

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

AVIS DE LA CNEDiM TS

18 avril 2017

Faisant suite à l'examen du 18/04/2017, la CNEDiM TS a adopté le projet d'avis le 18/04/2017.

**CONCLUSIONS**

**COREVALVE EVOLUT R avec cathéter de pose EnVeoR**, bioprothèse valvulaire aortique implantée par voie artérielle transcutanée

Demandeur : MEDTRONIC France SAS (France)

Fabricant : MEDTRONIC Inc (Etats-Unis)

Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur (cf. page 6)

**Indications  
retenues :**

- **Patient** avec sténose aortique sévère symptomatique (surface valvulaire aortique indexée  $< 0,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ), et/ou insuffisance aortique par dégénérescence de la valve aortique bioprothétique chirurgicale, **contre-indiqué à la chirurgie.**

*La contre-indication est caractérisée par un Euroscore logistique  $\geq 20\%$  ou un score STS  $\geq 10\%$ .*

- **Patient** avec sténose aortique sévère symptomatique (surface valvulaire aortique indexée  $< 0,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ) à **haut risque chirurgical.**

*Le haut risque chirurgical est caractérisé par un score STS compris entre 8 et 10% et un risque de mortalité ou morbidité irréversible opératoire (jusqu'à 30 jours post-opératoires)  $> 15\%$ .*

Le refus de la chirurgie de remplacement valvulaire aortique ne constitue pas une indication à la technique de remplacement valvulaire aortique par voie artérielle transcutanée et 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) :	<b>SA suffisant pour les patients contre-indiqués à la chirurgie et à haut risque chirurgical</b> , en raison de : <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>l'intérêt thérapeutique</b> des bioprothèses aortiques à implantation transartérielle pour le traitement des pathologies valvulaires aortiques,</li> <li>• <b>l'intérêt de santé publique</b> compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité des pathologies valvulaire aortiques.</li> </ul>
Comparateurs retenus :	Bioprothèse valvulaire aortique implantée par voie transartérielle COREVALVE EVOLUT R (23, 26 et 29 mm).
Amélioration du SA :	<b>ASA V.</b>
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	Jusqu'au 15 août 2018, date de fin d'inscription de la gamme COREVALVE EVOLUT R (23, 26 et 29 mm).

Données analysées :	<p><u>MEDTRONIC COREVALVE EVOLUT R US CLINICAL STUDY</u> → étude prospective, multicentrique avec contrôle historique spécifique à la bioprothèse valvulaire aortique COREVALVE EVOLUT R de diamètre 23, 26 et 29 mm. Les objectifs de l'étude étaient de suivre l'efficacité et la sécurité du dispositif COREVALVE EVOLUT R chez des patients avec une sténose aortique symptomatique sévère ayant un haut risque chirurgical ou une contre-indication à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique. Le suivi à J30 est fourni pour une cohorte de 241 patients.</p> <p><u>MEDTRONIC COREVALVE EVOLUT R US CLINICAL STUDY (EVOLUT 34R addendum)</u> → cette étude est une extension de l'étude MEDTRONIC COREVALVE EVOLUT R US CLINICAL STUDY pour évaluer la bioprothèse COREVALVE EVOLUT R de diamètre 34 mm. Le suivi à [REDACTED] est fourni pour une cohorte de [REDACTED].</p> <p><u>MEDTRONIC COREVALVE EVOLUT R CE MARK CLINICAL STUDY</u> → étude prospective, multicentrique avec contrôle historique spécifique à la bioprothèse valvulaire aortique COREVALVE EVOLUT R de diamètre 26 et 29 mm. Les objectifs de l'étude étaient de suivre l'efficacité et la sécurité du dispositif COREVALVE EVOLUT R chez des patients avec une sténose aortique symptomatique sévère ayant un haut risque chirurgical ou une contre-indication à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique. Le suivi à J30 est fourni pour une cohorte de 60 patients.</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 :	<p><b>Environnement technique :</b> 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.</p> <p>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).</p>

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 :

- 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.

- Voie Sous-clavière

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 chirurgien cardio-vasculaire et thoracique ou un chirurgien vasculaire et en plus doivent être disponibles un cardiologue échographiste et un cardiologue interventionnel.

- Voie Aortique directe

L'acte concernant la pose d'une bioprothèse valvulaire par voie aortique directe nécessite une mini-sternotomie.

***Cet acte n'est pas référencé à la CCAM et en l'état actuel des connaissances, cette voie d'abord ne peut être recommandée.***

#### **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 notamment à :

- La transmission des données à long terme du registre FRANCE 2.
- La transmission des résultats des différentes cohortes de l'étude US COREVALVE, y compris les volets « continued access protocol ».

La Commission prendra connaissance des données du registre France TAVI.

**Population cible :**

Environ 10 250 patients par an

Avis 1 définitif

## 01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande de modification des conditions 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).

Cette demande consiste en l'ajout à la LPPR de 3 références : la bioprothèse de taille 34 mm, le système de pose et le système de chargement afférents.

### 01.1. MODÈLES ET RÉFÉRENCES

La demande concerne les références suivantes :

- COREVALVE EVOLUT R 34 mm EVOLUTR-34
- Système de pose pour COREVALVE EVOLUT R 34 mm ENVEOR-N
- Système de chargement pour COREVALVE EVOLUT R 34 mm LS-ENVEOR-34

### 01.2. CONDITIONNEMENT

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

### 01.3. INDICATIONS REVENDIQUÉES

Les indications revendiquées sont les suivantes :

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

Le refus de la chirurgie de remplacement valvulaire aortique ne constitue pas une indication à la technique de remplacement valvulaire aortique par voie transcutanée. 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. COMPARETEURS REVENDIQUÉS

Le comparateur revendiqué est la bioprothèse valvulaire aortique implantée par voie transartérielle COREVALVE EVOLUT R de diamètres 23, 26 et 29 mm.

## 02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

---

La bioprothèse valvulaire aortique implantée par voie artérielle transcutanée COREVALVE EVOLUT R 23 mm associée à son cathéter d'insertion ENVEO-R a été évalué pour la première fois par la Commission en date du 13/01/2015<sup>1</sup>. La Commission avait émis un avis favorable quant à son inscription dans les indications : patients avec sténose aortique sévère symptomatique contre-indiqués à la chirurgie, 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-opératoire) > 15% et patients avec sténose aortique sévère (surface valvulaire aortique indexée < 0,5 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>) symptomatique et/ou insuffisance aortique par dégénérescence de la valve aortique bioprothétique chirurgicale et contre-indiqués à la chirurgie. La prise en charge de cette référence par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêt<sup>2</sup> du 23/10/2015 (Journal officiel du 27/10/2015).

Les références 26 et 29 mm ont été évaluées par la Commission en date du 10/03/2015<sup>3</sup>. La Commission avait émis un avis favorable quant à l'inscription de ces nouvelles références dans les mêmes indications. La prise en charge de ces références par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêt<sup>4</sup> du 14/12/2015 (Journal officiel du 17/12/2015).

La dernière évaluation de toutes ces références par la Commission date du 22/09/2015<sup>5</sup>.

## 03 CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

---

### 03.1. MARQUAGE CE

Classe III (DMI), notification par la BSI, British Standards Institution (n°0086), Royaume-Uni

### 03.2. DESCRIPTION

La bioprothèse COREVALVE EVOLUT R est une valve biologique en péricarde porcine montée sur une armature radio-opaque auto-expansible en Nitinol. La bioprothèse est composée de 3 feuillets fixés sur une jupe avec des sutures de polytétrafluoroéthylène. La

---

<sup>1</sup> Avis de la Commission du 13/01/2015 relatif à COREVALVE EVOLUT R, valve aortique traitée par acide alpha-amino oléique (AOA) implantée par voie transartérielle avec son cathéter d'insertion ENVEO-R. HAS ; 2015. <http://www.has-sante.fr>

<sup>2</sup> Arrêté du 23/10/2015 relatif à l'inscription de la bioprothèse valvulaire aortique COREVALVE EVOLUT R de la société MEDTRONIC France SAS au titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française 27/10/2015. <http://www.legifrance.gouv.fr>

<sup>3</sup> Avis de la Commission du 10/03/2015 complétant l'avis du 13 janvier 2015 relatif à COREVALVE EVOLUT R, valve aortique traitée par acide alpha-amino oléique (AOA) implantée par voie transartérielle avec son cathéter d'insertion ENVEO-R. HAS ; 2015. <http://www.has-sante.fr>

<sup>4</sup> Arrêté du 14/12/2015 portant extension d'indications de la gamme des bioprothèses valvulaires aortiques COREVALVE, inscription de nouvelles tailles et radiation d'une valve de la société MEDTRONIC France SAS au titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française 17/12/2015. <http://www.legifrance.gouv.fr/>

<sup>5</sup> Avis de la Commission du 22/09/2015 relatif à COREVALVE EVOLUT R, valve aortique traitée par acide alpha-amino oléique (AOA) implantée par voie artérielle transcutanée. HAS ; 2015. <http://www.has-sante.fr>

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

bioprothèse est implantée par voie rétrograde transfémorale, sous-clavière, axillaire ou par voie transaortique directe (marquage CE). La dimension 34 mm convient pour un diamètre d'anneau natif compris entre 26 et 30 mm et un périmètre d'anneau aortique compris entre 81,7 et 94,2 mm.

Le traitement du dispositif COREVALVE EVOLUT R par acide alpha-amino oléique est destiné à prévenir la calcification de la valve.

Le système de pose ENVEOR-N associé à la bioprothèse de diamètre 34 mm est compatible avec une gaine d'introduction de 20 F (6,7 mm).

### 03.3. FONCTIONS ASSURÉES

Les bioprothèses aortiques implantées **par voie artérielle transcutanée** ne nécessitent pas de chirurgie avec sternotomie. Elles sont conçues pour être implantées par voie transartérielle puis avancées par l'aorte et la crosse aortique (voie rétrograde) pour placement au niveau de la valve aortique native sténosée ou bioprotétique défaillante.

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

### 03.4. ACTE ASSOCIÉ

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 45, 15/12/2016), l'acte associé à la pose d'une bioprothèse valvulaire par voie artérielle transcutanée est référencé sous le chapitre « Actes thérapeutiques sur les valves cardiaques ».

---

DBLF001	Pose d'une bioprothèse de la valve aortique, par voie artérielle transcutanée
---------	-------------------------------------------------------------------------------

---

## 04 SERVICE ATTENDU

---

### 04.1. INTÉRÊT DU PRODUIT

#### 04.1.1. ANALYSE DES DONNÉES : ÉVALUATION DE L'EFFET THÉRAPEUTIQUE / EFFETS INDÉSIRABLES, RISQUES LIÉS À L'UTILISATION

##### 04.1.1.1. RAPPEL DES AVIS PRÉCÉDEMMENT ÉMIS PAR LA COMMISSION

Dans ses avis du 13/01/2015<sup>6</sup> et du 10/03/2015<sup>7</sup>, la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant, avec une ASA de niveau V par rapport au dispositif COREVALVE EVOLUT AOA 23 mm associé au cathéter d'insertion ACCUTRAK, sur la base des éléments suivants :

- l'étude de Wahab MA *et al.* comparative, multicentrique, randomisée, en ouvert réalisée chez 241 patients ayant une sténose aortique symptomatique sévère et à

---

<sup>6</sup> Avis de la Commission du 13/01/2015 relatif à COREVALVE EVOLUT R, valve aortique traitée par acide alpha-amino oléique (AOA) implantée par voie transartérielle avec son cathéter d'insertion ENVEO-R. HAS ; 2015. <http://www.has-sante.fr>

<sup>7</sup> Avis de la Commission du 10/03/2015 complétant l'avis du 13/01/2015 relatif à COREVALVE EVOLUT R, valve aortique traitée par acide alpha-amino oléique (AOA) implantée par voie transartérielle avec son cathéter d'insertion ENVEO-R. HAS ; 2015. <http://www.has-sante.fr>

haut risque chirurgical (121 patients dans le groupe SAPIEN XT vs 120 patients dans le groupe COREVALVE).

- L'étude ADVANCE publiée par Linke *et al.*, observationnelle, prospective, multicentrique (44 centres dans 12 pays) réalisée chez 1015 patients avec sténose aortique sévère contre-indiqués à la chirurgie ou considérés à haut risque chirurgical.

Aucune donnée spécifique au système COREVALVE EVOLUT R traité par AOA (valve aortique associée à son cathéter de pose ENVEO-R) n'était disponible. La Commission n'avait pas remis en cause l'extrapolation des données ayant conduit à l'inscription et à la modification des conditions d'inscription de COREVALVE EVOLUT AOA en faveur de COREVALVE EVOLUT R.

La dernière évaluation de cette bioprothèse date du 22/09/2015<sup>8</sup>, la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant, avec les niveaux d'ASA suivants :

- ASA I par rapport au traitement médical pour les patients contre-indiqués à la chirurgie ;
- ASA IV par rapport à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique pour les patients considérés à haut risque.

Ces niveaux d'ASA ont été octroyés sur la base des éléments non spécifiques suivants :

- l'étude US COREVALVE Extrême Risque (patients contre-indiqués à la chirurgie), prospective multicentrique portant sur 489 patients implantés par voie iliofémorale, ainsi que le volet « continued access protocol » portant sur 1657 patients ;
- l'étude US COREVALVE Haut Risque (patients à haut risque chirurgical), de non infériorité, randomisée, multicentrique, ouverte, comparative portant sur 795 patients randomisés (394 dans le groupe COREVALVE et 401 dans le groupe chirurgie), ainsi que le volet « continued access protocol » portant sur 1042 patients.

Ont également été analysées les données :

- du registre national France 2 portant sur 4143 patients, dont 1413 patients implantés avec les systèmes COREVALVE ;
- de l'étude observationnelle ADVANCE publiée par Linke *et al.* prospective, multicentrique portant sur 1015 patients avec sténose aortique sévère contre-indiqués à la chirurgie ou considérés à haut risque chirurgical.

#### **04.1.1.2. NOUVELLES DONNÉES SPÉCIFIQUES**

Trois études spécifiques ont été fournies :

- MEDTRONIC COREVALVE EVOLUT R CE MARK CLINICAL STUDY (first-in-man, [NCT01876420](#)). Le protocole, le plan d'analyse statistique et la publication des résultats à court terme (Manoharan *et al.*<sup>9</sup>) sont fournis.
- MEDTRONIC COREVALVE EVOLUT R US CLINICAL STUDY ([NCT02207569](#)). Le protocole, le plan d'analyse statistique et la publication des résultats à court terme (Popma *et al.*<sup>10</sup>) sont fournis.
- MEDTRONIC COREVALVE EVOLUT R US CLINICAL STUDY (EVOLUT 34R addendum, [NCT02746809](#)). Le protocole, le plan d'analyse statistique et le rapport d'étude intermédiaire sont fournis.

<sup>8</sup> Avis de la Commission du 22/09/2015 relatif à COREVALVE EVOLUT R, valve aortique traitée par acide alpha-amino oléique (AOA) implantée par voie transartérielle avec son cathéter d'insertion ENVEO-R. HAS ; 2015. <http://www.has-sante.fr>

<sup>9</sup> Manoharan G, Walton AS, Brecker SJ, Pasupa i S, Blackman DJ Qiao H, et al. Treatment of symptomatic severe aortic stenosis with a novel resheathable supra-annular self-expanding transcatheter aortic valve system. JACC Cardiovasc Interv. 2015;8(10):1359-67.

<sup>10</sup> Popma JJ, Reardon MJ, Khabbaz K, Harrison JK, Huges GC, Kodali S, et al. Early clinical outcomes after transcatheter aortic valve replacement using a novel self-expanding bioprosthesis in patients with severe aortic stenosis who are suboptimal for surgery: results of the Evolut R U.S. study. JACC Cardiovasc Interv. 2017;10(3):268-75.



### MEDTRONIC COREVALVE EVOLUT R CE MARK CLINICAL STUDY (Manoharan *et al.*<sup>9</sup>)

Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique avec contrôle historique<sup>11</sup> spécifique à la bioprothèse valvulaire aortique COREVALVE EVOLUT R de diamètre 26 et 29 mm. Les objectifs de l'étude étaient de suivre l'efficacité et la sécurité du dispositif COREVALVE EVOLUT R chez des patients avec une sténose aortique symptomatique sévère ayant un haut risque chirurgical ou une contre-indication à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique (STS  $\geq 8$  ou décision multidisciplinaire). Le suivi des patients était prévu à la suite de la réalisation de la procédure, à la sortie de l'hôpital, à 30 jours, 6 mois, 1 an et 2 ans. Aucun calcul du nombre de sujets nécessaire n'a été réalisé. Il était prévu d'inclure un maximum de 60 patients. Les critères de jugement étaient les suivants :

- sécurité :
  - décès toutes causes à J30 (objectif de performance  $\leq 10\%$ ) ;
  - accident vasculaire cérébral (invalidant ou non) J30 (objectif de performance  $\leq 5\%$ ) ;
  - critère de sécurité composite selon la définition du VARC-2 ;
- efficacité :
  - succès du dispositif selon la définition du VARC-2 (objectif de performance  $> 85\%$ ) ;
  - taux de rengainage ou de recapture (avec succès) ;
  - pourcentage de patients avec une régurgitation aortique de grade modéré, au maximum (objectif de performance  $> 80\%$ ) ;
  - performances hémodynamiques.

Au total, 60 patients âgés de 82,8 ans  $\pm$  6,1 en moyenne ont été inclus. La majorité des patients était des femmes (40/60, 66,7%). Les patients avaient un score STS de 7,0  $\pm$  3,7, un Euroscore logistique de 20,5  $\pm$  12,5 et une classe NYHA  $\geq$  III-IV pour 41/60 d'entre eux (68,3%). Dix-neuf (31,7%) ont bénéficié de la pose d'une prothèse COREVALVE EVOLUT R de 26 mm et 41 (68,3%) d'une prothèse de diamètre 29mm. La principale voie d'abord utilisée était la voie iliofémorale (59/60, 98,3%). La voie trans-aortique directe a été utilisée chez 1 patient (1,7%). Un rengainage ou une recapture de valve a été réalisé avec succès pour 15 patients.

Les résultats de sécurité à J30 sont exposés dans le tableau suivant :

Décès toutes causes	0/60 (0%)
Tout AVC	0/60 (0%)
Hémorragie engageant le pronostic vital ou invalidante	3/60 (5%)
Insuffisance rénale aiguë (stade 2 ou 3)	1/60 (1,7%)
Obstruction coronaire	0/60 (0%)
Rupture / dissection de l'anneau	0/60 (0%)
Perforation du ventricule gauche	0/60 (0%)
Complication vasculaire majeure	5/60 (8,3%)
Dysfonction valvulaire nécessitant une nouvelle intervention	0/60 (0%)
<b>Critère composite de sécurité VARC-2</b>	<b>8/60 (13,8%)</b>
Nouveau stimulateur cardiaque	7/60 (11,7%)

Les résultats d'efficacité sont rapportés dans le tableau suivant :

<b>Succès du dispositif selon le VARC-2</b>	<b>44/56 (78,6%)</b>
Absence de mortalité procédurale	60/60 (100%)
Une valve implantée en position anatomique	59/60 (98,3%)
Absence de mismatch patient-prothèse	46/55 (83,6%)
Gradient moyen $< 20$ mmHg ou vélocité du pic $< 3$ m/s	59/60 (98,3%)
Absence de régurgitation prothétique importante à sévère	56/60 (93,3%)

<sup>11</sup> Revue de la littérature jusqu'à avril 2013.

A J30, 32,8% (n NR<sup>12</sup>) des patients n'avaient pas de fuite paravalvulaire ou une fuite paravalvulaire légère, 63,8% (n NR) une fuite paravalvulaire modérée et 3,4% (n NR) une fuite paravalvulaire importante.

*Il s'agit d'une étude « first in man », en cours de réalisation, à simple bras spécifique à la version COREVALVE EVOLUT R et financée par MEDTRONIC. Aucun calcul du nombre de sujets nécessaire n'a été réalisé. Il était prévu de faire des comparaisons par rapport à un contrôle historique pour plusieurs critères de jugement ; elles n'ont pas été retrouvées dans la publication fournie. Par ailleurs, la méthode de la revue de la littérature ayant permis l'établissement des seuils pour les comparaisons historiques n'est pas retrouvée dans le protocole de l'étude. Le taux de succès (78,6%) apparaît plus faible que l'objectif de performance établi dans le protocole (85%). Au total, cette étude à court terme portant sur un faible nombre de patients a une valeur exploratoire.*

#### MEDTRONIC COREVALVE EVOLUT R US CLINICAL STUDY (Popma et al.<sup>10</sup>)

Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique avec contrôle historique<sup>13</sup> spécifique à la bioprothèse valvulaire aortique COREVALVE EVOLUT R de diamètre 23, 26 et 29 mm. Les objectifs de l'étude étaient de suivre l'efficacité et la sécurité du dispositif COREVALVE EVOLUT R chez des patients avec une sténose aortique symptomatique sévère ayant un haut risque chirurgical ou une contre-indication à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique (STS  $\geq$  8 ou décision multidisciplinaire). Le suivi des patients était prévu à la suite de la réalisation de la procédure, à la sortie de l'hôpital, à 30 jours, 6 mois, 1 an puis annuellement jusqu'à 5 ans. Aucun calcul du nombre de sujets nécessaire n'a été réalisé. Il était prévu d'inclure un minimum de 150 patients sans aller au-delà de 250 patients. Les critères de jugement étaient les suivants :

- sécurité :
  - décès toutes causes à J30 (objectif de performance  $\leq$  10%) ;
  - accident vasculaire cérébral invalidant à J30 (objectif de performance  $\leq$  5%) ;
  - critère de sécurité composite selon la définition du VARC-2 ;
  - taux d'implantation de stimulateur cardiaque à J30 ;
- efficacité :
  - succès du dispositif selon la définition du VARC-2 (objectif de performance  $\geq$  70%) ;
  - taux de rengainage ou de recapture (avec succès) ;
  - pourcentage de patients avec une régurgitation aortique de grade modéré, au maximum (objectif de performance  $\geq$  80%) ;
  - performances hémodynamiques.

Entre septembre 2014 et juillet 2015, 241 patients âgés de 83,3 ans  $\pm$  7,2 en moyenne ont été inclus. La majorité des patients était des femmes (68,5%, 165/241). Les patients avaient un score STS de 7,4  $\pm$  3,4 et une classe NYHA  $\geq$  III-IV pour 83% d'entre eux (200/241). La procédure a été réalisée pour 241 patients et 237 ont bénéficié de la pose effective d'une prothèse COREVALVE EVOLUT R. Les diamètres suivants ont été choisis : 23 mm (1,3%, 3/237), 26 mm (35%, 83/237) et 29 mm (63,7%, 151/237). La principale voie d'abord utilisée était la voie iliofémorale (89,5%, 214/239) suivie de la voie sous-clavière (6,7%, 16/239) et de la voie trans-aortique directe (3,8%, 9/239). Un rengainage ou une recapture de valve a été réalisé avec succès pour 22,6% des patients (54/239) avec un taux de succès de cette procédure de 96,9% (63/65). Trois patients ont nécessité une procédure valve-in-valve (2 mauvais positionnements, 1 expansion incomplète). Un patient a eu une compression coronaire résolue par l'implantation d'un stent.

Les résultats de sécurité à J30 sont exposés dans le tableau suivant\* :

<sup>12</sup> NR : non renseigné.

<sup>13</sup> Etude COREVALVE IDE et revue de la littérature jusqu'à avril 2013.

Décès toutes causes	2,5%(6/241)
AVC ou AIT	5,9% (14/241)
Tout AVC	5% (12/241)
AVC invalidant	3,3% (8/241)
AVC non invalidant	1,7% (4/241)
AIT	0,8% (2/241)
Complications vasculaires au site d'accès	14,5% (35/241)
Majeures	7,5% (18/241)
Mineures	7,9% (19/241)
Complications hémorragiques	14,5% (35/241)
Engageant le pronostic vital ou invalidant	7,1% (17/241)
Majeures	5% (12/241)
Mineures	2,9% (7/241)
Insuffisance rénale aiguë	7,5% (18/241)
Stade 1	6,3% (15/241)
Stade 2	0,8% (2/241)
Stade 3	0,4% (1/241)
Nouveau stimulateur cardiaque	16,4% (38/241)
Obstruction coronaire	0,4% (1/241)
Dysfonction valvulaire nécessitant une nouvelle procédure	0% (0/241)

\* pourcentages estimés selon la méthode de Kaplan Meier

Les résultats d'efficacité sont rapportés dans le tableau suivant :

	J0	J30
<b>Succès du dispositif selon le VARC-2</b>		
Absence de mortalité procédurale	-	98,3% (233/237)
Une valve implantée en position anatomique	-	98,7% (234/237)
Absence de mismatch patient-prothèse	-	73,2% (145/198)
Gradient moyen < 20 mmHg ou vitesse du pic < 3m/s	-	99,1% (220/222)
Absence de régurgitation prothétique importante à sévère	-	96,5% (222/230)
<b>Fonctionnalité de la valve aortique</b>		
Gradient aortique moyen, mmHg	48,2 ± 13,0 (237)	7,8 ± 3,1 (223)
Vitesse maximale, m/s	4,4 ± 0,5 (237)	1,9 ± 0,4 (223)
Surface valvulaire aortique, cm <sup>2</sup>	0,6 ± 0,2 (211)	1,9 ± 0,5 (205)
Surface valvulaire aortique indexée, cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>	0,4 ± 0,1 (211)	1,1 ± 0,3 (205)
<b>Fuites aortiques totales</b>		
Aucune	11,9% (28/235)	26,4% (60/227)
Légère	31,9% (75/235)	35,2% (80/227)
Modérée	51,5% (121/235)	32,6% (74/227)
Importante	4,7% (11/235)	5,7% (13/227)
Sévère	0	0
<b>Fuites paravalvulaires</b>		
Aucune	-	28,2% (64/227)
Légère	-	34,4% (78/227)
Modérée	-	32,2% (73/227)
Importante	-	5,3% (12/227)
Sévère	-	0

*Il s'agit d'une étude en cours de réalisation, à simple bras spécifique à la version COREVALVE EVOLUT R et financée par MEDTRONIC. Aucun calcul du nombre de sujets nécessaire n'a été réalisé. Il était prévu de faire des comparaisons par rapport à un contrôle historique pour plusieurs critères de jugement ; elles n'ont pas été retrouvées dans la publication fournie. Les intervalles de confiance à 95% ne sont pas fournis et les résultats retrouvés dans la publication ne sont pas strictement superposables aux critères de jugement retrouvés dans le protocole de l'étude. Par ailleurs, la méthode de la revue de la littérature ayant permis l'établissement des seuils pour les comparaisons historiques n'est pas retrouvée dans le protocole de l'étude. Il est cependant à noter qu'entre cette étude et l'étude CE MARK, l'objectif de performance portant sur le critère « succès du dispositif (VARC-2) » a été diminué ( $\geq 70\%$  versus  $> 85\%$  dans l'étude CE MARK). Au total, cette étude à court terme a une valeur exploratoire.*

### MEDTRONIC COREVALVE EVOLUT R US CLINICAL STUDY (EVOLUT 34R addendum)

Cette étude est une extension de l'étude MEDTRONIC COREVALVE EVOLUT R US CLINICAL STUDY pour évaluer la bioprothèse COREVALVE EVOLUT R de diamètre 34 mm. Les objectifs et critères de jugement étaient les mêmes que ceux précédemment évoqués. Il était prévu d'inclure jusqu'à [REDACTED].

Entre juin et août 2016, [REDACTED] âgés de [REDACTED] en moyenne ont été inclus. Les patients étaient [REDACTED]. Les patients avaient un score STS de [REDACTED] et une classe NYHA  $\geq$  III-IV pour [REDACTED] d'entre eux ([REDACTED]). La voie d'abord utilisée était la voie [REDACTED]. Un rengainage ou une recapture de valve a été réalisé avec succès pour [REDACTED] patients ([REDACTED]) avec un taux de succès de cette procédure de [REDACTED] ([REDACTED]).

Les résultats de sécurité à [REDACTED] sont exposés dans le tableau suivant\* :

<b>Critère composite de sécurité VARC-2</b>	[REDACTED]
Décès toutes causes	[REDACTED]
Tout AVC	[REDACTED]
Hémorragie engageant le pronostic vital ou invalidante	[REDACTED]
Insuffisance rénale de grade 2 ou 3	[REDACTED]
Obstruction coronaire	[REDACTED]
Complication vasculaire majeure	[REDACTED]
Dysfonction valvulaire nécessitant une nouvelle procédure	[REDACTED]
<b>Autres critères</b>	
AVC ou AIT	[REDACTED]
Tout AVC	[REDACTED]
AVC invalidant	[REDACTED]
AVC non invalidant	[REDACTED]
AIT	[REDACTED]
Complications vasculaires au site d'accès	[REDACTED]
Majeures	[REDACTED]
Mineures	[REDACTED]
Complications hémorragiques	[REDACTED]
Engageant le pronostic vital ou invalidant	[REDACTED]
Majeures	[REDACTED]
Mineures	[REDACTED]
Insuffisance rénale aiguë	[REDACTED]
Stade 1	[REDACTED]
Stade 2	[REDACTED]
Stade 3	[REDACTED]
Nouveau stimulateur cardiaque	[REDACTED]
Obstruction coronaire	[REDACTED]

\* pourcentages estimés selon la méthode de Kaplan Meier

Les résultats d'efficacité sont rapportés dans le tableau suivant :

	J0	J30
<b>Succès du dispositif selon le VARC-2</b>		
Absence de mortalité procédurale		
Une valve implantée en position anatomique		
Absence de mismatch patient-prothèse		
Gradient moyen < 20 mmHg ou vitesse du pic < 3m/s		
Absence de régurgitation prothétique importante à sévère		
<b>Fonctionnalité de la valve aortique</b>		
Gradient aortique moyen, mmHg		
Vitesse maximale, m/s		
Surface valvulaire aortique, cm <sup>2</sup>		
Surface valvulaire aortique indexée, cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>		
<b>Fuites aortiques totales</b>		
Aucune		
Légère		
Modérée		
Importante		
Sévère		
<b>Fuites paravalvulaires</b>		
Aucune		
Légère		
Modérée		
Importante		
Sévère		

*Il s'agit d'une étude spécifique à la valve faisant l'objet de la demande. Les commentaires méthodologiques sont les mêmes que la précédente étude. A noter que le score STS des patients inclus est bas (■■■■), que les données hémodynamiques sont grevées de nombreuses données manquantes (■■■■) et que le critère de sécurité VARC-2 ne répond pas à la définition originale (mortalité toutes causes, tout AVC (invalidant ou non), hémorragie engageant le pronostic vital, insuffisance rénale aiguë de stade 2 ou 3, obstruction coronaire nécessitant une intervention, complication vasculaire majeure, dysfonction valvulaire nécessitant une intervention).*

#### 04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES

Sur la période du 1<sup>er</sup> janvier 2015 au 18 janvier 2017, ■■■■ systèmes COREVALVE ont été vendus en Europe. Sur cette même période, 55 événements ont été rapportés. La nature de ces événements est rapportée en suivant :

- 10 détachements de composants ;
- 9 décès ;
- 6 migrations de valve ;
- 4 dissections artérielles
- 4 difficultés de déploiement de la valve ;
- 3 cas de corps étranger ;
- 2 dysfonctionnements structurels de la valve ;
- 2 fuites paravalvulaires légères ;
- 2 fuites paravalvulaires sévères ;
- 2 plis sur cathéter ;
- 1 difficulté de navigation dans le système artériel ;
- 1 difficulté de positionnement ;
- 1 incapacité de déploiement de la valve ;
- 1 régurgitation aortique modérée ;
- 1 fuite paravalvulaire modérée ;
- 1 perforation ;
- 1 occlusion de vaisseau coronaire ;
- 1 endocardite ;
- 1 cas d'hypotension ;

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

- 1 accident vasculaire cérébral ;
- 1 interaction de la valve mitrale.

#### **04.1.1.4. DONNÉES MANQUANTES**

Des données spécifiques sur la survie des patients à long terme et la durabilité de la valve faisant l'objet de la demande restent manquantes.

*Au total, par rapport à la précédente évaluation, 3 nouvelles études spécifiques à simple bras avec un suivi à court terme ont été fournies. L'une d'entre elle est spécifique à la référence faisant l'objet de la demande.*

#### **04.1.2. PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE**

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

Les prothèses mécaniques sont très résistantes mais nécessitent un traitement anticoagulant à vie<sup>14,15,16</sup>. Les bioprothèses valvulaires sont bien tolérées et ne favorisent pas la formation de thrombus mais leur longévité est inférieure à celle des prothèses mécaniques<sup>16</sup>. Les bioprothèses sont implantées préférentiellement chez les sujets de plus de 65 ans et ceux chez qui un traitement anticoagulant est contre-indiqué<sup>14,15,16</sup>.

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 transartérielle d'une bioprothèse, 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'INTÉRÊT DU PRODUIT**

**La Commission estime que la valve COREVALVE EVOLUT R a un intérêt dans la prise en charge des sténoses aortiques sévères symptomatiques chez les patients à haut risque chirurgical ou ayant une contre-indication à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique.**

<sup>14</sup> 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.

<sup>15</sup> 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.

<sup>16</sup> 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.

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

## 04.2. INTÉRÊT DE SANTE PUBLIQUE

### 04.2.1. GRAVITÉ DE LA PATHOLOGIE

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

L'insuffisance aortique se manifeste par une régurgitation du sang dans le cœur gauche. La surcharge hémodynamique qui en résulte se traduit par une insuffisance cardiaque et un angor. En l'absence d'un traitement chirurgical adapté, une insuffisance aortique symptomatique se traduit par une mortalité de 10 à 20 % par an<sup>17</sup>.

*L'absence de traitement adapté :*

- *des sténoses sévères natives*
- *ou des sténoses ou insuffisances de bioprothèses valvulaires aortiques chirurgicales préalablement implantées*

*engage le pronostic vital des patients ayant une contre-indication au remplacement valvulaire aortique conventionnel.*

### 04.2.2. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Le profil étiologique de la sténose valvulaire aortique s'est modifié au cours des dernières années. Les atteintes dégénératives sont actuellement les plus fréquentes alors que l'origine rhumatismale est en déclin. Le diagnostic de cette pathologie a souvent lieu au cours de la sixième décennie. 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 associées<sup>18</sup>.

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 ans<sup>19</sup>.

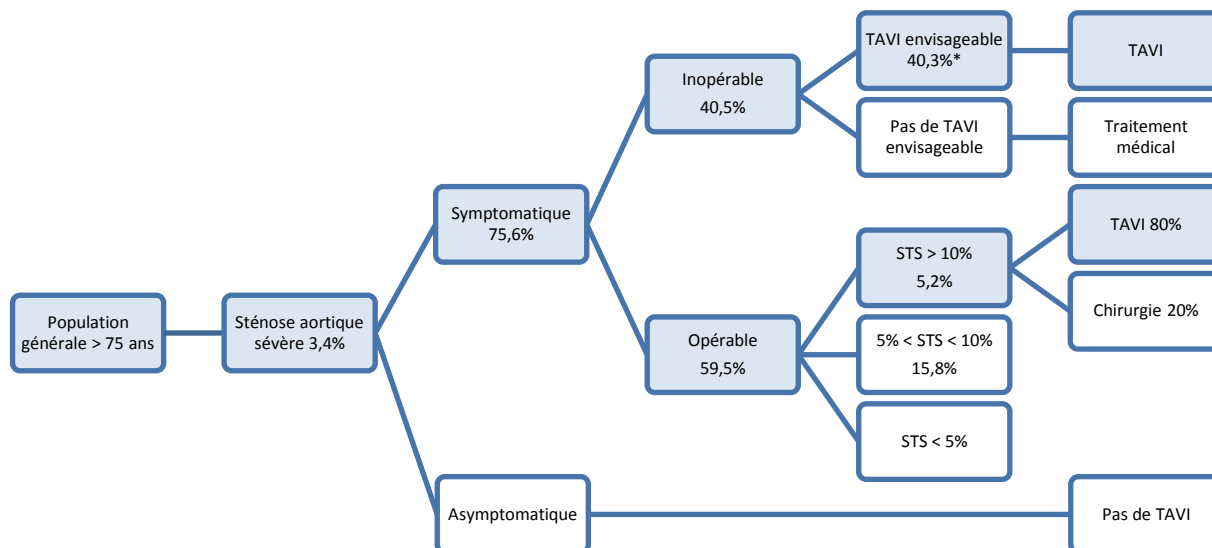
Une étude récente sur la prévalence de la sténose aortique a permis l'élaboration d'un modèle permettant d'évaluer le nombre de patients potentiellement éligibles au

<sup>17</sup> 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.

<sup>18</sup> 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.

<sup>19</sup> 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.

remplacement valvulaire aortique par voie transcutanée<sup>20</sup>. 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% IC<sub>95%</sub> [33,8%-46,7%] études européennes  
28,7% IC<sub>95%</sub> [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 (Euroscore logistique  $\geq 20$  et/ou score STS  $\geq 10$ ).

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 an<sup>21</sup>. 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 transartérielle<sup>22</sup>.

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 de taux de décès à 1 an de suivi<sup>23</sup>. 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

<sup>20</sup> 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.

<sup>21</sup> 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.

<sup>22</sup> 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.

<sup>23</sup> 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.

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



complications vasculaires majeures est toutefois retrouvé significativement plus important à 5 ans dans le groupe traité par valve aortique, et les régurgitations aortiques modérées à sévères sont associées à une mortalité augmentée dans ce même groupe<sup>24</sup>. La seconde étude disponible met en évidence la supériorité de la technique transcutanée par rapport à la chirurgie conventionnelle sur le même critère<sup>25</sup>. 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-indiqué<sup>17</sup>. 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'INTÉRÊT DE SANTÉ PUBLIQUE**

**En conséquence, en l'état actuel des connaissances, la valve aortique implantée par voie artérielle transcutanée COREVALVE EVOLUT R a un intérêt de santé publique dans les indications retenues.**

**En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation 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 :**

- **Patient avec sténose aortique sévère symptomatique (surface valvulaire aortique indexée  $< 0,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ), et/ou insuffisance aortique par dégénérescence de la valve aortique bioprothétique chirurgicale, contre-indiqué à la chirurgie.**

***La contre-indication est caractérisée par un Euroscore logistique  $\geq 20\%$  ou un score STS  $\geq 10\%$ .***

- **Patient avec sténose aortique sévère symptomatique (surface valvulaire aortique indexée  $< 0,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ) à haut risque chirurgical**

***Le haut risque chirurgical est caractérisé par un score STS compris entre 8 et 10% et un risque de mortalité ou morbidité irréversible opératoire (jusqu'à 30 jours post-opératoires)  $> 15\%$ .***

**Il est rappelé la nécessité du respect de toutes les contre-indications figurant au marquage CE 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 artérielle transcutanée et 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).**

<sup>24</sup> 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

<sup>25</sup> Adams D, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. N Engl J Med. 2014;370(19):1790-8.

## 05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

---

### 05.1. SPÉCIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

### 05.2. MODALITÉS 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 :

- 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.

- Voie Sous-clavière

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 chirurgien cardio-vasculaire et thoracique ou un chirurgien vasculaire et en plus doivent être disponibles un cardiologue échographiste et un cardiologue interventionnel.

- Voie Aortique directe

L'acte concernant la pose d'une bioprothèse valvulaire par voie aortique directe nécessite une mini-sternotomie.

***Cet acte n'est pas référencé à la CCAM et en l'état actuel des connaissances, cette voie d'abord ne peut être recommandée.***

**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 préopératoire 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** AMÉLIORATION DU SERVICE ATTENDU

---

### **06.1.** COMPARATEURS RETENUS

La bioprothèse COREVALVE EVOLUT R 34 mm est un complément de gamme des bioprothèses inscrites sur la LPPR COREVALVE EVOLUT R de diamètres 23, 26 et 29 mm.

### **06.2.** NIVEAUX D'ASA

**La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) par rapport aux bioprothèses valvulaires COREVALVE EVOLUT R de diamètres 23, 26 et 29 mm.**

## **07** CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DURÉE D'INSCRIPTION

---

### **07.1.** CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Le renouvellement d'inscription sera conditionné notamment à :

- La transmission des données à long terme du registre FRANCE 2.
- La transmission des résultats des différentes cohortes de l'étude US COREVALVE, y compris les volets « continued access protocol ».

La Commission prendra connaissance des données du registre France TAVI.

### **07.2.** DURÉE D'INSCRIPTION PROPOSÉE

Jusqu'au 15 août 2018, date de fin d'inscription de la gamme COREVALVE EVOLUT R (23, 26 et 29 mm).

## **08** POPULATION CIBLE

---

Au 1<sup>er</sup> 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 Cardiologie<sup>18</sup> 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*<sup>14</sup>, 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.*<sup>20</sup> 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%.

Au vu du registre national FRANCE 2, la fréquence de réalisation de la procédure dite « valve-in-valve » est de 1,7% de tous les patients ayant un remplacement valvulaire aortique par voie transcathéter. Ainsi, parmi les 6 393 patients éligibles à la technique, **108 patients** ont une bioprothèse valvulaire aortique chirurgicale dégénérescente (population rejointe). Aucune donnée ne permet d'approcher plus précisément la population cible de cette indication.

Les données du PMSI permettent d'apprécier la population rejointe qui est de l'ordre de 7 100 patients en 2015 :

Code	Libellé	Nombre d'actes
DBLF001	Pose d'une bioprothèse de la valve aortique par voie artérielle transcutanée	6619
DBLA004	Pose d'une bioprothèse de la valve aortique par abord de l'apex du cœur par thoracotomie sans CEC	478
	<b>TOTAL</b>	<b>7097</b>

Concernant les interventions chirurgicales, selon les données du PMSI, il y a eu de l'ordre de 9 650 interventions en 2015.

Code	Libellé	Nombre d'actes		
		2013	2014	2015
DBKA001	Remplacement de la valve aortique par homogreffe, par thoracotomie avec CEC	24	16	9
DBKA003	Remplacement de la valve aortique par bioprothèse sans armature, par thoracotomie avec CEC	231	173	136
DBKA006	Remplacement de la valve aortique par prothèse mécanique ou bioprothèse avec armature, par thoracotomie avec CEC	8693	8341	7678
DBKA011	Remplacement de la valve aortique par prothèse en position non anatomique, par thoracotomie avec CEC	1398	1536	1806
	<b>TOTAL</b>	<b>10346</b>	<b>10066</b>	<b>9629</b>

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

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