



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION D'EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS

AVIS DE LA COMMISSION

12 décembre 2007

CONCLUSIONS

Nom :	EDWARDS SAPIEN 9000TFX , valve aortique péricardique bovine à implantation transfémorale.																				
Modèles et références retenus :	Ceux proposés page 4																				
Fabricant :	EDWARDS LIFESCIENCES LLC																				
Demandeur :	EDWARDS LIFESCIENCES SAS																				
Données disponibles :	<p>Trois études, REVIVE II, REVIVAL 2 et CANADA SPECIAL ACCESS ont été retenues sur les 7 fournies : Ces études, prospectives multicentriques non comparatives donnent des résultats sur un total de 105 patients suivis à 6 mois. Un nombre limité de patients a bénéficié d'un suivi au delà de 6 mois :</p> <table><tr><th colspan="4">Nombre de patients implantés et suivis à 6 mois</th></tr><tr><th></th><th>Tentatives d'implantation</th><th>Implantés</th><th>A 6 mois</th></tr><tr><td>REVIVE II</td><td>74</td><td>64</td><td>15</td></tr><tr><td>REVIVAL 2</td><td>55</td><td>48</td><td>40</td></tr><tr><td>Canada Special Access</td><td>50</td><td>43</td><td>50</td></tr></table> <p>L'Euroscore des patients est évalué entre 28 et 34%. A 6 mois, le taux de survie est compris entre 71 et 84% et la fonction NYHA est améliorée. La surface aortique valvulaire efficace passe de environ 0,6 cm² avant implantation à environ 1,6 cm² après 6 mois de suivi ; le gradient trans-valvulaire est amélioré : passage de 46 mm Hg en moyenne avant implantation à 10 et 11 mm Hg 6 mois après l'implantation.</p>	Nombre de patients implantés et suivis à 6 mois					Tentatives d'implantation	Implantés	A 6 mois	REVIVE II	74	64	15	REVIVAL 2	55	48	40	Canada Special Access	50	43	50
Nombre de patients implantés et suivis à 6 mois																					
	Tentatives d'implantation	Implantés	A 6 mois																		
REVIVE II	74	64	15																		
REVIVAL 2	55	48	40																		
Canada Special Access	50	43	50																		
Service Attendu (SA) :	<p>Suffisant, en raison de :</p> <p>l'intérêt thérapeutique des bioprothèses aortiques à implantation transfémorale pour le traitement des pathologies valvulaires aortiques,</p> <p>l'intérêt de santé publique attendu compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité des pathologies valvulaires aortiques.</p>																				
Indications :	<p>L'implantation d'une valve par voie trans-fémorale est indiquée chez les patients symptomatiques avec sténose aortique sévère calcifiée, sélectionnés suite à une décision collégiale faisant intervenir 4 médecins responsables (cardiologue non interventionnel, cardiologue interventionnel, chirurgiens cardiaque et anesthésiste).</p> <p>Deux sous populations sont distinguées :</p> <ul style="list-style-type: none">- les patients contre-indiqués à la chirurgie conventionnelle,- les patients à haut risque chirurgical, <p>avec :</p> <ul style="list-style-type: none">- existence d'une sténose aortique sénile dégénérative avec un gradient moyen >40 mm Hg et/ou une vélocité >4 m/sec et/ou une surface valvulaire aortique <1 cm² ;- présence de symptômes liés au rétrécissement aortique, démontrés par une classe fonctionnelle NYHA >2, ou 1 ou 2 si dysfonction ventriculaire (FEVG < 40%) ;- un EUROSCORE LOGISTIC ≥ 20 % et/ou STS Risk Calculator > 10. <p>Dans le cas où ces valeurs sont inférieures, la confirmation de comorbidités non prises en compte par ces indices devra être produite l'équipe collégiale :</p> <ul style="list-style-type: none">- toute condition empêchant les canulations pour la circulation extracorporelle, le clampage aortique, ou l'accès chirurgical du médiastin,- une aorte ascendante calcifiée non abordable pour la chirurgie ou une aorte porcelaine,- des antécédents d'irradiation ou de brûlures médiastinale, etc. contre-indiquant la																				

	<p>sternotomie,</p> <ul style="list-style-type: none"> - une déformation thoracique ou médiastinale contre-indiquant la sternotomie, - Certains patients avec antécédents de pontage coronaire, ou présentant de multiples comorbidités non prises en compte.
<p>Eléments conditionnant le SA :</p> <p>Spécifications techniques :</p> <p>Modalités de prescription et d'utilisation :</p>	<p>Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant</p> <p>Centres implantateurs :</p> <p>Les pré-requis indispensables à l'implantation de valves aortiques par voie trans-fémorale ont été définis :</p> <ul style="list-style-type: none"> - centre médico-chirurgical regroupant sur le même site et dans le même bâtiment, les plateaux techniques de cardiologie interventionnelle et de chirurgie cardiaque dans le cas où conversion en urgence est nécessaire ; - salle de cathétérisme conforme à un bloc opératoire en terme d'asepsie ; - nécessité d'une définition optimale d'images radiographiques pour la réalisation des procédures de cathétérisme et de contrôle radiologique ; - possibilité de réalisation d'une circulation extra-corporelle ; - 4 médecins responsables au niveau du centre (1 cardiologue non interventionnel, 1 cardiologue interventionnel, 1 chirurgien cardiaque et 1 anesthésiste) ayant pour mission la sélection des patients selon les critères prédéfinis et le choix de la technique d'implantation (voie trans-fémorale ou trans-apicale) ; - pendant une procédure d'implantation par voie trans-fémorale, présence de 2 cardiologues interventionnels, d'un chirurgien cardiaque et d'un anesthésiste et disponibilité d'un cardiologue échographiste ; - accord médico-chirurgical du centre sur sa participation à l'étude observationnelle post-inscription. <p>Formation nécessaire :</p> <p>La réalisation de la procédure nécessite :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'appartenance à un centre pratiquant plus de 200 remplacements valvulaires aortiques par an ; - l'expérience de la valvuloplastie aortique par ballonnet (le médecin ayant une expérience d'au moins 50 de ces actes) et/ou une expérience des techniques de valvuloplastie mitrale ou de mise en place des endoprothèses aortiques thoraciques couvertes et des ECMO (<i>ExtraCorporeal Membrane Oxygenation</i>) percutanées ; - l'expérience du franchissement du rétrécissement aortique serré ; - des équipes médicales et para-médicales préalablement formées à la technique, avec validation par les experts du domaine en collaboration avec les sociétés savantes. <p>La CEPP souhaite un strict encadrement de l'activité d'implantation valvulaire transcutanée compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des indications : les centres implantateurs doivent avoir un recrutement important, - de la courbe d'apprentissage, - du recueil des données post-inscription nécessaires. <p>Par conséquent, pour optimiser la première phase de mise à disposition de cette valve, la CEPP recommande qu'un centre réalise au moins une implantation par semaine, soit environ 50 implantations par an. Si on estime à 600 le nombre d'implantations qui seront réalisées dans un premier temps, cet objectif devrait être réalisable à moyen terme en limitant l'activité sur 15 centres. Les centres devront répondre aux critères définis précédemment. La sélection parmi les centres volontaires sera effectuée au vu de leur activité de remplacement valvulaire (le choix devant aller vers les centres ayant l'activité de remplacement valvulaire la plus importante), en tenant compte le cas échéant des bassins de population.</p> <p>L'évaluation des centres privilégiera des critères de résultats de la qualité des soins au vu des critères définis pour le suivi post-inscription. L'offre de soins sera également reconsidérée au regard des besoins.</p>

Amélioration du SA :	ASA de niveau I par rapport à l'absence d'alternative dans les indications retenues Compte tenu : <ul style="list-style-type: none"> - du caractère innovant - de l'absence de circulation extra corporelle - de l'absence d'anesthésie générale - du besoin non couvert - de l'indication chez des patients ayant une espérance de vie limitée.
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	3 ans
Conditions du renouvellement :	<p>Lors de l'examen pour le renouvellement d'inscription, une ré-évaluation sera faite au vu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des résultats finaux des études en cours que sont REVIVE II, REVIVAL 2 et CANADA SPECIAL ACCESS, - des résultats disponibles pour l'étude en cours PARTNER Europe (étude multicentrique portant sur 125 patients implantés par voie trans-fémorale ou trans-apicale), - des résultats disponibles pour l'étude comparative PARTNER US (étude multicentrique, randomisée portant sur 600 patients, comprenant 2 bras : un avec implantation trans-fémorale versus chirurgie conventionnelle chez des patients à haut risque chirurgical et un avec implantation trans-fémorale versus traitement médical optimal chez des patients contre-indiqués à la chirurgie conventionnelle), - de la tenue et des résultats de l'étude observationnelle. <p>En effet, il est demandé la mise en place d'une étude observationnelle ayant pour objectif l'évaluation exhaustive de la sécurité et de l'efficacité des valves implantées par voie trans-fémorale. Cette étude devra être menée tout au long de l'inscription du dispositif. Le suivi devra être effectué pour l'ensemble des patients implantés durant la phase d'inscription du dispositif avec moins de 10% de perdus de vue. Les caractéristiques des patients et les indications devront être notées, ainsi que les résultats relatifs aux critères de jugement définis.</p> <p>Le suivi doit être effectué en post-opératoire, à 1 mois, 6 mois, 1 an et tous les ans jusqu'à 5 ans.</p> <p>Les critères de jugement comprendront :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le taux de survie en intention de traiter et sur le nombre de patients implantés ; - le taux d'événements indésirables majeurs (MAE) : décès, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, troubles de la conduction avec en particulier les blocs auriculo-ventriculaires, troubles du rythme, revascularisation, tamponnade, dysfonction valvulaire, détérioration valvulaire, remplacement chirurgical de la valve, endocardite infectieuse, dissection aortique, dissection du vaisseau d'accès, perforation du vaisseau, occlusion du vaisseau, thrombose valvulaire, embolie, événement hémorragique/transfusion en rapport avec la procédure, déficit neurologique ; - le taux de succès d'implantation, le taux de migration de la prothèse ; - le taux de conversion vers la chirurgie lors de la procédure et le recours à la chirurgie au cours du suivi ; - les critères échographiques de succès (gradient trans-valvulaire, régurgitation, surface aortique, fuites aortiques, fraction d'éjection ventriculaire gauche) ; - l'hémodynamique valvulaire, le taux de dysfonctionnements de la valve ; - l'état fonctionnel NYHA ; - la qualité de vie. <p>Les résultats devront être communiqués au moins annuellement à la HAS.</p>
Population cible :	<p>Environ 5 000 patients par an avec rétrécissement aortique sévère calcifié ne sont pas opérés.</p> <p>Seuls 600 de ces patients seraient éligibles au remplacement valvulaire par voie trans-fémorale</p>

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale.

▪ Modèles et références

Diamètre	23 mm	26 mm
Référence	9000TFX23	9000TFX26

Ancillaires :

- Système d'introduction Retroflex (modèles 9100SL23 et 9100SL26)
- Kit dilateurs de l'artère fémorale Retroflex (modèle 9100DKS)
- Cathéter Retroflex (modèle 9100FC)
- Cathéter à ballonnet Retroflex (modèles 9100BC20, 9100BC23 et 9100BC26)

▪ Conditionnement

La BIOPROTHÈSE EDWARDS SAPIEN 9000TFX à usage unique est fournie déployée, stérile et apyrogène dans un récipient plastique scellé contenant du glutaraldéhyde.

▪ Applications

La demande concerne les indications suivantes :

Patients ayant une sténose aortique symptomatique avec une surface valvulaire aortique $< 0,8 \text{ cm}^2$ nécessitant un remplacement de la valve aortique et présentant :

- un risque élevé de mortalité (patients à haut risque chirurgical),
- un risque opératoire trop élevé pour être opérés (patients récusés à la chirurgie avec sternotomie).

L'évaluation du risque opératoire est faite selon une ou les deux échelles de risque suivantes :

- Logistic EuroSCORE >20

et/ou

- STS Score >10

Avec les voies d'abord trans-fémorale et trans-apicale.

Historique du remboursement

Il s'agit d'une première demande d'inscription.

Le présent avis ne concerne que l'abord trans-fémoral.

Aucune valve avec implantation par voie trans-fémorale n'est actuellement inscrite sur la LPPR.

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

▪ Marquage CE

Classe III (DMI), notification par le KEMA (n°0344), Pays Bas, le 31 août 2007.

▪ Description

La bioprothèse aortique EDWARDS SAPIEN 9000 TFX est réalisée à partir de 3 feuillets de péricarde bovin sur une armature métallique recouverte de polyester sur laquelle est fixée le cadre (stent métallique).

Elle est implantée par voie rétrograde trans-fémorale après dilatation au ballonnet et sans retrait de la valve native.

Le système d'introduction Retroflex comporte un Cathéter d'introduction, un système d'introducteur de 22 ou 24Fr, un kit de dilateurs et un cathéter à ballonnet.

▪ Fonctions assurées

Les bioprothèses aortiques implantées par voie trans-fémorale 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. La valve aortique native est alors écrasée par la bioprothèse implantée.

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 est à très haut risque ou ne peut être envisagée.

▪ Acte ou prestation associée

Une évaluation conjointe de l'acte et du dispositif a été effectuée. L'inscription de l'acte à la Classification commune des actes médicaux (CCAM) est en cours.

Service attendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

Une recherche documentaire a été effectuée sur la période 2000 à 2007 afin d'évaluer la technologie du remplacement valvulaire (valve et acte d'implantation). Cette évaluation a fait l'objet d'un rapport de la HAS¹.

Ont été analysés :

- 18 publications, 13 rapports d'étude portant sur les valves de 2 fabricants,
- 2 recommandations concernant la prise en charge des pathologies valvulaires^{2,5},
- 1 rapport nord américain concernant le développement clinique des technologies de valves cardiaques transcutanées³,
- 1 rapport de veille technologique réalisé par l'agence australienne *Australia and New Zealand Horizon Scanning Network (ANZHSN)*⁴.

1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables

1.1.1 Analyse des données pour l'ensemble de la technologie

Les rapports d'étude, plus complets que les publications, ont été pris en compte quand ils existaient. Les publications n'ont été prises en compte qu'en cas d'absence de rapport.

Ces documents rapportent les résultats d'études effectuées sur les valves de 2 fabricants à différents stades de leur évolution (plusieurs générations de valves) et avec différentes voies d'abord dont une abandonnée (voie antérograde trans-septale) et une ne faisant pas l'objet du présent avis (voie trans-apicale).

Les études portant sur la voie trans-fémorale sont au nombre de 8. Cinq d'entre elles ont été retenues. Malgré leurs limites et la nécessité de compléter ces données, elles montrent un intérêt potentiel de cette voie d'abord.

Les deux rapports nord américain et australien concluent à l'intérêt de cette technologie, tout en soulignant le nombre limité de données nécessitant un suivi d'un plus grand nombre de patients et à plus long terme.

¹ HAS rapport « Bioprothèses valvulaires aortiques par voie transcutanée et par voie transapicale » 2007

² Guidelines on the management of valvular heart disease. The task force of the management of heart disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2007 ; 28 : 230-268

³ The clinical development of percutaneous heart valve technology. J Thorac Cardiovasc Surg. 2005 ; 129 : 970-976

⁴ Horizon scanning technology prioritising summary. Percutaneous aortic valve replacement. Australian government. 2007.

1.1.1 Analyse des données spécifiques à la valve EDWARDS SAPIEN 9000TFX

Sept études et deux protocoles portant sur différentes générations de cette valve ont été fournis :

1- Quatre études (I-REVIVE, RECAST et REVIVE I et TRAVERCE) n'ont pas été retenues (études de faisabilité, voie trans-septale abandonnée, voie trans-apicale ...).

2- Les trois études REVIVE II, REVIVAL 2 et CANADA SPECIAL ACCESS ont été retenues :

Ces études, prospectives non comparatives donnent des résultats sur un total de 105 patients suivis à 6 mois (voir annexes). Un nombre limité de patients ont bénéficié d'un suivi au delà de 6 mois.

L'étude REVIVE II, multicentrique, avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et le sécurité de la valve chez des patients à très haut risque chirurgical avec une sténose aortique calcifiée dégénérative symptomatique,

L'étude REVIVAL 2, multicentrique, avait pour objectif d'affiner les critères d'inclusion, la notion de risque chirurgical, la taille de l'échantillon et le programme de formation pour la mise en place d'une étude pivot. Les patients inclus ont une sténose aortique dégénérative critique nécessitant une valvuloplastie et ayant un risque opératoire élevé.

L'étude CANADA SPECIAL ACCESS, monocentrique, incluait également des patients avec une sténose aortique sévère, considérés à très haut risque chirurgical par une équipe de cardiologues et de chirurgiens cardiaques.

Nombre de patients implantés et suivis à 6 mois

	Tentatives d'implantation	Implantés	A 6 mois
REVIVE II	74	64	15
REVIVAL 2	55	48	40
Canada Special Access	50	43	50

Résultats du suivi à 6 mois sur les principaux critères

	REVIVE II	REVIVAL 2	CANADA SPECIAL ACCESS
Logistic Euroscore à l'arrivée (%)	29,8±13,3	33,5±17,0	28
Succès d'implantation (peri-opératoire)	64/70 (91,4%)	48/55 (87,3%)	43/50 (86%)
Taux de survie (%)	71,4**	83,0**	42/50 (84,0%)***
Taux d'absence de MACCE* (%)	62,5**	59,5**	-
Fonction NYHA	améliorée	améliorée	améliorée
Surface aortique valvulaire efficace (cm ²)	1,6±0,3	1,56±0,41	1,6
Gradient trans-valvulaire moyen (mm Hg)	10,3±3,7	10,1±4,6	11±5

*MACCE : Evénements cardiovasculaires majeurs (décès + infarctus du myocarde + thrombose valvulaire + détérioration structurelle de la valve + accidents vasculaires cérébraux + chirurgie cardiaque en urgence)

** Taux calculés avec une analyse de Kaplan Meier permettant de prendre en compte le fait que tous les patients ne sont pas suivis à chaque étape

*** pourcentage calculé sur le nombre de patients suivis à 6 mois

L'Euroscore des patients est évalué entre 28 et 34%. A 6 mois, le taux de survie est compris entre 71 et 84% et la fonction NYHA est améliorée. La surface aortique valvulaire efficace passe de environ 0,6 cm² avant implantation à environ 1,6 cm² après 6 mois de suivi ; le gradient trans-valvulaire est amélioré : passage de 46 mm Hg en moyenne avant implantation à 10 et 11 mm Hg 6 mois après l'implantation.

La Commission a estimé que ces résultats montraient l'intérêt du dispositif. Néanmoins, elle a souligné la nécessité d'un suivi à plus long terme, sur un plus grand nombre de patients avec recueil de données comparatives.

3- Deux protocoles d'étude ont été fournis :

- PARTNER Europe, étude prospective multicentrique non comparative portant sur 125 patients avec abord trans-fémoral ou trans-apical. Les critères de jugement principaux sont la mortalité à 1 et 6 mois et la fonction NYHA à 1 an.

- PARTNER US, étude prospective multicentrique randomisée comparative avec un bras A (350 patients prévus) comparant l'implantation de la bioprothèse SAPIEN par voie trans-fémorale à la chirurgie avec sternotomie pour les patients à haut risque chirurgical et un bras B (250 patients) comparant l'implantation de la bioprothèse par voie trans-fémorale au traitement médical optimal pour les patients contre-indiqués à la chirurgie.

Les inclusions dans ces études sont en cours.

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. Les bioprothèses valvulaires sont bien tolérées et ne favorisent pas la formation de thrombus mais leur longévité est inférieure à celle des prothèses mécaniques^{5,6}.

Les bioprothèses sont implantées préférentiellement chez les sujets de plus de 65 ans et ceux chez qui un traitement anticoagulant est contre-indiqué^{5,6}.

Lorsqu'une intervention chirurgicale conventionnelle ne peut être envisagée à cause d'un risque opératoire trop élevé, il n'existe pas d'alternative ; seul le traitement médical est maintenu.

L'implantation d'une bioprothèse par voie trans-fémorale peut permettre un remplacement valvulaire chez des patients récusés à la chirurgie.

Au vu des données fournies, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au traitement des pathologies valvulaires cardiaques avec la bioprothèse EDWARDS SAPIEN 9000TFX par voie trans-fémorale.

2. Intérêt de santé publique attendu

2.1 Gravité de la pathologie

La sténose aortique est une affection chronique conduisant au développement d'une insuffisance cardiaque et/ou d'une insuffisance coronaire. Lorsque les premiers symptômes de la sténose aortique apparaissent, la survie moyenne est alors inférieure à 2 à 3 ans.

L'insuffisance aortique se manifeste par une régurgitation du sang dans le coeur gauche. La surcharge hémodynamique qui en résulte se traduit par une insuffisance cardiaque et/ou une angine de poitrine. En absence d'un traitement chirurgical adapté, une insuffisance aortique symptomatique se traduit par une mortalité supérieure à 10 %.

2.2 Epidémiologie de la pathologie

Les études épidémiologiques estiment la prévalence d'un rétrécissement aortique à 5 % chez les sujets de plus de 75 ans, 3 % ayant une sténose aortique serrée, la moitié d'entre eux étant asymptomatiques⁷. Compte tenu du déclin de la maladie rhumatismale, la majorité des rétrécissements aortiques se développent sur une valve aortique tricuspide initialement normale, et sont diagnostiqués à partir de la 6^{ème} décennie.

Peu de données épidémiologiques sont disponibles concernant l'insuffisance aortique. Les résultats de l'étude Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease⁸ montrent que le profil étiologique de l'insuffisance aortique s'est modifié ces dernières années dans les pays

⁵ Recommandations de la Société française de cardiologie concernant la prise en charge des valvuloplasties acquises et des dysfonctions de prothèse valvulaire. Arch Mal Cœur Vaisseaux 2005, 98 ; suppl : 5-61

⁶ Guidelines 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. JACC. 2006 ; 48 : 598-675

⁷ Lindroos M. et al. J Am Coll Cardiol 1993 ; 21 : 1220-1225

⁸ Lung B. et al. Eur Heart J. 2003 ; 24 :1231-1243

industrialisés⁹ : les atteintes dystrophiques sont actuellement les plus fréquentes (de l'ordre de 50% des atteintes enregistrées), alors que les insuffisances aortiques rhumatismales deviennent plus rares (15%).

2.3 Impact

Le remplacement valvulaire chirurgical avec sternotomie par une bioprothèse a fait la preuve de son efficacité, avec un risque thromboembolique limité en l'absence de traitement anticoagulant au long cours^{5,6}. Cependant, les tissus biologiques utilisés subissent une dégénérescence faisant intervenir plusieurs facteurs. Certains dépendent de la valve elle-même¹⁰ (architecture de la valve, traitement chimique du tissu biologique...). D'autres facteurs dépendent du malade lui-même : âge et site d'implantation par exemple.

L'implantation d'une valve par voie trans-fémorale est effectuée sans circulation extra-corporelle (CEC).

Lors des pontages aorto-coronaires, la CEC serait responsable d'environ 6%¹¹ d'accidents cérébraux. L'absence d'une CEC pourrait diminuer ces effets délétères, par rapport à la chirurgie conventionnelle.

De plus, la mise en place trans-fémorale de la bioprothèse est effectuée sous anesthésie locale.

Compte tenu du caractère innovant, de l'impact potentiel de l'implantation de valves aortiques par voie trans-fémorale pour certains patients, du caractère moins invasif de la technologie et malgré le caractère limité des données disponibles, la Commission s'est prononcée favorablement sur le bénéfice attendu de la bioprothèse aortique EDWARDS SAPIEN avec voie d'abord trans-fémorale.

Aucune valve avec voie d'abord trans-fémorale n'est actuellement disponible et prise en charge. La valve aortique péricardique EDWARDS SAPIEN 9000TFX avec voie d'abord trans-fémorale répond à un besoin thérapeutique non couvert. Cette valve devrait permettre de pratiquer un remplacement valvulaire aortique chez des patients qui ne pouvaient jusqu'alors bénéficier que d'un traitement médical palliatif.

Dans le traitement des valvulopathies aortiques, la bioprothèse aortique EDWARDS SAPIEN 9000TFX à implantation trans-fémorale présente un intérêt de santé publique, compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité des pathologies concernées.

Au total, la Commission considère que le service attendu de la bioprothèse aortique EDWARDS SAPIEN 9000TFX est suffisant pour son inscription sur la liste des produits et prestations remboursables dans les indications retenues.

Eléments conditionnant le Service Attendu

- Spécifications techniques minimales

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

- Modalités de prescription et d'utilisation

Indications :

En l'état actuel du développement de la technologie, l'implantation d'une valve par voie trans-fémorale est indiquée chez les patients symptomatiques avec sténose aortique sévère calcifiée, sélectionnés suite à une décision collégiale faisant intervenir 4 médecins responsables

⁹ Michel PL. et al. Eur Heart J 1991 ; 12 : 875-882

¹⁰ Butany J. et al. Cardiovasc Pathol 2003 ; 12 : 119-139

¹¹ ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery. 2004.

(cardiologue non interventionnel, cardiologue interventionnel, chirurgiens cardiaque et anesthésiste).

Deux sous populations sont distinguées :

- les patients contre-indiqués à la chirurgie conventionnelle,
- les patients à haut risque chirurgical,

avec :

- existence d'une sténose aortique sénile dégénérative avec un gradient moyen >40 mm Hg et/ou une vitesse >4 m/sec et/ou une surface valvulaire aortique <1 cm² ;
- présence de symptômes liés au rétrécissement aortique, démontrés par une classe fonctionnelle NYHA >2 , ou 1 ou 2 si dysfonction ventriculaire (FEVG $<40\%$) ;
- un EUROSCORE LOGISTIC ≥ 20 % et/ou STS Risk Calculator >10 .

Dans le cas où ces valeurs sont inférieures, la confirmation de comorbidités non prises en compte par ces indices devra être produite l'équipe collégiale :

toute condition empêchant les canulations pour la circulation extracorporelle, le clampage aortique, ou l'accès chirurgical du médiastin,
une aorte ascendante calcifiée non abordable pour la chirurgie ou une aorte porcelaine,
des antécédents d'irradiation ou de brûlures médiastinale, etc. contre-indiquant la sternotomie,
une déformation thoracique ou médiastinale contre-indiquant la sternotomie,
Certains patients avec antécédents de pontage coronaire, ou présentant de multiples comorbidités non prises en compte.

Conditions de réalisation – cahier des charges

Centres implantateurs :

Les pré-requis indispensables à l'implantation de valves aortiques par voie trans-fémorale ont été définis :

- centre médico-chirurgical regroupant sur le même site et dans le même bâtiment, les plateaux techniques de cardiologie interventionnelle et de chirurgie cardiaque dans le cas où conversion en urgence est nécessaire ;
- salle de cathétérisme conforme à un bloc opératoire en terme d'asepsie ;
- nécessité d'une définition optimale d'images radiographiques pour la réalisation des procédures de cathétérisme et de contrôle radiologique ;
- possibilité de réalisation d'une circulation extra-corporelle ;
- 4 médecins responsables au niveau du centre (1 cardiologue non interventionnel, 1 cardiologue interventionnel, 1 chirurgien cardiaque et 1 anesthésiste) ayant pour mission la sélection des patients selon les critères prédéfinis et le choix de la technique d'implantation (voie trans-fémorale ou trans-apicale) ;
- pendant une procédure d'implantation par voie trans-fémorale, présence de 2 cardiologues interventionnels, d'un chirurgien cardiaque et d'un anesthésiste et disponibilité d'un cardiologue échographiste ;
- accord médico-chirurgical du centre sur sa participation à l'étude observationnelle post-inscription.

Formation nécessaire :

La réalisation de la procédure nécessite :

- l'appartenance à un centre pratiquant plus de 200 remplacements valvulaires aortiques par an ;
- l'expérience de la valvuloplastie aortique par ballonnet (le médecin ayant une expérience d'au moins 50 de ces actes) et/ou une expérience des techniques de valvuloplastie mitrale ou de mise en place des endoprothèses aortiques thoraciques couvertes et des ECMO (*ExtraCorporeal Membrane Oxygenation*) percutanées ;
- l'expérience du franchissement du rétrécissement aortique serré ;
- des équipes médicales et para-médicales préalablement formées à la technique, avec validation par les experts du domaine en collaboration avec les sociétés savantes.

La CEPP souhaite un strict encadrement de l'activité d'implantation valvulaire transcutanée compte tenu :

- des indications : les centres planteurs doivent avoir un recrutement important,
- de la courbe d'apprentissage,
- du recueil des données post-inscription nécessaires.

Par conséquent, pour optimiser la première phase de mise à disposition de cette valve, la CEPP recommande qu'un centre réalise au moins une implantation par semaine, soit environ 50 implantations par an. Si on estime à 600 le nombre d'implantations qui seront réalisées dans un premier temps, cet objectif devrait être réalisable à moyen terme en limitant l'activité sur 15 centres. Les centres devront répondre aux critères définis précédemment. La sélection parmi les centres volontaires sera effectuée au vu de leur activité de remplacement valvulaire (le choix devant aller vers les centres ayant l'activité de remplacement valvulaire la plus importante), en tenant compte le cas échéant des bassins de population.

L'évaluation des centres privilégiera des critères de résultats de la qualité des soins au vu des critères définis pour le suivi post-inscription. L'offre de soins sera également reconsidérée au regard des besoins.

Amélioration du Service Attendu

Compte tenu :

- *du caractère innovant,*
- *de l'absence de circulation extra corporelle,*
- *de l'absence d'anesthésie générale,*
- *du besoin non couvert,*
- *de l'indication chez des patients ayant une espérance de vie limitée,*

la Commission s'est prononcée pour une Amélioration du Service attendu majeure (ASA I) de la bioprothèse aortique EDWARDS-SAPIEN 9000TFX implantée par voie trans-fémorale par rapport à l'absence d'alternative, dans les indications retenues.

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Conditions de renouvellement :

Lors de l'examen pour le renouvellement d'inscription, une ré-évaluation sera faite au vu :

- des résultats finaux des études en cours que sont REVIVE II, REVIVAL 2 et CANADA SPECIAL ACCESS,
- des résultats disponibles pour l'étude en cours PARTNER Europe (étude multicentrique portant sur 125 patients implantés par voie trans-fémorale ou trans-apicale),
- des résultats disponibles pour l'étude comparative PARTNER US (étude multicentrique, randomisée portant sur 600 patients, comprenant 2 bras : un avec implantation trans-fémorale versus chirurgie conventionnelle chez des patients à haut risque chirurgical et un avec implantation trans-fémorale versus traitement médical optimal chez des patients contre-indiqués à la chirurgie conventionnelle),
- de la tenue et des résultats de l'étude observationnelle.

En effet, il est demandé la mise en place d'une étude observationnelle ayant pour objectif l'évaluation exhaustive de la sécurité et de l'efficacité des valves implantées par voie trans-fémorale. Cette étude devra être menée tout au long de l'inscription du dispositif.

Le suivi devra être effectué pour l'ensemble des patients implantés durant la phase d'inscription du dispositif avec moins de 10% de perdus de vue. Les caractéristiques des patients et les indications devront être notées, ainsi que les résultats relatifs aux critères de jugement définis.

Le suivi doit être effectué en post-opératoire, à 1 mois, 6 mois, 1 an et tous les ans jusqu'à 5 ans.

Les critères de jugement comprendront :

- le taux de survie en intention de traiter et sur le nombre de patients implantés ;
- le taux d'événements indésirables majeurs (MAE) : décès, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, troubles de la conduction avec en particulier les blocs auriculo-ventriculaires, troubles du rythme, revascularisation, tamponnade, dysfonction valvulaire, détérioration valvulaire, remplacement chirurgical de la valve, endocardite infectieuse, dissection aortique, dissection du vaisseau d'accès, perforation du vaisseau, occlusion du vaisseau, thrombose valvulaire, embolie, événement hémorragique/transfusion en rapport avec la procédure, déficit neurologique ;
- le taux de succès d'implantation, le taux de migration de la prothèse ;
- le taux de conversion vers la chirurgie lors de la procédure et le recours à la chirurgie au cours du suivi ;
- les critères échographiques de succès (gradient trans-valvulaire, régurgitation, surface aortique, fuites aortiques, fraction d'éjection ventriculaire gauche) ;
- l'hémodynamique valvulaire, le taux de dysfonctionnements de la valve ;
- l'état fonctionnel NYHA ;
- la qualité de vie.

Les résultats devront être communiqués au moins annuellement à la HAS.

Durée d'inscription proposée : 3 ans.

Population cible

Les données 2005 du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) concernant les remplacements valvulaires aortiques indiquent la répartition suivante :

		Nombre d'actes
Code CCAM DBKA001/0	Remplacement de la valve aortique par homogreffe, par thoracotomie avec CEC	36
Code CDAM K184	Remplacement de la valve aortique par homogreffe	2
Code CDAM K276	Remplacement de la valve aortique par valve mécanique	237
Code CDAM K275	Remplacement de la valve aortique par bioprothèse	645
Code CCAM DBKA006/0	Remplacement de la valve aortique par prothèse mécanique ou bioprothèse avec armature, par thoracotomie avec CEC	9 176
Code CCAM DBKA003/0	Remplacement de la valve aortique par bioprothèse sans armature, par thoracotomie avec CEC	616
Code CCAM DBKA011/0	Remplacement de la valve aortique par prothèse en position non anatomique, par thoracotomie avec CEC	27
TOTAL		10 739

Ainsi il y aurait environ 11 000 interventions chirurgicales de remplacement valvulaire aortique par an sans distinction possible entre les implantations de bioprothèses ou de prothèses mécaniques.

Selon les données de l'Euro Heart Survey¹², 31,8% des patients ayant une classe fonctionnelle NYHA de III ou IV ne peuvent être opérés, toutes causes confondues.

La population cible pour le remplacement valvulaire par voie transcutanée peut être évaluée environ 5 000 patients par an.

Ce chiffre est à moduler car tous les patients ne pouvant pas bénéficier d'une chirurgie conventionnelle ne sont pas automatiquement éligibles à l'implantation par voie trans-fémorale et tous les patients à haut risque chirurgical ne seront pas nécessairement contre-indiqués à la chirurgie.

Au total, les experts évaluent le nombre de patients éligibles à l'implantation par voie trans-fémorale à moins de 600 patients par an pendant la période d'inscription.

¹² A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe : The Euro Heart Survey on valvular heart disease. Eu Heart J. 2003 ; 24 : 1231-1243

ANNEXE : DONNEES CLINIQUES

RUBRIQUE	DESCRIPTION
Référence	REVIVE II TRIAL Etude en cours, rapport intermédiaire du 18 mai 2007 (protocole version 2004-01-PHV Rev E1-[C])
Type de l'étude	Etude prospective, multicentrique, non comparative
Date et durée de l'étude	Durée prévue des inclusions : janvier 2006 à décembre 2006 Durée prévue de l'étude : 12 mois
Objectif de l'étude	Evaluer la sécurité et l'efficacité de la valve aortique Cribier –Edwards chez les patients symptomatiques avec une sténose aortique calcifiée dégénérative à très haut risque chirurgical.
METHODE	
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - ≥70 ans - EuroSCORE Logistique ≥ 20% - Sténose aortique dégénérative avec une aire valvulaire <0,7 cm² - Patients fortement symptomatiques en raison de leur sténose aortique - Possibilité de dilatation au ballonnet de l'aire calcifiée pour mise en place de la valve - Le cardiologue et le chirurgien cardiaque référent confirment que le risque de mortalité est ≥ 20% comme défini par l'EUROSCORE - Aorte porcelaine - Traitement par irradiation thoracique empêchant la thoracotomie - Insuffisance respiratoire grave - Déformation thoracique contre-indiquant l'ouverture du thorax - Patient qui pour toute autre raison médicale, est considéré comme non opérable par les chirurgiens cardiaques
Cadre et lieu de l'étude	5 centres : France (3 : Charles Nicolle, Bichat, Institut Jacques Cartier), Canada (2), Danemark (1), Canada (1)
Produits étudiés	Valve SAPIEN, Edwards Voie rétrograde artérielle fémorale
Critère de jugement principal	<p>Sécurité</p> <ul style="list-style-type: none"> -Taux de survie sans événements cardiaques graves de la sortie à 6 mois : - Décès - Accident vasculaire cérébral - Nécessité d'un geste de chirurgie cardiaque pendant l'hospitalisation - Complications nécessitant un suivi clinique (congestion cardiaque, ischémie cardiaque, angor instable ou syncope traité par médication) - Valvuloplasties aortiques au ballonnet à répétition - Remplacement de la valve - Insuffisance rénale majeure - Nouvelle arythmie - Interventions abdominales et/ou cardiaques pour traiter les complication de la procédure - Thrombose valvulaire - Détérioration de la valve implantée <p>Efficacité</p> <ul style="list-style-type: none"> - Surface efficace de l'orifice valvulaire à 6 mois - Classe fonctionnelle NYHA à 6 mois - Fuites périvalvulaires à la sortie (ou à 7 jours), 1, 3, 6 et 12 mois (échographie)
Critère(s) de jugement secondaire(s)	<p>Sécurité</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mortalité hospitalière - Événements cardio-vasculaires et neurologiques graves (MACCE) : décès, infarctus du myocarde, chirurgie cardiaque urgente, thrombose de valve, détérioration de la valve, AVC ischémique ou hémorragique à la sortie (ou à 7 jours), à 1, 3, 6 et 12 mois - Altération de la fonction valvulaire mitrale - Dissection aortique - Survie à 6 et 12 mois - Survie sans événement grave à 6 mois <p>Efficacité</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evaluation de la fonction valvulaire par échographie à la sortie, à 1, 3, 6 et 12 mois - Succès de la valve : succès d'implantation, de déploiement et de retrait du cathéter de délivrance avec surface valvulaire > 0,9cm² - Succès de la procédure : succès de la valve sans MACCE intra-hospitaliers - Stade fonctionnel NYHA à la sortie (ou à 7 jours), 1, 3, 6 et 12 mois
Taille de l'échantillon	74 patients inclus au 02 mai 2007
Méthode d'analyse des résultats	En intention de traiter

RESULTATS							
Nombre de sujets analysés	Statut des patients et nombre ayant eu un suivi clinique						
	Tentative d'implantation	Sujets implantés	Suivis à 1 mois	Suivis à 3 mois	Suivis à 6 mois	Suivis à 1 an	Décédés
	74	64	52	29	15	9	17
Durée du suivi	Suivi prévu à 7 jours (ou à la sortie), à 1, 3, 6 et 12 mois.						
Caractéristique des patients	Age		83,9±5,4 ans				
	Classification NYHA :						
	Classe I		1/69				
	Classe II		4/69				
	Classe III		34/69				
	Classe IV		24/69				
	Non déterminée		6/69				
	Logistic EuroSCORE		29,8±13,3%				
	Surface de l'orifice aortique		0,59±0,14 cm ²				
Gradient moyen		44,5±17,5 mm Hg					
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Sécurité						
	Complications pendant l'opération						
	Effets indésirables		Nombre d'événements² (%) n=74				
	Décès cardiaque		5 (6,7%)				
	Décès non cardiaque		1 (1,3%)				
	Perforation ou atteinte des vaisseaux, du myocarde, des structures valvulaires		7 (9,3%)				
	Infarctus du myocarde sans onde Q		6 (8,0%)				
	Dissection d'une artère périphérique		2 (2,7%)				
	Arythmie		3 (4,0%)				
	Accidents hémorragiques		6 (8,0%)				
	Effusion péricardique		1 (1,3%)				
	Thrombus		1 (1,3%)				
	Problème respiratoire		1 (1,3%)				
	Intervention abdominale		1 (1,3%)				
	Hypotension		1 (1,3%)				
	Total		35 (47,3%)				
	MACCE						
		Evénements		% de patients sans événements			
		Total	A 30 jours	A 30 jours (n=52)	A 3 mois (n=29)	A 6 mois (n=15)	
	MACCE	29	24	71,2%	69,3%	62,5%	
	- Décès	17	13	82,0%	77,8%	71,4%	
	- Infarctus du myocarde	9	8	89,0%	89,0%	89,0%	
	- Chirurgie cardiaque en urgence	1	1	98,6%	98,6%	98,6%	
	- Thrombose valvulaire	0	0	100,0%	100,0%	100,0%	
	- Détérioration de la valve	0	0	100,0%	100,0%	100,0%	
- Accident vasculaire cérébral	2	2	96,6%	96,6%	96,6%		
Les pourcentages de MACCE sont issus de l'analyse de Kaplan-Meier à partir du nombre de patients inclus (74). La colonne « total » correspond au nombre d'événements répertoriés au moment du rapport. Les pourcentages ne peuvent pas être vérifiés.							
Nombre de patients avec autres effets indésirables majeurs							
	Total patients	≤ 30 jours	> 30 jours				
Hémorragie	12	11	1				
Chirurgie cardiaque en urgence	1	1	0				
Insuffisance rénale	3	2	1				
Intervention abdominale	1	1	1				
Arythmie	10	8	2				
saignements	12	11	1				
Perforation ou endommagement des vaisseaux, du myocarde ou des structures valvulaires	6	6	0				
Tamponnade	2	2	0				
Hypertension / hypotension	2 / 1	1 / 1	0 / 0				
Infections	1	1	0				
Effets délétères : 86 au total dont 61 considérés comme liés au dispositif ou à la procédure							

Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	Efficacité																																																								
	Surface efficace de l'orifice valvulaire (EOA)																																																								
	<table><tr><td></td><td>Arrivée</td><td>24 h</td><td>Sortie</td><td>30 jours</td><td>3 mois</td><td>6 mois</td><td>1 an</td></tr><tr><td colspan="8">Valve de 23 mm :</td></tr><tr><td>Echos évaluables</td><td>12</td><td>12</td><td>12</td><td>9</td><td>8</td><td>7</td><td>2</td></tr><tr><td>Aire efficace de l'orifice (cm²)</td><td>0,58±0,17</td><td>1,71±0,40</td><td>1,48±0,34</td><td>1,61±0,37</td><td>1,53±0,30</td><td>1,53±0,33</td><td>1,65±0,07</td></tr><tr><td colspan="8">Valve de 26 mm</td></tr><tr><td>Echos évaluables</td><td>24</td><td>22</td><td>21</td><td>19</td><td>12</td><td>9</td><td>1</td></tr><tr><td>Aire efficace de l'orifice (cm²)</td><td>0,58±0,14</td><td>1,76±0,37</td><td>1,68±0,43</td><td>1,84±0,40</td><td>1,63±0,26</td><td>1,71±0,31</td><td>2,00</td></tr></table>		Arrivée	24 h	Sortie	30 jours	3 mois	6 mois	1 an	Valve de 23 mm :								Echos évaluables	12	12	12	9	8	7	2	Aire efficace de l'orifice (cm ²)	0,58±0,17	1,71±0,40	1,48±0,34	1,61±0,37	1,53±0,30	1,53±0,33	1,65±0,07	Valve de 26 mm								Echos évaluables	24	22	21	19	12	9	1	Aire efficace de l'orifice (cm ²)	0,58±0,14	1,76±0,37	1,68±0,43	1,84±0,40	1,63±0,26	1,71±0,31	2,00
		Arrivée	24 h	Sortie	30 jours	3 mois	6 mois	1 an																																																	
	Valve de 23 mm :																																																								
	Echos évaluables	12	12	12	9	8	7	2																																																	
	Aire efficace de l'orifice (cm ²)	0,58±0,17	1,71±0,40	1,48±0,34	1,61±0,37	1,53±0,30	1,53±0,33	1,65±0,07																																																	
	Valve de 26 mm																																																								
	Echos évaluables	24	22	21	19	12	9	1																																																	
	Aire efficace de l'orifice (cm ²)	0,58±0,14	1,76±0,37	1,68±0,43	1,84±0,40	1,63±0,26	1,71±0,31	2,00																																																	
Les données « poolées » pour les 2 diamètres de valve ne sont pas fournies.																																																									
Evolution de la fonction NYHA à 6 mois																																																									
<table><tr><td>I</td><td>I</td><td>II</td><td>III</td><td>IV</td><td>inconnue</td><td>Décédé</td><td>Total</td></tr><tr><td>II</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>III</td><td>1</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>1</td></tr><tr><td>IV</td><td>7</td><td>3</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>4</td><td>14</td></tr><tr><td>Inconnue</td><td>2</td><td>1</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>10</td><td>13</td></tr><tr><td></td><td>1</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>2</td><td>3</td></tr><tr><td>Total</td><td>11</td><td>4</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>16</td><td>31</td></tr></table>	I	I	II	III	IV	inconnue	Décédé	Total	II	0	0	0	0	0	0	0	III	1	0	0	0	0	0	1	IV	7	3	0	0	0	4	14	Inconnue	2	1	0	0	0	10	13		1	0	0	0	0	2	3	Total	11	4	0	0	0	16	31	
I	I	II	III	IV	inconnue	Décédé	Total																																																		
II	0	0	0	0	0	0	0																																																		
III	1	0	0	0	0	0	1																																																		
IV	7	3	0	0	0	4	14																																																		
Inconnue	2	1	0	0	0	10	13																																																		
	1	0	0	0	0	2	3																																																		
Total	11	4	0	0	0	16	31																																																		
Efficacité																																																									
Gradient moyen (mm Hg)																																																									
<table><tr><td></td><td>A l'arrivée</td><td>A 24 h</td><td>A la sortie ou à 7 jours</td><td>A 30 jours</td><td>A 3 mois</td><td>A 6 mois</td><td>A 1 an</td></tr><tr><td>Nombre d'échos évaluables</td><td>39</td><td>37</td><td>38</td><td>33</td><td>21</td><td>18</td><td>3</td></tr><tr><td>Gradient moyen (mm Hg)</td><td>45,1±17,2</td><td>10,2±4,1</td><td>10,4±3,8</td><td>10,1±3,7</td><td>10,0±3,2</td><td>10,3±3,7</td><td>14,3±2,1</td></tr></table>		A l'arrivée	A 24 h	A la sortie ou à 7 jours	A 30 jours	A 3 mois	A 6 mois	A 1 an	Nombre d'échos évaluables	39	37	38	33	21	18	3	Gradient moyen (mm Hg)	45,1±17,2	10,2±4,1	10,4±3,8	10,1±3,7	10,0±3,2	10,3±3,7	14,3±2,1																																	
	A l'arrivée	A 24 h	A la sortie ou à 7 jours	A 30 jours	A 3 mois	A 6 mois	A 1 an																																																		
Nombre d'échos évaluables	39	37	38	33	21	18	3																																																		
Gradient moyen (mm Hg)	45,1±17,2	10,2±4,1	10,4±3,8	10,1±3,7	10,0±3,2	10,3±3,7	14,3±2,1																																																		
Régurgitation aortique																																																									
<table><tr><td></td><td>Aucune</td><td>1+</td><td>2+</td><td>3+</td><td>4+</td><td>Echos évaluables</td></tr><tr><td>Préopératoire</td><td>3</td><td>14</td><td>12</td><td>1</td><td>1</td><td>31</td></tr><tr><td>A 24 h</td><td>5</td><td>11</td><td>18</td><td>3</td><td>0</td><td>37</td></tr><tr><td>A la sortie ou 7 jours</td><td>6</td><td>11</td><td>16</td><td>5</td><td>0</td><td>38</td></tr><tr><td>A 30 jours</td><td>1</td><td>13</td><td>15</td><td>3</td><td>0</td><td>32</td></tr><tr><td>A 3 mois</td><td>2</td><td>5</td><td>14</td><td>0</td><td>0</td><td>21</td></tr><tr><td>A 6 mois</td><td>3</td><td>7</td><td>7</td><td>0</td><td>0</td><td>17</td></tr><tr><td>A 1 an</td><td>0</td><td>0</td><td>3</td><td>0</td><td>0</td><td>3</td></tr></table>		Aucune	1+	2+	3+	4+	Echos évaluables	Préopératoire	3	14	12	1	1	31	A 24 h	5	11	18	3	0	37	A la sortie ou 7 jours	6	11	16	5	0	38	A 30 jours	1	13	15	3	0	32	A 3 mois	2	5	14	0	0	21	A 6 mois	3	7	7	0	0	17	A 1 an	0	0	3	0	0	3	
	Aucune	1+	2+	3+	4+	Echos évaluables																																																			
Préopératoire	3	14	12	1	1	31																																																			
A 24 h	5	11	18	3	0	37																																																			
A la sortie ou 7 jours	6	11	16	5	0	38																																																			
A 30 jours	1	13	15	3	0	32																																																			
A 3 mois	2	5	14	0	0	21																																																			
A 6 mois	3	7	7	0	0	17																																																			
A 1 an	0	0	3	0	0	3																																																			
Succès du dispositif : 44/53 patients évalués																																																									
Succès de la procédure : 36/61 patients évalués																																																									

RUBRIQUE	DESCRIPTION
Référence	REVIVAL-2 Étude en cours, rapport intermédiaire mai 2007 (protocole version 3.0 de déc. 2005 et 5.0 de juin 2006)
Type de l'étude	Prospective, non comparative, multicentrique
Date et durée de l'étude	Patients inclus à partir de décembre 2005. Durée de l'étude, au moins 5 ans.
Objectif de l'étude	Etude de faisabilité de la valve Cribier-Edwards pour : - Affiner les critères d'inclusion pour une étude pivot randomisée - Affiner la notion de risque chirurgical - Trouver des informations pour le calcul de la taille de l'échantillon - Affiner le programme de formation
METHODE	
Critères d'inclusion	Patients ayant une sténose aortique sénile dégénérative critique nécessitant une valvuloplastie (Aire de la valve aortique $<0,7 \text{ cm}^2$) et risque de mortalité opératoire $\geq 20\%$. Patients avec risque $\leq 15\%$ mais : - Aorte en porcelaine - Traitement par radiation sur le sternum excluant une opération avec sternotomie - Déformations du thorax excluant une opération avec sternotomie - Patients que les chirurgiens ne veulent pas opérer Tous les patients ayant un EuroSCORE inférieur à 20% étaient évalués par un chirurgien cardiaque indépendant avant inclusion.
Cadre et lieu de l'étude	3 centres, Etats Unis.
Produits étudiés	Valves Cribier-Edwards, modèles 9000 (origine équine) et 9000TFX (origine bovine), 23 ou 26 mm de diamètre Voie rétrograde + trans-apicale (à partir de décembre 2006)
Critère de jugement principal	Sécurité - Nombre de patients sans : décès, accident vasculaire cérébral, chirurgie cardiaque, pendant l'hospitalisation ou à 30 jours si l'hospitalisation est plus courte - Nombre de patients sans MAE : décès, hospitalisation (arrêt cardiaque, ischémie cardiaque, angor instable, syncope traités médicalement), valvuloplasties au ballon répétées, remplacement de la valve, insuffisance rénale, nouvelle arythmie, chirurgie abdominale et/ou vasculaire thoracique pour traiter des complications liées à la procédure ou au dispositif, saignement nécessitant une transfusion dans les 48 heures suivant la procédure, thrombose valvulaire, détérioration de la valve à la sortie et jusqu'à 6 mois après implantation Efficacité - Surface valvulaire aortique efficace à 6 mois - NYHA à 6 mois
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Sécurité - Mortalité intra-hospitalière - Effets majeurs cardio-vasculaires et cérébro-vasculaires MACCE (mort, infarctus du myocarde, chirurgie cardiaque, thrombose valvulaire, détérioration structurelle de la valve, accident hémorragique ou ischémique). - Détérioration de la valve mitrale (augmentation de 1+ de la régurgitation mitrale (RM)) - Dissection aortique de type A ou B nécessitant une intervention chirurgicale - Survie à 6 et 12 mois - Survivants sans événements indésirables à 6 mois Efficacité - Mesures hémodynamiques par échocardiogramme à la sortie, 30 jours, 3, 6 et 12 mois - Succès du dispositif : délivrance et déploiement, retrait du cathéter avec une aire de la valve supérieure à $0,9 \text{ cm}^2$ et une régurgitation aortique (RA) $\leq 3+$. - Succès de la procédure : succès du dispositif et absence de MACCE pendant l'hospitalisation ou 30, NYHA à la sortie, 30 jours, 3, 6, 12 mois - Qualité de vie à 30 jours, 6 et 12 mois (questionnaire "Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire" (KCCQ), SF-12 englobant la santé mentale et physique, EuroQOL (EQ-5D) pour le rapport coût/utilité - Coût et rapport Coût/Efficacité
Taille de l'échantillon	Non calculée a priori
Méthode d'analyse des résultats	Les pourcentages de MACCE sont issus de l'analyse de Kaplan-Meier à partir du nombre de patients inclus (55 pour la voie trans-fémorale et 20 pour la voie trans-apicale).

RESULTATS

Nombre de sujets analysés

Durée du suivi

Des données sont disponibles avec un suivi jusqu'à 1 an post-implantation pour la voie trans-fémorale et avec un suivi jusqu'à 3 mois pour la voie trans-apicale.

Caractéristiques des patients

	Trans-fémoral (n=55)
Age	82,8 ans
Classification NYHA :	
Classe I	0
Classe II	7
Classe III	29
Classe IV	19
Logistic EuroSCORE	33,5 ± 17,0%
STS SCORE	13,0 ± 7,1%
Fraction d'éjection moyenne	49,6 ± 17,9%
Aire de la Valve aortique	0,57 ± 0,13 cm ²
Gradient moyen	45,4 ± 16,0 mm Hg

Résultats inhérents au critère de jugement principal pour l'efficacité et aux critères de jugement principaux et secondaires pour la sécurité

Les critères principaux et secondaires sont rassemblés dans la même rubrique en ce qui concerne la sécurité.

VOIE TRANS-FÉMORALE

Sécurité :

MACCE

	Evénements		% de patients sans événements		
	Total	A 30 jours	A 30 jours	A 3 mois	A 6 mois
MACCE	30	20	67,3%	65,4%	59,5%
- Décès	11	4	92,7%	89,0%	83,0%
- Infarctus du myocarde	9	9	83,6%	83,6%	83,6%
- Thrombose valvulaire	0	0	100%	100%	100%
- Détérioration structurelle de la valve	0	0	100%	100%	100%
- Accident vasculaire cérébral	9	6	90,9%	90,9%	88,4%
- Chirurgie cardiaque en urgence	1	1	98,2%	98,2%	98,2%

Les pourcentages de MACCE sont issus de l'analyse de Kaplan-Meier à partir du nombre de patients inclus (55).
La colonne « total » correspond au nombre d'événements répertoriés au moment du rapport. Certaines correspondent à des événements survenus au delà de 6 mois, sans indication de la durée de suivi. Les pourcentages ne peuvent pas être vérifiés.

Nombre de patients avec autres effets indésirables majeurs (n=55)

	Total patients	≤ 30 jours n (%)	> 30 jours n (%/patient année)
Valvuloplasties au ballon	1	0 (0%)	1 (3,6%)
Insuffisance rénale	1	0 (0%)	1 (3,6%)
Arythmie	5	4 (7,3%)	1 (3,6%)
saignements	5	3 (5,5%)	3 (10,8%)
Fuites périvalvulaires	1	1 (1,8%)	0 (0%)
Dissection aortique	2	2 (3,6%)	0 (0%)
Perforation ou endommagement des vaisseaux, du myocarde ou des structures valvulaires	3	3 (5,5%)	0 (0%)
Infections	9	3 (3,5%)	4 (18,0%)
Syncopes	4	1 (1,8%)	2 (3,6%)
Dysfonctionnement de la valve	1	1 (1,8%)	0 (0%)

Efficacité :

Surface efficace de l'orifice valvulaire (EOA)

	A l'arrivée	A 24 h	A la sortie	A 30 jours	A 3 mois	A 6 mois	A 1 an
Nbre d'échos évaluables	43	37	37	44	40	31	5
Aire efficace de l'orifice (cm ²)	0,57±0,14	1,60±0,47	1,59±0,47	1,61±0,47	1,59±0,48	1,56±0,41	1,50±0,40

Évolution de la fonction NYHA à 6 mois

	I	II	III	IV	inconnue	Décédé	Total
II	2	2	1	0	0	0	5
III	11	6	5	0	0	3	25
IV	5	5	1	1	0	5	17
Total	18	13	7	1	0	8	47

Efficacité :

	A l'arrivée	A 24 h	A la sortie	A 30 jours	A 3 mois	A 6 mois	A 1 an
Nombre d'échos évaluable	46	44	40	46	40	33	5
Gradient moyen (mm Hg)	44,7±16,3	10,5±4,9	10,6±3,8	10,3±4,1	10,4±3,8	10,1±4,6	11,00±6,16

	Aucune	1+	2+	3+	4+	Echos évaluables
Préopératoire	4	11	20	13	0	48
A 24 h	9	23	12	1	0	45
A la sortie ou 7 jours	7	14	19	1	0	41
A 30 jours	7	20	16	3	0	46
A 3 mois	4	15	12	5	0	40
A 6 mois	1	19	9	5	0	34
A 1 an	2	1	1	0	1	5

Dysfonctions de la valve : 15/55

- 18 -

RUBRIQUE	DESCRIPTION																				
Référence	CANADA SPECIAL ACCESS (pas de rapport d'étude) Publication de résultats intermédiaires sur 50 patients par voie rétrograde Webb JG, Pasupati S, Humphries K, Thompson C, Altwegg L, Moss R, <i>et al.</i> Percutaneous transarterial aortic valve replacement in selected high-risk patients with aortic stenosis. Circulation 2007; 116(7):755-63.																				
Type de l'étude	Etude monocentrique non randomisée. Étude non monitorée ou conduite par un promoteur du fait de la réglementation canadienne pour l'utilisation de cette valve en compassionnel.																				
Date et durée de l'étude	Non décrit																				
Objectif de l'étude	Non décrit																				
METHODE																					
Critères d'inclusion	Patients avec sténose aortique sévère, considérés comme à très haut risque chirurgical par une équipe de cardiologues et de chirurgiens cardiaques.																				
Cadre et lieu de l'étude	1 centre, Canada																				
Produits étudiés	Valve CRIBIER-EDWARDS (valve 1^{ère} génération d'origine équine) Voie rétrograde trans-fémorale et trans-apicale																				
Critères de jugement	Les critères de jugement ne sont pas hiérarchisés entre le critère principal et les critères secondaires et sont : Le succès de la procédure, la mortalité, la surface efficace de l'orifice valvulaire, le gradient moyen, la fraction d'éjection ventriculaire gauche et la régurgitation mitrale																				
Taille de l'échantillon	50 implantés par voie trans-fémorale dans le cadre de la publication Le nombre de patients réellement implantés n'est pas connu.																				
Méthode d'analyse des résultats	En intention de traiter																				
RESULTATS																					
Nombre de sujets analysés	Voie trans-fémorale : 50																				
Durée du suivi	Voie trans-fémorale : tous les patients ont été suivis au moins 6 mois et 30 ont été suivis 1 an																				
Caractéristiques des patients	Voie trans-fémorale : <table border="1"> <tr> <td>Age moyen (n=50)</td><td>82 ± 7 ans</td></tr> <tr> <td>Classification NYHA :</td><td></td></tr> <tr> <td>Classe I</td><td>0</td></tr> <tr> <td>Classe II</td><td>5</td></tr> <tr> <td>Classe III</td><td>32</td></tr> <tr> <td>Classe IV</td><td>13</td></tr> <tr> <td>Logistic EuroSCORE</td><td>28%</td></tr> <tr> <td>Fraction d'éjection ventriculaire gauche < 50%</td><td>12</td></tr> <tr> <td>Régurgitation mitrale modérée ou sévère</td><td>24</td></tr> <tr> <td>Gradient trans-valvulaire (mm Hg)</td><td>46±17</td></tr> </table>	Age moyen (n=50)	82 ± 7 ans	Classification NYHA :		Classe I	0	Classe II	5	Classe III	32	Classe IV	13	Logistic EuroSCORE	28%	Fraction d'éjection ventriculaire gauche < 50%	12	Régurgitation mitrale modérée ou sévère	24	Gradient trans-valvulaire (mm Hg)	46±17
Age moyen (n=50)	82 ± 7 ans																				
Classification NYHA :																					
Classe I	0																				
Classe II	5																				
Classe III	32																				
Classe IV	13																				
Logistic EuroSCORE	28%																				
Fraction d'éjection ventriculaire gauche < 50%	12																				
Régurgitation mitrale modérée ou sévère	24																				
Gradient trans-valvulaire (mm Hg)	46±17																				
Résultats	Voie trans-fémorale : <u>Succès de la procédure</u> : 43/50 patients implantés. Les 7 échecs : 1 patient avec impossibilité de passage de l'artère iliaque, 3 patients avec impossibilité de passage de la valve aortique, 1 patient avec cathéter d'insertion défectueux et 2 patients avec mauvais positionnement de la valve. <u>Mortalité</u> : 6/50 (12%) à 1 mois, 8/50 (16%) à 6 mois et 9/30 (30%) à 1 an <u>Surface efficace de l'orifice valvulaire</u> : cette surface est améliorée avec passage d'une surface de 0,6±0,2 cm ² avant l'implantation à 1,7±0,4 cm ² en post-implantation. Cette augmentation se maintient à 6 mois et un an. <u>Gradient moyen</u> : Le gradient est amélioré avec un passage de 46±17 mm Hg avant l'implantation à 11±5 mm Hg en post-implantation avec un maintien de cette amélioration à 6 mois et 1 an. <u>Fonction NYHA</u> : Amélioration <u>Fraction d'éjection ventriculaire gauche</u> : Augmentée avec passage de 53±15% à 57±13% après implantation et maintien à 6 mois et un an. <u>Régurgitation mitrale</u> : Diminuée d'un grade médian de 2 (modérée) à 1 (légère) en post-implantation et maintien après 6 mois et un an. Les effets délétères ne sont rapportés qu'en post-procédure avec 2 accidents vasculaires, 1 infarctus du myocarde, 2 fibrillations ventriculaires, 1 tamponnade, 9 transfusions, 1 décès intra-procédure, 6 décès à 30 jours.																				