologique plus récente réalisée sur la population américaine met en évidence une augmentation de la prévalence de la sténose aortique avec l'âge avec des taux compris entre 1,3 et 1,4% pour la classe d'âge 64-74 ans et des taux compris entre 2,8 et 4,6% pour les patients de plus de 75 ans¹⁶.

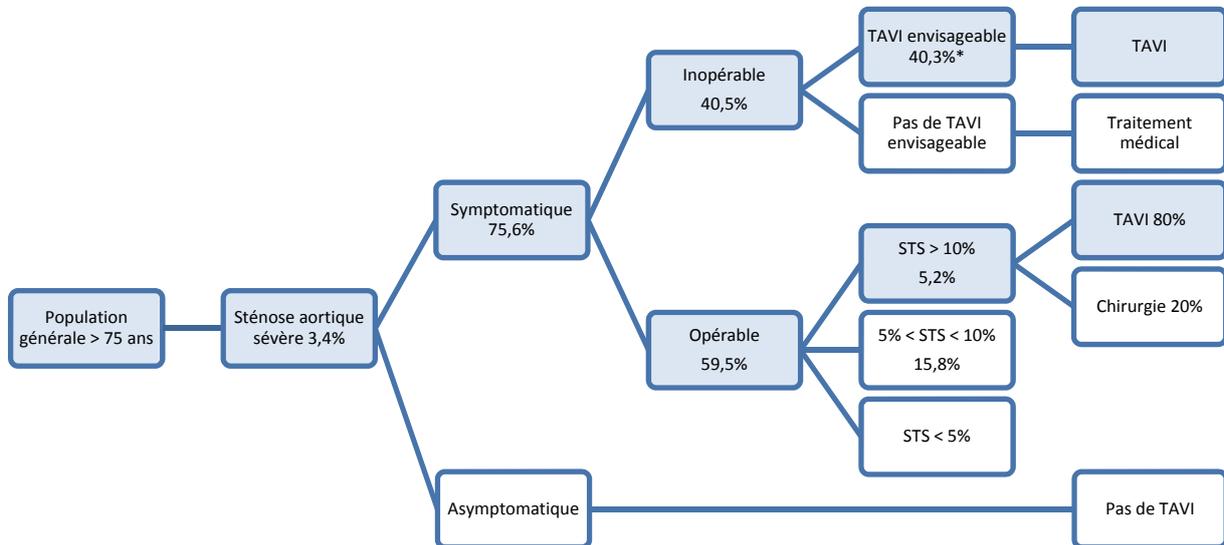
¹³ Bonow RO, Lakatos E, Maron BJ, Epstein SE. Serial long-term assessment of the natural history of asymptomatic patients with chronic aortic regurgitation and normal left ventricular systolic function. *Circulation* 1991;84:1625-1635.

¹⁴ Société Française de Cardiologie. Recommandations de la Société française de cardiologie concernant la prise en charge des valvulopathies acquises et des dysfonctions de prothèse valvulaire. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2005;98:5-61.

¹⁵ Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006;368:1005-11.

¹⁶ Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006;368:1005-11.

Une étude récente 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 transcutanée¹⁷. 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 :



*40,3% [33,8-46,7] études européennes
28,7% [22,8-34,6] toutes études confondues

04.2.3. IMPACT

Les données cliniques actuellement disponibles concernent les patients ayant une sténose aortique dégénérative symptomatique contre-indiqués à la chirurgie conventionnelle ou à haut risque chirurgical.

L'implantation d'une valve par voie artérielle transcutanée ou transapicale est effectuée sans circulation extracorporelle et peut être réalisée sous anesthésie locale pour la voie d'abord rétrograde transfémorale.

Une étude contrôlée randomisée montre que 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 an¹⁸. Cette même étude montre cependant un taux d'accident vasculaire cérébral et un taux de complications vasculaires significatif après l'implantation de ce type de valve. Les données à 5 ans confirment le gain de survie chez les patients implantés avec une valve aortique par voie transartérielle¹⁹.

Concernant les patients à haut risque chirurgical, deux études contrôlées randomisées sont disponibles. La première montre la non-infériorité de l'implantation de valve aortique par voie rétrograde transfémorale ou transapicale par rapport à la chirurgie conventionnelle en termes

¹⁷ Osnabrugge RL, Mylotte D, Head SJ, Van Mieghem NM, Nkomo VT, LeReun CM, *et al.* Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modelling study. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1002-12.

¹⁸ 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;363:1597-607.

¹⁹ Kapadia SR, Leon MB, Makkar RR, Tuzcu EM, Svensson LG, Kodali S. *et al.* 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement compared with standard treatment for patients with inoperable aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015; 385:2485-91.

de taux de décès à 1 an de suivi²⁰. Les données à 5 ans de cette étude rendent compte d'un taux de mortalité sans différence significative entre les deux groupes. Le taux de complications vasculaires majeures est toutefois retrouvé significativement plus important à 5 ans dans le groupe traité par valve aortique, et les régurgitations aortiques moyennes à importantes sont associées à une mortalité augmentée dans ce même groupe²¹. La seconde étude disponible met en évidence la supériorité de la technique transcutanée par rapport à la chirurgie conventionnelle sur le même critère. En outre, chaque alternative présente ses risques et ses complications.

Les bioprothèses chirurgicales sont implantées préférentiellement chez les sujets de plus de 65 ans et ceux chez qui un traitement anticoagulant est contre-indiqué¹³. Par conséquent, les patients concernés par l'implantation d'une bioprothèse valvulaire aortique par voie transartérielle au sein d'une première bioprothèse chirurgicale dégénérée ont des antécédents de chirurgie cardiaque et peuvent être âgés. En fonction de l'évaluation de leurs comorbidités associées, ces patients peuvent être récusés à une seconde chirurgie de remplacement valvulaire aortique les laissant sans alternative thérapeutique, hormis le traitement médical bien conduit.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, la valve aortique implantée par voie transfémorale LOTUS a un intérêt de santé publique dans les indications retenues.

En conclusion, la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu est suffisant pour l'inscription sur la Liste des Produits et Prestations prévues 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 :

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

Patients avec sténose aortique sévère symptomatique à haut risque chirurgical caractérisé par un score STS compris entre 8 et 10% et un risque de mortalité ou morbidité irréversible opératoire (jusqu'à 30 jours post-opératoires) $> 15\%$. L'indication du remplacement valvulaire aortique doit être évaluée lors d'une réunion multidisciplinaire en prenant en compte les comorbidités et les scores dédiées. Cette réunion doit être assortie de la rédaction d'un compte rendu qui sera annexé au dossier médical du patient.

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

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

²⁰ Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, *et al.* Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011;364:2187-98.

²¹ Mack MJ, Leon MB, Smith CR, Miller DC, Moses JW, Tuzcu EM *et al.* 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015; 385:2477-84

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).

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Environnement technique :

Les plateaux techniques de cardiologie interventionnelle et de chirurgie cardiaque doivent être regroupés sur le même site et dans le même bâtiment, au cas où une conversion en urgence serait nécessaire.

La salle hybride doit avoir les caractéristiques techniques qui permettraient de réaliser indifféremment des actes de chirurgie cardiaque ou de cardiologie interventionnelle (ECMO en salle, qualité d'imagerie optimale, caractéristiques d'un site d'anesthésie, traitement de l'air conforme à celui d'un bloc opératoire, condition de température).

Quelle que soit la voie d'abord, en cas d'intervention en salle de cathétérisme cardiaque, la salle doit être conditionnée comme un bloc opératoire de chirurgie cardio-vasculaire en termes d'asepsie et un site d'anesthésie conforme à celui d'un bloc doit être disponible.

En cas d'intervention en bloc opératoire, la qualité de l'imagerie doit être la plus proche possible de celle d'une salle de cathétérisme cardiaque.

En fonction de l'existence ou non de complications, les patients sont orientés en unité de surveillance continue, en unité de soins intensifs cardiologiques ou en réanimation.

Réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP)

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

La réunion de concertation pluridisciplinaire doit impliquer un chirurgien cardiaque, un cardiologue interventionnel, un cardiologue clinicien et un anesthésiste-réanimateur. L'obtention de l'avis d'un gériatre est très fortement recommandée. Cette position se fonde sur les données de la littérature et sur l'avis des experts consultés.

Composition des équipes :

La composition de l'équipe durant l'intervention est relative à la voie d'abord. Pour la voie transfémorale, doivent être présents en salle d'intervention un anesthésiste-réanimateur formé à la chirurgie cardiaque, un infirmier anesthésiste et deux opérateurs qualifiés dont au moins un cardiologue interventionnel et en plus doivent être disponibles un cardiologue échographiste et un chirurgien cardio-vasculaire et thoracique ou un chirurgien vasculaire.

Bilan préopératoire :

Il est nécessaire de documenter correctement les items suivants (les examens à réaliser pour évaluer tous ces critères étant à adapter au cas par cas et devant respecter les recommandations en vigueur) :

- ▶ Taille de l'anneau et sa géométrie ;
- ▶ Nombre de cuspidés aortiques et leur symétrie ;

- ▶ Géométrie sous-aortique ;
- ▶ Géométrie de la racine aortique (hauteur des ostia coronaires, profondeur des sinus de Valsalva) ;
- ▶ Aorte ascendante : diamètre, calcifications, athérosclérose, débris aortiques, axes (si possible) ;
- ▶ Anatomie vasculaire : diamètres, tortuosités, thrombus, calcifications, athérosclérose, repères ;
- ▶ Anatomie coronaire ;
- ▶ Fonction myocardique et valvulaire avec si besoin évaluation de la réserve contractile.

Ces évaluations s'accompagnent de la consultation spécialisée d'anesthésie au minimum 48 heures avant le geste (sauf urgence) et des examens classiques nécessaires au bilan pré-opératoire d'un remplacement valvulaire aortique chirurgical avec un bilan biologique et bactériologique.

Une attention particulière doit être portée sur la prévention de toute insuffisance rénale post-procédurale. Le patient doit bénéficier d'une préparation adaptée en séparant dans le temps la procédure des examens pré-opératoires nécessitant l'utilisation de produits de contraste iodés.

Formation requise :

Tout opérateur d'un centre actuellement habilité ou amené à l'être doit :

- ▶ Appartenir à un centre pratiquant plus de 200 remplacements valvulaires aortiques par an ;
- ▶ Avoir l'expérience de la valvuloplastie par ballonnet ou une expérience des techniques de mise en place des endoprothèses aortiques thoraciques couvertes ou des ECMO (Extracorporeal Membrane Oxygenation) percutanées ;
- ▶ Avoir l'expérience du franchissement du rétrécissement aortique serré ;
- ▶ Avoir acquis, dans le cadre d'une formation initiale spécifique aux dispositifs implantés dans le centre ou dans un centre habilité, la connaissance nécessaire à cette activité et la maintenir ;
- ▶ Avoir une formation pratique par compagnonnage à la technique effectuée.

Volume d'activité :

Au minimum, réalisation de 2 actes d'implantation de bioprothèses valvulaires aortiques par voie artérielle transcutanée ou par voie transapicale par mois.

Modalités de suivi du patient :

Les patients doivent être suivis à 1 mois, 6 mois, 1 an puis une fois par an avec la réalisation d'un bilan biologique et d'une échocardiographie. Les suivis à 1 mois et 1 an doivent être réalisés dans le centre implanteur avec une évaluation cardiaque et gériatrique.

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPARETEURS RETENUS

Au regard des résultats spécifiques au dispositif LOTUS et des résultats de la littérature sur les autres bioprothèses de dernière génération implantées par voie transfémorale, les comparateurs retenus sont les autres bioprothèses valvulaires aortiques implantées par voie transfémorale inscrites sur la LPPR.

06.2. NIVEAUX D'ASA

Au vu des données d'efficacité et de sécurité disponibles pour la valve LOTUS, la Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du service attendu (ASA V) par rapport aux autres bioprothèses valvulaires aortiques implantées par voie transfémorale inscrites sur la LPPR.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Le renouvellement d'inscription sera conditionné à la transmission des résultats définitifs de l'étude REPRISE III. La Commission prendra connaissance des données du registre France TAVI.

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

3 ans.

08 POPULATION CIBLE

Au 1^{er} janvier 2015, selon les données de l'INSEE, le nombre de Français âgés de plus de 75 ans était de 6 055 866.

D'après les recommandations de la Société Française de Cardiologie¹⁴ sur la prise en charge des valvulopathies, les données épidémiologiques évaluent la prévalence du rétrécissement aortique serré à 3% chez les patients âgés de plus de 75 ans.

D'après les données de la *European Society of Cardiology*¹⁰, 47,1% des patients ayant une sténose aortique sont symptomatiques (classe III ou IV selon la classification NYHA). Cette même étude montre que 31,8% des patients ayant une valvulopathie sévère symptomatique sont récusés à la chirurgie de remplacement valvulaire en raison notamment des nombreuses comorbidités associées.

Rapporté à la population française, le nombre de patients âgés de plus de 75 ans ayant une sténose aortique sévère symptomatique s'élève à 85 569 patients, parmi lesquels 27 211 patients seraient récusés à la chirurgie.

La méta-analyse de Osnabrugge *et al.*¹⁷ 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 75 ans avec sténose aortique sévère symptomatique :

- ▶ 28,7% des patients récusés à la chirurgie seraient éligibles au traitement par bioprothèse valvulaire aortique implantée par voie transcutanée, soit rapporté à la population française **7 809 patients**.
- ▶ 5,2% des patients opérables seraient à haut risque chirurgical (STS-PROM >10%) parmi lesquels 80% seraient éligibles à un traitement par bioprothèse valvulaire aortique implantée par voie transcutanée, soit rapporté à la population française **2 430 patients**.

Cette estimation est une estimation basse car les indications retenues par la Commission concernent un score STS > 8%.

Les données du PMSI permettent d'apprécier la population rejointe qui est de l'ordre de 5 200 patients en 2014 :

Code	Libellé	Nombre d'actes
DBLF001	Pose d'une bioprothèse de la valve aortique par voie artérielle transcutanée	4 725
DBLA004	Pose d'une bioprothèse de la valve aortique par abord de l'apex du cœur par thoracotomie sans CEC	439
	TOTAL	5 164

Concernant les interventions chirurgicales, selon les données du PMSI, il y a eu de l'ordre de 10 100 interventions en 2014.

Code	Libellé	Nombre d'actes		
		2012	2013	2014
DBKA001	Remplacement de la valve aortique par homogreffe, par thoracotomie avec CEC	16	24	16
DBKA003	Remplacement de la valve aortique par bioprothèse sans armature, par thoracotomie avec CEC	263	231	173
DBKA006	Remplacement de la valve aortique par prothèse mécanique ou bioprothèse avec armature, par thoracotomie avec CEC	9 055	8 693	8 341
DBKA011	Remplacement de la valve aortique par prothèse en position non anatomique, par thoracotomie avec CEC	1 173	1 398	1 536
	TOTAL	10 509	10 346	10 066

Ainsi, la population cible de la bioprothèse LOTUS dans les indications retenues par la Commission est au minimum de 10 250 patients.