

TABLE DES MATIÈRES

1.0 MISE EN GARDE	47
2.0 DESCRIPTION DU DISPOSITIF	47
Figure I : Système de valve LOTUS Edge™.....	48
2.1 Informations relatives aux utilisateurs	48
2.2 Contenu	48
2.3 Matériaux d'origine animale.....	48
Tableau I : Informations relatives aux dimensions du système de valve LOTUS Edge	48
Tableau II : Informations relatives à l'anatomie pour le système de valve LOTUS Edge	48
3.0 UTILISATION/INDICATIONS	49
4.0 CONTRE-INDICATIONS	49
5.0 MISES EN GARDE	49
6.0 PRÉCAUTIONS	49
6.1 Précautions générales	49
6.2 Précautions relatives à l'implantation	50
6.2.1 Pour un accès transaortique	50
6.3 Précautions après l'implantation.....	50
7.0 ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES POTENTIELS	50
8.0 INFORMATIONS DE SÉCURITÉ RELATIVES À L'IMAGERIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE (IRM)	51
9.0 PRÉSENTATION	52
9.1 Manipulation et stockage	52
10.0 INSTRUCTIONS D'UTILISATION	52
10.1 Sélection du dispositif	52
Tableau III : Matériel nécessaire (non fourni avec le système de valve LOTUS Edge).....	52
10.2 Retrait de l'emballage.....	52
10.3 Préparation du dispositif	53
10.4 Implantation.....	54
11.0 ÉTUDES CLINIQUES	56
11.1 Essai randomisé contrôlé REPRISE III (ERC)	56
11.1.1 Données démographiques.....	57
Tableau IV : Données démographiques et caractéristiques cliniques initiales.....	58
11.1.2 Caractéristiques de l'intervention	59
Tableau V : Caractéristiques de l'intervention	59
11.1.3 Résultats de l'étude.....	59
11.1.3 (i) Critères principaux d'évaluation de la sécurité et de l'efficacité	59
Tableau VI : Test de non-infériorité pour le critère d'évaluation principal de la sécurité	60
Figure II : Critère d'évaluation principal composite de la sécurité à 1 an, ensemble d'analyse en intention de traiter.....	60
Tableau VII : Composants du critère d'évaluation principal de la sécurité à 30 jours, ensemble d'analyse ITT	60
Tableau VIII : Test de non-infériorité et test de supériorité pour le critère d'évaluation principal de l'efficacité.....	61
11.1.3 (ii) Critère secondaire d'évaluation	61
Tableau IX : Test de supériorité pour le critère secondaire	62

11.1.3 (iii) Données supplémentaires sur la sécurité.....	62
Tableau X : Événements définis par le VARC se produisant jusqu'à 30 jours et 1 an ; ensemble d'analyse ITT ; taux binaires	62
Figure III : Courbe des événements de Kaplan-Meier pour les décès toutes causes confondues jusqu'à 1 an après la randomisation ; ensemble d'analyse ITT	64
Figure IV : Courbe des événements de Kaplan-Meier pour les décès toutes causes confondues ou accident vasculaire cérébral invalidant jusqu'à 1 an après la randomisation ; ensemble d'analyse ITT	64
Figure V : Courbe des événements de Kaplan-Meier pour accident vasculaire cérébral invalidant jusqu'à 1 an après la randomisation ; ensemble d'analyse ITT	64
11.1.3 (iv) Données supplémentaires sur l'efficacité.....	64
Figure VI : Gradient aortique moyen et surface d'orifice effective jusqu'à 1 an ; ensemble d'analyse ITT.....	65
Figure VII : Régurgitation paravalvulaire en fonction du temps ; ensemble d'analyse ITT	65
Figure VIII : État fonctionnel défini par la NYHA au cours du temps ; ensemble d'analyse ITT	65
11.1.3 (v) Qualité de vie	66
11.1.3 (vi) Analyse comparative entre les hommes et les femmes.....	66
Tableau XI : Taux de mortalité et d'accident vasculaire cérébral à 1 an selon le sexe ; ensemble d'analyse ITT	66
11.2 Études cliniques portant sur la technologie Depth Guard™ et le système de valve LOTUS Edge™	66
12.0 GARANTIE	67

LOTUS Edge™ Valve System

Valvule aortique prothétique transcathéter
prémontée sur un système de mise en place

Rx ONLY

Avertissement : Selon la loi fédérale américaine, ce dispositif ne peut être vendu que sur prescription d'un médecin.

1.0 MISE EN GARDE

Le contenu est STÉRILISÉ par rayonnement. La partie de valve du dispositif est stérilisée au moyen d'une solution chimique. Ne pas utiliser si le voyant VERT de l'enregistreur USB à usage unique ne clignote pas toutes les 4 secondes dans la fenêtre d'affichage ACTIVE. Ne pas utiliser si la barrière stérile est endommagée ou si le flacon de stérilisation a été compromis. Si le produit est endommagé, contacter le représentant de Boston Scientific.

À usage unique. Ne pas réutiliser, retraiter ou restériliser. La réutilisation, le retraitement ou la restérilisation de ce dispositif risquent de compromettre son intégrité structurelle et/ou d'entraîner son dysfonctionnement, risquant de provoquer des blessures, des maladies ou le décès du patient. De plus, une telle action risque d'entraîner la contamination du dispositif et/ou l'infection croisée du patient, y compris la transmission de maladies infectieuses d'un patient à un autre. La contamination du dispositif peut causer des blessures, des maladies ou le décès du patient.

Après utilisation, éliminer le produit et l'emballage conformément au règlement de l'établissement, de l'administration et/ou du gouvernement local.

2.0 DESCRIPTION DU DISPOSITIF

Le système de valve LOTUS Edge est constitué d'une valvule aortique bioprothétique montée sur un support et d'un système de mise en place pour l'introduction et la mise en place de l'implant.

La valve est conçue en tant qu'implant permanent tandis que le système de mise en place est un dispositif à usage unique. Le système de valve LOTUS Edge est conçu pour une mise en place rétrograde sur un guide super/extra-rigide de 0,035 in (0,89 mm).

La valve se compose de feuillets de valve de tissu péricardique bovin non viable fixés au glutaraldéhyde (ou réticulés), d'un joint externe en uréthane à base de polycarbonate conçu pour réduire la régurgitation paravalvulaire au minimum et d'un support tressé en nitinol avec des mécanismes de verrouillage pour la stabilisation in vivo de la valve. La structure tressée est conçue pour se raccourcir dans le sens de l'axe et se déployer dans le sens radial durant la mise en place. Elle est ensuite verrouillée en place. Les composants du mécanisme de verrouillage sont munis de repères radio-opaques en tantale pour faciliter la visualisation de la procédure de verrouillage sous radioscopie.

Le système de mise en place est constitué du contrôleur et du cathéter. Le contrôleur est muni de deux commandes utilisées pour déployer la valve : le bouton de commande et l'anneau de dégagement. Le bouton de commande est la commande de rengainage/verrouillage située sur l'extrémité proximale du contrôleur et constitue la commande principale pour déployer la valve. La deuxième commande, l'anneau de dégagement, détache la valve déployée une fois que le médecin est satisfait de l'emplacement de la prothèse. Le contrôleur est également muni d'un système de sécurité qui empêche l'actionnement involontaire de l'anneau de dégagement.

La valve est prémontée sur le système de mise en place. La valve et l'extrémité distale du système de mise en place sont placées dans un flacon de stérilisation rempli de glutaraldéhyde.

Un stylet est fourni avec le système de valve LOTUS Edge™ pour être utilisé durant la préparation du dispositif. Le système de valve LOTUS Edge est disponible dans les dimensions indiquées dans le **Tableau I**.

Le système de valve LOTUS Edge peut être utilisé avec une approche d'accès transfémoral ou transaortique.

La valve est destinée à être implantée dans un anneau natif dont la taille est comparable aux mesures d'imagerie diagnostique présentées dans le **Tableau II**.

Ce dispositif est conforme aux spécifications relatives à la limite de pyrogénicité.

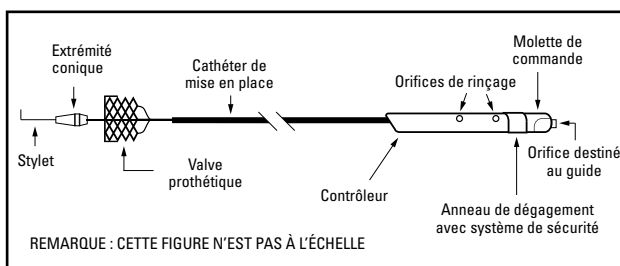


Figure I : Système de valve LOTUS Edge

2.1 Informations relatives aux utilisateurs

Le système de valve LOTUS Edge ne doit être utilisé que par les médecins ayant suivi une formation spécifiée par Boston Scientific relative à l'implantation de ce dispositif. Le traitement du patient doit être déterminé conjointement avec l'équipe de chirurgie cardiaque.

2.2 Contenu

Un (1) système de valve LOTUS Edge

Un (1) stylet

2.3 Matériaux d'origine animale

Feuillets de valve de tissu péricardique de bovin non viable

Tableau I : Informations relatives aux dimensions du système de valve LOTUS Edge

Valve		Cathéter de mise en place	
Taille	Hauteur du support	Diamètre externe	Longueur nominale
23 mm	19 mm	7,2 mm	114 cm
25 mm			
27 mm		7,4 mm	115 cm

Tableau II : Informations relatives à l'anatomie pour le système de valve LOTUS Edge

		Accès transfémoral	Accès transaortique
Valve	Anneau aortique	Diamètre de l'artère fémorale	Aorte ascendante
Taille	Diamètre	Avec le kit d'introduction Lotus™	Distance du site d'accès au plan basal
23 mm	≥ 20 mm et ≤ 23 mm	≥ 6,5 mm	≥ 6,0 cm
25 mm	≥ 23 mm et ≤ 25 mm		
27 mm	≥ 25 mm et ≤ 27 mm		

Les systèmes d'imagerie disponibles fournissent d'importantes informations sur l'anatomie du complexe de la valvule aortique et doivent être utilisés de façon complémentaire pour choisir une valve de taille appropriée. En fonction des informations ainsi obtenues, la taille de la valve peut légèrement varier par rapport au tableau ci-dessus.

3.0 UTILISATION/INDICATIONS

Le système de valve LOTUS Edge™ est conçu pour améliorer le fonctionnement de la valvule aortique chez les patients symptomatiques présentant une sténose aortique calcifiée sévère (surface valvulaire aortique [AVA] < 1,0 cm² ou indice < 0,6 cm²/m²) qui présentent un risque élevé pour une intervention chirurgicale de remplacement de valve standard.

4.0 CONTRE-INDICATIONS

- Anneau aortique non calcifié.
- Infection générale active, sepsis ou endocardite.
- Hypersensibilité connue aux produits de contraste ne pouvant pas être prétraitée avec un traitement médicamenteux ou hypersensibilité connue à l'aspirine, aux thiényopyridines, à l'héparine, au nickel, au titane, au tantale, aux produits d'origine bovine ou aux polyuréthanes.
- Tortuosité artérielle sévère ou calcification pouvant empêcher le positionnement sans risque de la gaine d'introduction.

5.0 MISES EN GARDE

- L'implantation de la valve doit uniquement être réalisée dans un établissement où il est possible de réaliser une chirurgie à cœur ouvert en urgence.
- Ne pas tenter de mettre en place la valve si l'anneau du patient se situe hors des dimensions indiquées dans le **Tableau II**. Une incompatibilité avec la prothèse du patient, une migration de la valve ou une embolie peuvent gravement compromettre l'état du patient ou entraîner des interventions supplémentaires ou le décès.
- Il est nécessaire de maintenir à tout moment les feuillets de la valve hydratés et de ne les exposer à aucune solution, à part la solution de transport et la solution de rinçage (sérum physiologique stérile).
- Ne pas exécuter plus d'un rengainage, au risque de réduire les performances hémodynamiques de la valve et/ou sa durabilité.
- Tout au long de l'intervention, ne pas exercer une force excessive pour tourner la molette de commande ou l'anneau de dégagement, au risque d'altérer le fonctionnement du système de mise en place.
- Après la libération de la valve, ne pas tenter de repositionner l'implant ni de l'extraire avec le système de mise en place, au risque d'altérer les performances hémodynamiques de la valve et/ou de provoquer un traumatisme vasculaire ou myocardique.

6.0 PRÉCAUTIONS

6.1 Précautions générales

- L'implantation du dispositif doit être effectuée uniquement par des médecins ayant suivi la formation adéquate sur le système de valve LOTUS Edge.
- Inspecter l'emballage stérile du système de valve LOTUS Edge avant de l'utiliser. Si la stérilité ou l'intégrité de l'emballage a été compromise, ne pas utiliser le dispositif.
- Utiliser le dispositif uniquement si un voyant VERT clignote toutes les 4 secondes dans la fenêtre d'affichage ACTIVE de l'enregistreur USB à usage unique situé sur le côté face du carton du produit.
- La procédure de rinçage est importante pour assurer l'élimination des résidus excessifs de glutaraldéhyde avant l'implantation de la valve. L'exposition au glutaraldéhyde lors de la manipulation du flacon de conservation de la valve peut entraîner une irritation de la peau, des yeux, du nez et de la gorge. Éviter l'exposition prolongée ou répétée aux vapeurs. Utiliser uniquement avec une ventilation adéquate. En cas de contact cutané, rincer immédiatement à l'eau la zone

concernée (pendant au moins 15 minutes). En cas de contact avec les yeux, rincer à l'eau pendant au moins 15 minutes et consulter immédiatement un médecin.

- Préparer le dispositif en suivant les consignes « Préparation du dispositif » de la section « INSTRUCTIONS D'UTILISATION ».
- Le médecin peut, à sa discrétion, administrer un traitement péri-opératoire et antiplaquettaire et/ou anticoagulant qui est conforme aux normes de soins locales.
- Ce dispositif contient du nickel, du titane, du tantale, des composants d'origine bovine et des polyuréthanes qui peuvent entraîner une réaction allergique chez les individus présentant une sensibilité à ces matériaux.

6.2 Précautions relatives à l'implantation

- À la discrétion du médecin intervenant, pratiquer une valvuloplastie aortique par ballonnet, avec un ballonnet de dimensions appropriées, avant la mise en place de la valve dans l'anneau aortique.
- Un rengainage partiel (et un dégainage ultérieur) peut être effectué un nombre illimité de fois à n'importe quelle phase de la procédure avant la libération de la valve. Il est possible de rengainer totalement la valve (au-delà des repères du montant) une fois au cours de l'intervention et à n'importe quelle phase avant la libération de la valve. Si un deuxième rengainage total est nécessaire, remplacer le dispositif.

6.2.1 Pour un accès transaortique

- S'assurer tout au long de la procédure que la gaine d'introduction reste 1 cm à 2 cm sous le site d'aortotomie.
- Si un repositionnement est nécessaire, s'assurer que l'extrémité du cathéter reste en aval de l'extrémité de la gaine d'introduction.

6.3 Précautions après l'implantation

- Faire attention lors du retrait du système de mise en place. Placer l'extrémité conique dans l'extrémité du cathéter avant le retrait par la gaine d'introduction.

7.0 ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES POTENTIELS

Les événements indésirables (dans l'ordre alphabétique) potentiellement associés à l'implantation d'une valve aortique transcathéter (notamment un cathétérisme cardiaque standard, une valvulopathie aortique par ballonnet et le recours à l'anesthésie) ainsi que les risques supplémentaires associés à l'utilisation du système de valve LOTUS Edge™ sont indiqués ci-dessous.

- Accident vasculaire cérébral, ictus, accident ischémique transitoire ou infarctus cérébral, y compris des anomalies asymptomatiques détectées à la neuroimagerie
- Angor
- Arrêt cardiaque
- Arythmie ou nouvelle lésion des voies de conduction (incluant la nécessité de mettre un stimulateur cardiaque en place)
- Complications au niveau du site d'accès (notamment fistule artérioveineuse, hématome ou problèmes lymphatiques)
- Décès
- Douleur
- Dysfonctionnement, détérioration ou défaillance de la valve
- Embolie (gazeuse, tissulaire, due à un thrombus ou aux matériaux du dispositif)
- Endocardite
- Épanchement péricardique ou tamponnade
- Épanchement pleural
- Fièvre ou inflammation
- Hypertension/hypotension
- Infarctus du myocarde
- Infection (locale et/ou systémique)
- Instabilité hémodynamique ou état de choc
- Insuffisance cardiaque
- Insuffisance cardiaque/débit cardiaque faible

- Insuffisance de la valve mitrale
- Insuffisance ou défaillance rénale
- Insuffisance ou défaillance respiratoire
- Invalidité permanente
- Ischémie périphérique ou infarctus
- Lésion myocardique ou valvulaire (notamment perforation ou rupture)
- Lésion nerveuse ou déficits neurologiques (notamment encéphalopathie)
- Lésion vasculaire (notamment spasme, traumatisme, dissection, perforation, rupture, pseudo-anévrisme ou fistule artérioveineuse)
- Mauvais positionnement, migration ou embolie du dispositif
- Obstruction coronaire
- Œdème pulmonaire
- Réaction allergique (notamment aux médicaments, à l'agent anesthésique, au produit de contraste ou aux matériaux du dispositif, c'est-à-dire au nickel, au titane, au tantale, aux produits d'origine bovine ou aux polyuréthanes)
- Resténose (incluant la formation d'un pannus)
- Saignement ou hémorragie (nécessitant éventuellement une transfusion ou une intervention supplémentaire)
- Sténose ou régurgitation valvulaire (centrale ou paravalvulaire)
- Thrombose de la valve ou du dispositif
- Valeurs de laboratoire anormales (notamment anémie, électrolytes, hémolyse et/ou anémie hémolytique)

En conséquence de ces événements indésirables, il est possible que le patient nécessite une intervention percutanée, médicale ou chirurgicale, y compris une nouvelle intervention et un remplacement de la valve. Ces événements peuvent avoir des conséquences fatales.

8.0 INFORMATIONS DE SÉCURITÉ RELATIVES À L'IMAGERIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE (IRM)



Lors d'études non cliniques, il a été démontré que le système de valve LOTUS Edge™ est compatible sous réserve avec un environnement à résonance magnétique (RM) (aucun risque connu n'ayant été identifié dans les conditions d'utilisation spécifiques). Une IRM peut être réalisée en toute sécurité chez un patient portant ce dispositif dans les conditions suivantes :

- Champs magnétiques statiques de 1,5 et 3,0 teslas
- Gradient de champ magnétique spatial maximal de 9 900 gauss/cm (99 T/m) ou moins (champ statique)
- Système de RM générant un débit d'absorption spécifique (DAS) maximum pour le corps entier théoriquement estimé à 2 W/kg (mode de fonctionnement normal)

Il est prévu que le système de valve LOTUS Edge produise, dans les conditions décrites ci-dessus, une augmentation de température maximale de moins de :

Hausse de température associée à la RF de 1,5 °C (1,5 tesla) avec une hausse de température de fond de 1,1 °C (1,5 tesla) après 15 minutes de balayage continu.

Hausse de température associée à la RF de 1,0 °C (3 teslas) avec une hausse de température de fond de 0,7 °C (3 teslas) après 15 minutes de balayage continu.

Les tests des conditions d'imagerie ont été effectués sous des conditions fluidiques statiques, qui ne simulaient pas un flux sanguin pulsatile.

Lors de tests non cliniques, le plus grand artefact de l'image créé par le dispositif s'étend sur environ 10,4 mm autour du support de la valve LOTUS Edge pour une séquence d'impulsions à écho de gradient dans un système IRM à 3 teslas. Les tests d'artefacts ont été effectués selon les séquences d'IRM recommandées dans la méthode F2119-07 de l'ASTM.

9.0 PRÉSENTATION

Le système de valve LOTUS Edge™ est fourni stérile et est réservé à un usage unique. Le système de valve LOTUS Edge est stérilisé par rayonnement. La partie de valve bioprothétique du dispositif est stérilisée et fixée au moyen d'une solution chimique.

Un enregistreur USB à usage unique est situé sur le côté avant de la boîte d'emballage du produit. Son voyant VERT doit clignoter toutes les 4 secondes dans la fenêtre d'affichage ACTIVE. S'il ne clignote pas, ne pas utiliser le dispositif, au risque de réduire les performances hémodynamiques de la valve. L'enregistreur USB à usage unique doit être éliminé conformément aux exigences locales et régionales relatives à l'équipement électronique.

Ne pas utiliser si le voyant VERT de l'enregistreur USB à usage unique ne clignote pas toutes les 4 secondes dans la fenêtre d'affichage ACTIVE.

Ne pas utiliser si l'emballage est ouvert ou endommagé.

Ne pas utiliser si l'étiquetage est incomplet ou illisible.

9.1 Manipulation et stockage

Conserver à 25 °C (77 °F) ; variations permises entre 15 °C et 30 °C (59 °F et 86 °F). Les conditions d'expédition du dispositif doivent être maintenues entre 2 °C et 40 °C (entre 35,6 °F et 104 °F). Utiliser le produit avant la date limite d'utilisation indiquée sur l'étiquette de l'emballage.

10.0 INSTRUCTIONS D'UTILISATION

10.1 Sélection du dispositif

Sélectionner la valve conformément aux informations relatives aux dimensions fournies dans le **Tableau I** et le **Tableau II**.

Tableau III : Matériel nécessaire (non fourni avec le système de valve LOTUS Edge)

Élément	Quantité
Dispositifs et accessoires requis pour la valvuloplastie (ballonnets de valvuloplastie, guide, introducteur, dispositif de gonflage)	1 de chaque
Introducteur Pour un accès transfémoral : Kit d'introduction Lotus™ – grand Pour un accès transaortique : Gaine d'introduction d'au moins 22 F (≥ 7,33 mm)	1
Guide Guide Safari ² ™ ou guide super/extra-rigide de 0,035 in (0,89 mm) et d'une longueur minimale de 275 cm.	1
Récipients de rinçage (1,0 litre ou plus)	2
Récipients de 500 ml	2
Récipient pour déchets chimiques (2,0 litres ou plus)	1
Sérum physiologique stérile à 0,9 % (1,0 litre)	3
Seringue de 30 ml	2
Poche pour déchets	1
Minuteur	1

10.2 Retrait de l'emballage

1. Un enregistreur USB à usage unique est situé sur le côté avant de la boîte d'emballage du produit. Son voyant VERT doit clignoter toutes les 4 secondes dans la fenêtre d'affichage ACTIVE.

Remarque : Utiliser le dispositif uniquement si un voyant VERT clignote toutes les 4 secondes dans la fenêtre d'affichage ACTIVE de l'enregistreur USB à usage unique. Ne pas utiliser si aucun voyant n'est allumé ou si un voyant rouge clignote dans les panneaux HI (Haut) ou LO (Bas). Remplacer le dispositif.

2. Retirer le dispositif de la boîte. Inspecter la poche à la recherche de signes d'endommagement ou de fuite.

Remarque : En cas de dommage ou de fuite, ne pas utiliser le dispositif. Remplacer le dispositif.

3. Ouvrir la poche (extrémité scellée à chevron [^]) et transférer le plateau contenant le dispositif dans le champ stérile. Inspecter le plateau afin de détecter toute détérioration ou fuite éventuelle.

Remarque : En cas de dommage ou de fuite, ne pas utiliser le dispositif. Remplacer le dispositif.

4. Pour retirer le couvercle de la base du plateau, tenir la base aux emplacements présentant l'indication « HOLD » (tenir) et séparer le couvercle du plateau en soulevant à partir des emplacements présentant l'indication « LIFT » (soulever).
5. Retirer le stylet et le poser dans le deuxième récipient de rinçage.

10.3 Préparation du dispositif

Remarque : La préparation du dispositif ne doit être effectuée que par des personnes ayant suivi la formation adéquate sur le système de valve LOTUS Edge™.

1. Drainer le glutaraldéhyde du flacon de stérilisation dans un récipient à déchets.
2. Retirer le ou les capuchons Luer et raccorder une seringue stérile remplie avec au moins 15 ml de sérum physiologique stérile sur l'orifice destiné au guide et rincer le glutaraldéhyde du système. Répéter l'opération pour l'orifice de rinçage proximal.
3. Desserrer le capuchon blanc du flacon de stérilisation en tenant le capuchon et en tournant le flacon dans le sens des aiguilles d'une montre. Retirer la valve du flacon. Dévisser le petit capuchon et enfoncer le capuchon blanc et les plus petits composants vers l'arrière, avec le cathéter. Humecter l'intérieur du capuchon blanc avec du sérum physiologique pour favoriser le coulisement des composants vers l'arrière.
4. Inspecter la valve et le système de mise en place à la recherche de défauts. Veiller à ce que les feuillets restent humides. En cas de dommage, ne pas utiliser le dispositif. Remplacer le dispositif.
5. Tourner la molette de commande dans le sens inverse des aiguilles d'une montre et vérifier que la valve se verrouille. Le verrouillage doit se produire avant d'entendre ou de ressentir un déclic. Continuer de la tourner jusqu'à arriver à une butée d'arrêt.
6. Déverrouiller la valve en tournant la molette de commande dans le sens des aiguilles d'une montre. Le déverrouillage doit se produire après avoir entendu ou senti un déclic. Poursuivre la rotation jusqu'à ce que l'orifice de rinçage distal commence à bouger.
7. Plonger la valve dans un récipient de rinçage rempli d'au moins 500 ml de sérum physiologique stérile. Tenir l'extrémité distale du cathéter et agiter la valve dans le récipient de rinçage rempli de sérum physiologique stérile pendant au minimum soixante (60) secondes. Maintenir la valve submergée.
8. Répéter le rinçage avec du sérum physiologique stérile neuf une deuxième fois. Maintenir la valve submergée dans le sérum physiologique stérile.
9. Après le deuxième rinçage, insérer avec précaution le stylet de gainage tout entier par la lumière de l'extrémité conique et submerger à nouveau la valve.

10. Avec la valve submergée et le cathéter non submergé, rincer les orifices de rinçage distal et proximal avec au moins 15 ml de sérum physiologique stérile.
11. Avec la valve et l'extrémité du cathéter submergées, rincer les orifices de rinçage distal et proximal avec au moins 15 ml de sérum physiologique stérile. Remuer doucement la valve dans le sérum physiologique stérile jusqu'à l'élimination des bulles piégées dans les feuillets.
12. À l'état submergé, introduire la valve en tournant la molette de commande dans le sens des aiguilles d'une montre, tout en sertissant la valve en se conformant à la formation axée sur la préparation du dispositif pour assurer la transition en douceur dans le cathéter.

REMARQUE : Lors de l'introduction de la gaine, ne pas dépasser le joint de raccord avant que le guide ne soit au niveau de l'anneau.

13. Placer l'extrémité conique correctement. Retirer avec précaution le stylet et rincer la lumière destinée au guide avec au moins 30 ml de sérum physiologique stérile et jusqu'à ce qu'aucune bulle d'air ne soit visible. Retirer avec précaution les deux capuchons du flacon de stérilisation du cathéter.

10.4 Implantation

Avertissement : L'implantation du dispositif ne doit être effectuée que par des médecins ayant suivi la formation adéquate sur le système de valve LOTUS Edge™.

1. Introduire la gaine d'introduction dans l'artère d'accès conformément aux instructions fournies avec le dispositif.
2. Si le médecin intervenant décide d'effectuer une valvuloplastie aortique par ballonnet, elle doit être exécutée sur la valvule aortique native, en respectant les techniques standard et en utilisant le ballonnet de calibre approprié pour garantir le déploiement complet de la valve prothétique.

REMARQUE : Avant de procéder à la valvuloplastie aortique par ballonnet, vérifier que le dispositif a été préparé conformément aux consignes de préparation du dispositif.

3. Charger par l'arrière le cathéter de mise en place sur un guide super/extra-rigide de 0,035 in (0,89 mm) en maintenant le bon positionnement du guide dans la valvule native et dans le ventricule.

REMARQUE : Le guide doit être manipulé de sorte à éviter un traumatisme vasculaire ou ventriculaire, tout au long de l'intervention.

4. Faire progresser le système de mise en place sur le guide. Vérifier le positionnement de l'extrémité conique avant de procéder.
5. Faire progresser le système de mise en place par l'introducteur. Pendant la progression, activer le revêtement hydrophile sur le cathéter externe avec du sérum physiologique stérile.
6. Sous radioscopie, faire progresser le système dans l'aorte descendante et dans la crosse aortique. Tout en faisant avancer le système, veiller à ce que le repère central soit orienté vers la plus grande courbure de l'anatomie. Utiliser une vue orthogonale pour garantir la meilleure visualisation possible. Traverser avec précaution l'anneau de la valvule aortique.

REMARQUE : Il est possible de réduire le risque de traumatisme vasculaire lors du repérage en maintenant l'orientation du repère vers la plus grande courbure, lors de son passage par la crosse aortique.

REMARQUE : En cas de pliure du cathéter pendant le repérage, retirer et remplacer la valve et le système de mise en place.

7. Déployer la valve en tournant la molette de commande dans le sens inverse des aiguilles d'une montre. Positionner la valve à l'emplacement souhaité.

REMARQUE : Généralement, la base effilée de l'implant final est située à approximativement 4 mm sous le niveau de l'anneau.

8. Placer le système en pause et confirmer sous radioscopie le verrouillage de la valve (c'est-à-dire l'absence d'espace entre les repères de l'attache et du montant sur les trois mécanismes de verrouillage). Continuer à tourner la molette de commande dans le sens inverse des aiguilles d'une montre jusqu'à ressentir un déclic et jusqu'à atteindre une butée d'arrêt.

REMARQUE : Il est nécessaire d'évaluer l'alignement rotationnel du montant supérieur et de l'attache avant le verrouillage, ainsi que la fermeture uniforme de l'interstice pendant le verrouillage. Une mauvaise évaluation peut entraîner des complications consécutives à l'intervention.

REMARQUE : Une vue orthogonale est nécessaire pour confirmer le verrouillage. Une mauvaise évaluation pourrait conduire au déploiement d'une valve déverrouillée.

REMARQUE : Si un déclic se produit avant la confirmation visuelle du verrouillage de la valve, tourner la molette de commande dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à entendre un autre déclic. Retenter ensuite de verrouiller la valve lentement.

MISE EN GARDE : S'il est impossible de verrouiller ou de déverrouiller la valve, tenter de la rengainer par des rotations de la molette de commande bleue dans le sens des aiguilles d'une montre pour extraire la valve et le système de mise en place. S'il est impossible de rengainer la valve, envisager une intervention chirurgicale.

9. Évaluer le débit coronaire, ainsi que l'emplacement, le fonctionnement et la taille de la valve. Si un repositionnement est souhaité, tourner la molette de commande dans le sens des aiguilles d'une montre pour déverrouiller la valve, et ceci jusqu'à ce qu'elle soit partiellement ou complètement dans la gaine afin de permettre son repositionnement. Une fois la valve repositionnée, la redéployer complètement en tournant la molette de commande dans le sens inverse des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'elle se verrouille, qu'un déclic soit ressenti et qu'une butée d'arrêt soit atteinte.

REMARQUE : Si le repositionnement se fait à un niveau supérieur, effectuer un rengainage partiel. Si le repositionnement se fait à un niveau inférieur, un rengainage complet (au-delà des repères du montant) pourrait être nécessaire.

REMARQUE : Un rengainage partiel (et un dégainage ultérieur) peut être effectué un nombre illimité de fois à n'importe quelle phase de la procédure avant la libération de la valve. Il est possible de rengainer totalement la valve (au-delà des repères du montant) une fois au cours de l'intervention et à n'importe quelle phase avant la libération de la valve. Si un deuxième rengainage total s'avère nécessaire, remplacer le dispositif.

REMARQUE : Si le médecin craint que la valve soit sous-dimensionnée, il peut tirer doucement pour évaluer les propriétés d'ancrage.

REMARQUE : En cas d'étranglement sévère, évaluer l'hémodynamique de la valve et envisager un repositionnement ou l'emploi d'un dispositif plus petit.

10. Vérifier la position et le fonctionnement de la valve avant de procéder à la libération.
11. Pour libérer la valve, faire glisser le système de sécurité pour l'ouvrir. Tourner lentement l'anneau de dégagement dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce que les premiers groupes de lignes (signe de pause) sur le contrôleur et l'anneau de dégagement soient alignés. Placer le système en pause et confirmer que la valve est verrouillée et fonctionne correctement.

REMARQUE : C'est le dernier stade auquel le retrait de la valve est possible.

12. Une fois l'évaluation finale de la valve terminée, reprendre la rotation de l'anneau de dégagement dans le même sens (sens des aiguilles d'une montre) et observer les 3 tiges se détacher de la valve.
13. Continuer de tourner jusqu'à ce qu'une butée d'arrêt soit ressentie en s'assurant que le deuxième groupe de lignes sur le contrôleur et l'anneau de dégagement sont alignés (c'est-à-dire que les colliers sont dégagés du support de la valve). Tirer légèrement sur le cathéter pour désengager les structures d'aide au gainage.

REMARQUE : Commencer le rengainage avant le désengagement des structures d'aide au gainage risque de provoquer une embolie de la valve.

14. Tourner la molette de commande dans le sens des aiguilles d'une montre pour rengainer le système de mise en place. Rétracter le système de mise en place dans l'aorte ascendante. Continuer de tourner la molette de commande dans le sens des aiguilles d'une montre pour placer l'extrémité conique dans l'extrémité du cathéter, puis extraire avec précaution le système de mise en place du corps du patient, à travers l'introducteur.

REMARQUE : Positionner l'extrémité conique correctement pour assurer un retrait en douceur.

11.0 ÉTUDES CLINIQUES

11.1 Essai randomisé contrôlé REPRISE III (ERC)

Objectif principal : L'objectif principal de l'essai randomisé contrôlé REPRISE III était d'évaluer la sécurité et l'efficacité du système de valve Lotus™ dans le cadre du remplacement de valve aortique transcathéter (transcatheter aortic valve replacement, TAVR) chez des patients symptomatiques présentant une sténose aortique native calcifiée sévère et étant considérés à risque extrême ou élevé de remplacement chirurgical de valve.

Plan expérimental : L'étude clinique REPRISE III est un essai prospectif, multicentrique, contrôlé et randomisé (2:1) conçu pour évaluer la sécurité et l'efficacité du système de valve Lotus™ pour le remplacement de valve aortique transcathéter chez des patients symptomatiques atteints de sténose aortique native calcifiée sévère. Les patients présentaient un diagnostic documenté de sténose aortique native calcifiée sévère, avec une surface valvulaire aortique (AVA) initiale $\leq 1,0 \text{ cm}^2$ (ou un index AVA $\leq 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) et un gradient de pression moyen $\geq 40 \text{ mmHg}$ ou une vitesse de jet $\geq 4 \text{ m/s}$, avec classe fonctionnelle NYHA $\geq \text{II}$ et étaient considérés par une équipe de cardiologie comme étant à risque élevé ou extrême pour une chirurgie (mortalité opératoire prédite ou risque de morbidité grave irréversible $\geq 15\%$ ou $\geq 50\%$, respectivement). Selon l'imagerie diagnostique préopératoire, les patients avaient une taille d'anneau aortique documentée $\geq 20 \text{ mm}$ et $\leq 27 \text{ mm}$.

Les patients avaient été placés par randomisation, selon une répartition 2:1, dans un groupe traité avec le système de valve Lotus (tailles de valve de 23 mm, 25 mm et 27 mm) ou dans un groupe traité avec la valve CoreValve™ disponible sur le marché (tailles de valve de 26 mm, 29 mm et 31 mm). Un centre a été autorisé à utiliser le système de valve CoreValve™ Evolut™ R selon la matrice de tailles précédemment mentionnée s'il n'avait plus accès à la valve CoreValve.

Le critère d'évaluation principal de la sécurité était un critère composite incluant : mortalité toutes causes confondues, accident vasculaire cérébral, événements d'hémorragie mettant en jeu le pronostic vital ou majeure, lésion rénale aiguë de stade 2 ou 3 ou complications vasculaires majeures à 30 jours. Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était un critère composite incluant : mortalité toutes causes confondues, accident vasculaire cérébral invalidant et régurgitation paravalvulaire (RPV) modérée ou supérieure (selon une évaluation réalisée dans un laboratoire central indépendant) à 1 an. Le critère d'évaluation secondaire était le taux de RPV modérée ou supérieure déterminé par le laboratoire central à 1 an.

Un total de 912 patients (607 traités avec la valve Lotus, 305 avec la valve CoreValve) ont été randomisés et inclus dans 55 centres situés en Australie, au Canada, en Europe et aux États-Unis.

Le suivi incluait des évaluations cliniques effectuées à la sortie de l'hôpital ou 7 jours après l'intervention (si la sortie intervenait plus tard), 30 jours, 6 mois, 1 an, puis tous les ans pendant 5 ans après l'intervention. Les patients participant sans recevoir une valve de l'étude (Lotus or CoreValve) ont fait l'objet d'un suivi d'une durée de 1 an. Cette étude est maintenant considérée terminée en ce qui concerne le critère d'évaluation principal.

Les données suivantes résument les résultats de l'ERC REPRISE III.

11.1.1 Données démographiques

Le **Tableau IV** présente les données démographiques et les caractéristiques cliniques initiales pour l'ensemble d'analyse en intention de traiter (Intention-to-Treat, ITT). Les deux cohortes étaient bien équilibrées. Globalement, la moyenne d'âge était de 83 ans et environ la moitié des patients étaient des femmes. La proportion de patients considérés à risque extrême d'intervention chirurgicale était similaire entre les 2 groupes.

Tableau IV : Données démographiques et caractéristiques cliniques initiales

Variable	Lotus™ (N = 607)	CoreValve™ (N = 305)
Âge au moment du consentement (ans)	82,8 ± 7,1 (607)	82,9 ± 7,6 (305)
Femme	50,1 % (304/607)	52,1 % (159/305)
Évaluations globales des risques		
Risque extrême	23,1 % (140/607)	21,6 % (66/305)
Risque élevé	76,9 % (467/607)	78,4 % (239/305)
EuroSCORE 2011 (%)	6,4 ± 5,5 (605)	6,4 ± 5,5 (304)
Score STS (%)	6,7 ± 4,0 (607)	6,9 ± 4,1 (305)
Score STS ≥ 8	31,0 % (188/607)	29,5 % (90/305)
Score STS < 8	69,0 % (419/607)	70,5 % (215/305)
Aorte porcelaine	4,5 % (19/419)	3,3 % (7/215)
Hypertension pulmonaire sévère	8,1 % (34/419)	8,4 % (18/215)
Maladie orthopédique	18,6 % (78/419)	12,6 % (27/215)
Maladie neuromusculaire	1,4 % (6/419)	2,3 % (5/215)
Antécédents de radiothérapie thoracique	4,1 % (17/419)	3,7 % (8/215)
Thorax hostile	4,1 % (17/419)	4,7 % (10/215)
Maladie pulmonaire sévère	15,3 % (64/419)	14,0 % (30/215)
Pontage aorto-coronarien (PAC) à risque de réopération	16,0 % (67/419)	20,0 % (43/215)
Maladie hépatique de classe A ou B de Childs	1,7 % (7/419)	1,9 % (4/215)
Fragilité	72,6 % (304/419)	70,7 % (152/215)
Âge ≥ 90 ans	10,0 % (42/419)	12,6 % (27/215)
Autre	4,1 % (17/419)	7,0 % (15/215)
Antécédents médicaux généraux		
Diabète sucré (traité médicalement)	30,9 % (187/606)	32,6 % (99/304)
Antécédents d'hyperlipidémie (traitée médicalement)	74,6 % (453/607)	75,7 % (230/304)
Antécédents d'hypertension	91,8 % (557/607)	93,8 % (286/305)
Antécédents de maladie vasculaire périphérique	31,1 % (187/602)	25,7 % (78/304)
Antécédents d'insuffisance rénale dialyse-dépendante	0,2 % (1/603)	1,3 % (4/305)
BPCO – Oxygénéodépendant (oxygène d'appoint)	6,5 % (39/599)	6,3 % (19/303)
Antécédents cardiaques		
Antécédents de maladie coronarienne	71,5 % (433/606)	73,4 % (224/305)
Antécédents d'infarctus du myocarde	18,3 % (109/597)	19,0 % (58/305)
Antécédents d'insuffisance cardiaque congestive	77,0 % (463/601)	79,8 % (241/302)
Antécédents d'intervention coronaire percutanée	33,1 % (201/607)	32,5 % (99/305)
Antécédents de pontage aorto-coronarien	23,6 % (143/606)	23,3 % (71/305)
Antécédents de fibrillation auriculaire	35,1 % (213/606)	31,6 % (96/304)
Antécédents de flutter auriculaire	4,9 % (29/594)	6,7 % (20/300)
Implantation antérieure d'un stimulateur cardiaque	17,8 % (108/607)	19,0 % (58/305)
Classe fonctionnelle NYHA		
Classe I	0,0 % (0/607)	0,0 % (0/305)
Classe II	28,7 % (174/607)	32,1 % (98/305)
Classe III	63,6 % (386/607)	61,0 % (186/305)
Classe IV	7,7 % (47/607)	6,9 % (21/305)
Antécédents neurologiques		
Antécédents d'accident ischémique transitoire	8,3 % (50/601)	7,9 % (24/303)
Antécédents d'accident cérébrovasculaire	11,3 % (68/603)	14,5 % (44/304)

Tableau IV : Données démographiques et caractéristiques cliniques initiales

Variable	Lotus™ (N = 607)	CoreValve™ (N = 305)
Évaluations cognitives et des conditions de vie quotidienne		
Mini-évaluation cognitive du score de démence	3,6 ± 1,4 (599)	3,7 ± 1,4 (304)
Indice de Katz – Échelle des activités de la vie quotidienne	5,6 ± 0,9 (605)	5,6 ± 1,0 (305)
Évaluations de l'équilibre et de la force		
Utilisation d'un fauteuil roulant	5,8 % (35/606)	4,9 % (15/305)
Vitesse de marche moyenne sur 5 mètres (secondes)	8,7 ± 5,2 (565)	8,7 ± 4,2 (285)
Chutes au cours des 6 derniers mois	0,4 ± 1,1 (604)	0,5 ± 1,8 (304)
Force de préhension maximale moyenne (kg)	21,1 ± 10,1 (605)	20,4 ± 9,7 (303)
Signes échocardiographiques		
Surface valvulaire aortique (cm ²)	0,69 ± 0,19 (541)	0,70 ± 0,19 (280)
Gradient valvulaire aortique moyen (mmHg)	44,64 ± 13,35 (575)	43,85 ± 12,31 (294)
Index de vélocité doppler	0,22 ± 0,05 (553)	0,23 ± 0,05 (292)
Les valeurs sont exprimées sous forme de moyenne ± écart-type (n) ou de % (nombre/ taille de l'échantillon). Abréviations : PAC = pontage aorto-coronarien BPCO = bronchopneumopathie chronique obstructive NYHA = New York Heart Association STS = Society of Thoracic Surgeons		

11.1.2 Caractéristiques de l'intervention

Les caractéristiques de l'intervention sont présentées dans le **Tableau V**.

Tableau V : Caractéristiques de l'intervention

Mesure	Lotus (N = 607)	CoreValve (N = 305)
Temps écoulé entre la randomisation et l'intervention (jours)	13,0 ± 17,7 (596)	13,0 ± 12,6 (301)
Durée totale de l'intervention (minutes)	86,8 ± 41,8 (596)	76,7 ± 40,6 (299)
Durée totale avec l'introducteur de l'étude (min)	50,4 ± 24,1 (595)	44,9 ± 36,9 (297)
Durée totale avec le système de mise en place de la valve de l'étude (min)	23,8 ± 17,6 (595)	15,0 ± 17,0 (298)
Durée totale de la radioscopie (min)	27,1 ± 10,8 (595)	22,2 ± 12,2 (299)
Contraste total utilisé pendant l'intervention (cc)	110,6 ± 62,3 (593)	120,9 ± 64,6 (299)
Après dilatation	1,5 % (9/596)	31,2 % (94/301)
ÉTO utilisée pendant l'implantation	59,2 % (353/596)	55,7 % (167/300)
Réussite de l'accès vasculaire, de la mise en place et du déploiement du système de valve de l'étude, ainsi que de la récupération du système de mise en place	97,8 % (583/596)	99,0 % (297/300)
Conversion vers chirurgie à cœur ouvert	0,7 % (4/596)	0,7 % (2/300)
Utilisation non planifiée de pontage cardio-pulmonaire	0,7 % (4/596)	1,0 % (3/300)
Les valeurs sont exprimées sous forme de moyenne ± écart-type (n) ou de % (nombre/ taille de l'échantillon). Abréviations : ÉTO = échocardiographie transœsophagienne		

11.1.3 Résultats de l'étude

11.1.3 (i) Critères principaux d'évaluation de la sécurité et de l'efficacité

Critère d'évaluation principal de la sécurité :

Le critère d'évaluation principal de la sécurité était un critère composite incluant : mortalité toutes causes confondues, accident vasculaire cérébral, événements d'hémorragie mettant en jeu le pronostic vital ou majeure, lésion rénale aiguë de stade 2 ou 3 ou complications vasculaires majeures à 30 jours. L'ensemble d'analyse primaire pour le critère d'évaluation principal de la sécurité est l'ensemble d'analyse avec implantation qui incluait tous les patients

ayant signé un formulaire de consentement éclairé, inclus à l'essai et implantés avec le dispositif à l'étude randomisée qui leur avait été attribué.

L'hypothèse de non-infériorité pour le critère d'évaluation principal de la sécurité était satisfaite puisque, dans l'ensemble d'analyse avec implantation, le taux pour le groupe traité avec la valve Lotus™ (20,3 %) n'était pas inférieur au taux obtenu avec le groupe traité avec la valve CoreValve™ (17,2 %). La non-infériorité a été confirmée puisque la limite supérieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 97,5 % sur la différence entre les groupes de traitement était inférieure à la marge de non-infériorité (de 10,5 %), avec une valeur $P < 0,025$ ($P = 0,0027$). Les résultats étaient similaires concernant l'ensemble d'analyse ITT.

Tableau VI : Test de non-infériorité pour le critère d'évaluation principal de la sécurité

Ensemble d'analyse	Lotus (N = 577)	CoreValve (N = 297)	Différence [IC à 95 %]	LSIC unilatéral à 97,5 % ^a	Marge de non- infériorité	Valeur de P unilatérale ^b
Implanté (N = 874)	20,3 % (117/576)	17,2 % (51/297)	3,1 % [-2,3 %, 8,5 %]	8,32 %	10,5 %	0,0027
Intention de traiter (N = 912)	19,0 % (114/601)	16,2 % (49/303)	2,8 % [-2,4 %, 8,0 %]	7,75 %	10,5 %	0,0011

Les taux sont exprimés en % (nombre/taille de l'échantillon).
a : Limite supérieure de l'intervalle de confiance Farrington-Manning ;
b : Valeur de P obtenue par un test de Farrington-Manning sur la base d'une distribution gaussienne (respectant la loi normale)
Abréviations :
IC = Intervalle de confiance
LSIC = Limite supérieure de l'intervalle de confiance

La **Figure II** illustre l'absence de différence entre les deux groupes de traitement à 1 an pour le critère d'évaluation composite de la sécurité (mortalité toutes causes confondues, accident vasculaire cérébral, événements d'hémorragie mettant en jeu le pronostic vital ou majeure, lésion rénale aiguë de stade 2 ou 3 et complications vasculaires majeures).

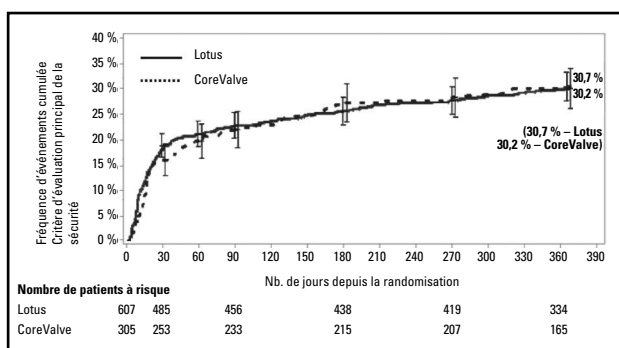


Figure II : Critère d'évaluation principal composite de la sécurité à 1 an, ensemble d'analyse en intention de traiter

Le **Tableau VII** montre que les composants du critère d'évaluation principal de la sécurité étaient similaires entre les deux groupes de traitement à 30 jours.

Tableau VII : Composants du critère d'évaluation principal de la sécurité à 30 jours, ensemble d'analyse ITT

Résultat	Lotus (N = 607)	CoreValve (N = 305)
Mortalité toutes causes confondues	2,5 % (15/601)	2,3 % (7/303)
Accident vasculaire cérébral	4,8 % (29/601)	4,3 % (13/303)
Invalide	2,0 % (12/601)	3,3 % (10/303)
Hémorragie mettant en jeu le pronostic vital ou invalidante	8,0 % (48/601)	5,0 % (15/303)
Hémorragie majeure	4,8 % (29/601)	5,9 % (18/303)
Complications vasculaires majeures	7,0 % (42/601)	5,3 % (16/303)
Lésion rénale aiguë	2,5 % (15/601)	3,6 % (11/303)

Les valeurs sont exprimées en % (nombre/taille de l'échantillon)

Critère d'évaluation principal de l'efficacité

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était un critère composite incluant : mortalité toutes causes confondues, accident vasculaire cérébral invalidant et régurgitation paravalvulaire (RPV) modérée ou supérieure (selon une évaluation réalisée dans un laboratoire central indépendant) à 1 an. La principale hypothèse du critère d'évaluation principal de l'efficacité était que la valve Lotus™ était non inférieure à la valve CoreValve™ lors de l'analyse sur l'ensemble d'analyse avec implantation.

L'hypothèse de non-infériorité pour le critère d'évaluation principal de l'efficacité était satisfaite puisque, dans l'ensemble d'analyse avec implantation, le taux pour le groupe traité avec la valve Lotus (15,4 %) n'était pas inférieur au taux obtenu avec le groupe traité avec la valve CoreValve (25,5 %). Le respect de la non-infériorité a été admis de manière définitive puisque la limite supérieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 97,5 % sur la différence entre les groupes de traitement (Lotus moins CoreValve ; -4,41 %) était inférieure à la marge de non-infériorité (de 9,5 %), avec une valeur $P < 0,025$ ($P < 0,0001$).

Selon le plan d'analyses statistiques pré-spécifié, un test de supériorité comparant la valve Lotus à la valve CoreValve pour le critère d'évaluation principal de l'efficacité devait être effectué si le taux obtenu pour la valve Lotus était inférieur à celui obtenu avec la valve CoreValve ; la non-infériorité a été démontrée pour les critères d'évaluation principaux de la sécurité et de l'efficacité, et la supériorité a été démontrée pour le critère secondaire. L'ensemble d'analyse principal pour le test de supériorité pour le critère d'évaluation principal de l'efficacité était l'ensemble d'analyse ITT. Il a été démontré que la valve Lotus était non inférieure et également supérieure à la valve CoreValve pour le critère d'évaluation principal de l'efficacité.

Le **Tableau VIII** présente les résultats du test de non-infériorité et de supériorité pour le critère d'évaluation principal de l'efficacité. Il a été démontré que la valve Lotus était non inférieure et également supérieure à la valve CoreValve pour le critère d'évaluation principal de l'efficacité.

Tableau VIII : Test de non-infériorité et test de supériorité pour le critère d'évaluation principal de l'efficacité

Ensemble d'analyse	Lotus	CoreValve	Différence [IC à 95 %]	LSIC unilatéral à 97,5 % ^a	Marge de non-infériorité	Valeur de P ^b	
						Non-infériorité	Supériorité
ITT (N = 912)	(N = 607)	(N = 305)	-10,2 % [-16,3 %, -4,0 %]	-4,54 %	9,5 %	< 0,0001	0,0006
	15,8 % (82/520)	26,0 % (68/262)					
Implanté (N = 874)	(N = 577)	(N = 297)	-10,1 % [-16,2 %, -3,9 %]	-4,41 %	9,5 %	< 0,0001	0,0007
	15,4 % (78/506)	25,5 % (66/259)					

Les taux sont exprimés en % (nombre/taille de l'échantillon).
a : Limite supérieure de l'intervalle de confiance de Farrington-Manning
b : La valeur de P a été obtenue grâce au test de Farrington-Manning selon une distribution gaussienne (respect de la loi normale) pour le test de la non-infériorité et à un test de khi-deux pour le test de la supériorité.

11.1.3 (ii) Critère secondaire d'évaluation

Le critère secondaire d'évaluation était le taux de RPV modérée ou supérieure déterminé par le laboratoire central à 1 an. L'ensemble d'analyse principal pour le test de supériorité pour le critère d'évaluation secondaire était l'ensemble d'analyse ITT.

Le critère d'évaluation secondaire était respecté car, dans l'ensemble d'analyse ITT, le taux de RPV modérée ou supérieure déterminé en laboratoire pour le groupe traité avec la valve Lotus (0,9 %) était supérieur au taux obtenu avec le groupe traité par la valve CoreValve (6,9 %, $P < 0,0001$).

Tableau IX : Test de supériorité pour le critère secondaire

Ensemble d'analyse	Lotus™	CoreValve™	Différence [IC à 95 %]	Valeur de P ^a
Intention de traiter (N = 912)	(N = 607)	(N = 305)	-6,1 % [-9,6 %, -2,6 %]	< 0,0001
	0,9 % (4/452)	6,9 % (15/216)		
Implanté (N = 874)	(N = 577)	(N = 297)	-6,0 % [-9,5 %, -2,5 %]	< 0,0001
	0,9 % (4/443)	6,9 % (15/216)		

Les taux sont exprimés en % (nombre/taille de l'échantillon).
a : La valeur de P est obtenue par un test de khi-deux effectué lors de l'évaluation de la supériorité.

11.1.3 (iii) Données supplémentaires sur la sécurité

Le **Tableau X** présente les taux binaires des événements définis par le VARC et adjugés par le CEC survenant entre la randomisation et 30 jours et 1 an dans l'ensemble d'analyse ITT.

Tableau X : Événements définis par le VARC se produisant jusqu'à 30 jours et 1 an ; ensemble d'analyse ITT ; taux binaires

Résultat	30 jours		1 an	
	Lotus (N = 607)	CoreValve (N = 305)	Lotus (N = 607)	CoreValve (N = 305)
Mortalité toutes causes confondues	2,5 % (15/601)	2,3 % (7/303)	11,9 % (70/587)	13,5 % (40/297)
Cardiovasculaire	2,3 % (14/601)	2,3 % (7/303)	7,7 % (45/587)	9,8 % (29/297)
Non cardiovasculaire	0,2 % (1/601)	0,0 % (0/303)	4,3 % (25/587)	3,7 % (11/297)
Accident vasculaire cérébral	4,8 % (29/601)	4,3 % (13/303)	7,0 % (41/587)	9,4 % (28/297)
Invalidant	2,0 % (12/601)	3,3 % (10/303)	3,6 % (21/587)	7,1 % (21/297)
Ischémique	1,8 % (11/601)	3,3 % (10/303)	2,9 % (17/587)	6,4 % (19/297)
Hémorragique	0,2 % (1/601)	0,0 % (0/303)	0,7 % (4/587)	0,3 % (1/297)
Indéterminé	0,0 % (0/601)	0,0 % (0/303)	0,2 % (1/587)	0,3 % (1/297)
Non invalidant	2,8 % (17/601)	1,0 % (3/303)	3,6 % (21/587)	2,4 % (7/297)
Ischémique	2,3 % (14/601)	1,0 % (3/303)	3,1 % (18/587)	2,4 % (7/297)
Hémorragique	0,2 % (1/601)	0,0 % (0/303)	0,2 % (1/587)	0,0 % (0/297)
Indéterminé	0,3 % (2/601)	0,0 % (0/303)	0,3 % (2/587)	0,0 % (0/297)
Mortalité toutes causes confondues ou accident vasculaire cérébral invalidant	4,0 % (24/601)	5,3 % (16/303)	13,3 % (78/587)	17,8 % (53/297)
Décès d'origine cardiaque ou accident vasculaire cérébral invalidant	3,8 % (23/601)	5,3 % (16/303)	9,5 % (56/587)	14,8 % (44/297)
Complications vasculaires majeures	7,0 % (42/601)	5,3 % (16/303)	7,7 % (45/587)	6,1 % (18/297)
Liée au site d'accès	4,7 % (28/601)	3,3 % (10/303)	5,1 % (30/587)	3,7 % (11/297)
Non liée au site d'accès	2,5 % (15/601)	2,0 % (6/303)	2,7 % (16/587)	2,4 % (7/297)
Implantation d'un nouveau SCD	29,1 % (175/601)	15,8 % (48/303)	34,2 % (201/587)	18,5 % (55/297)
Aucun SCD préalablement implanté	35,5 % (175/493)	19,6 % (48/245)	41,4 % (201/485)	23,0 % (55/239)
Hémorragie	12,8 % (77/601)	10,9 % (33/303)	18,1 % (106/587)	17,8 % (53/297)
Mettant en jeu le pronostic vital ou invalidante	8,0 % (48/601)	5,0 % (15/303)	9,9 % (58/587)	9,8 % (29/297)
Majeure	4,8 % (29/601)	5,9 % (18/303)	8,3 % (49/587)	8,4 % (25/297)
Infarctus du myocarde	0,7 % (4/601)	1,3 % (4/303)	3,2 % (19/587)	4,4 % (13/297)
IDM péri-opératoire	0,5 % (3/601)	1,0 % (3/303)	0,5 % (3/587)	1,3 % (4/297)
IDM spontané	0,2 % (1/601)	0,3 % (1/303)	2,7 % (16/587)	3,4 % (10/297)
Lésion rénale aiguë	2,5 % (15/601)	3,6 % (11/303)	2,6 % (15/587)	3,7 % (11/297)

Tableau X : Événements définis par le VARC se produisant jusqu'à 30 jours et 1 an ; ensemble d'analyse ITT ; taux binaires

Résultat	30 jours		1 an	
	Lotus™ (N = 607)	CoreValve™ (N = 305)	Lotus (N = 607)	CoreValve (N = 305)
Stade 2	1,0 % (6/601)	1,3 % (4/303)	1,0 % (6/587)	1,3 % (4/297)
Stade 3	1,5 % (9/601)	2,3 % (7/303)	1,5 % (9/587)	2,4 % (7/297)
Répétition de l'intervention pour trouble valvulaire	0,0 % (0/601)	1,0 % (3/303)	0,2 % (1/587)	2,0 % (6/297)
TAVR	0,0 % (0/601)	0,7 % (2/303)	0,0 % (0/587)	1,7 % (5/297)
Valvuloplastie	0,0 % (0/601)	0,0 % (0/303)	0,0 % (0/587)	0,0 % (0/297)
SAVR	0,0 % (0/601)	0,0 % (0/303)	0,2 % (1/587)	0,0 % (0/297)
Autre	0,0 % (0/601)	0,3 % (1/303)	0,0 % (0/587)	0,3 % (1/297)
Hospitalisation	1,7 % (10/601)	3,0 % (9/303)	11,2 % (66/587)	13,8 % (41/297)
Nouvelle survenue d'une fibrillation ou d'un flutter auriculaire	5,8 % (35/601)	4,3 % (13/303)	6,6 % (39/587)	4,7 % (14/297)
Fibrillation auriculaire	5,8 % (35/601)	4,3 % (13/303)	6,6 % (39/587)	4,7 % (14/297)
Flutter auriculaire	0,0 % (0/601)	0,0 % (0/303)	0,0 % (0/587)	0,0 % (0/297)
Obstruction coronaire	0,2 % (1/601)	0,3 % (1/303)	0,2 % (1/587)	0,7 % (2/297)
Tamponnade cardiaque	2,5 % (15/601)	1,0 % (3/303)	2,6 % (15/587)	1,3 % (4/297)
Mauvais positionnement de la valve aortique prothétique	0,0 % (0/601)	2,6 % (8/303)	0,0 % (0/587)	2,7 % (8/297)
Migration de la valve	0,0 % (0/601)	0,7 % (2/303)	0,0 % (0/587)	0,7 % (2/297)
Embolie de la valve	0,0 % (0/601)	2,0 % (6/303)	0,0 % (0/587)	2,0 % (6/297)
Déploiement ectopique de la valve	0,0 % (0/601)	0,3 % (1/303)	0,0 % (0/587)	0,3 % (1/297)
Déploiement TAV-in-TAV	0,0 % (0/601)	3,0 % (9/303)	0,0 % (0/587)	3,7 % (11/297)
Thrombose de la prothèse valvulaire aortique	0,0 % (0/601)	0,0 % (0/303)	1,5 % (9/587)	0,0 % (0/297)
Endocardite de la prothèse valvulaire aortique	0,2 % (1/601)	0,0 % (0/303)	0,7 % (4/587)	0,0 % (0/297)
Les valeurs sont exprimées en % (nombre/taille de l'échantillon). Abréviations : CEC = Comité des événements cliniques VARC = Valve Academic Research Consortium IDM = Infarctus du myocarde SCD = Stimulateur cardiaque définitif SAVR = Remplacement chirurgical de valve aortique TAV = Valve aortique transcathéter TAVR = Remplacement de valve aortique transcathéter				

Les courbes des événements en fonction du délai de survenue des événements (analyse de Kaplan-Meier) jusqu'à 1 an pour les décès toutes causes confondues, les décès toutes causes confondues ou accident vasculaire cérébral invalidant et accident vasculaire cérébral invalidant sont présentées ci-après pour l'ensemble d'analyse ITT. Le taux estimé de survenue des événements pour les décès toutes causes confondues jusqu'à 1 an était similaire pour les 2 cohortes (11,9 % pour la valve Lotus et 13,7 % pour la valve CoreValve). Le résultat combiné des décès toutes causes confondues et accident vasculaire cérébral invalidant jusqu'à 1 an était de 13,2 % pour la valve Lotus comparativement à 17,9 % pour la valve CoreValve. Le taux estimé pour l'accident vasculaire cérébral invalidant jusqu'à 1 an était de 3,6 % pour la valve Lotus comparativement à 7,3 % pour la valve CoreValve.

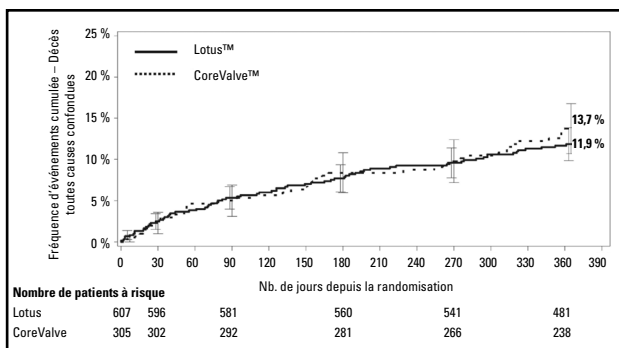


Figure III : Courbe des événements de Kaplan-Meier pour les décès toutes causes confondues jusqu'à 1 an après la randomisation ; ensemble d'analyse ITT

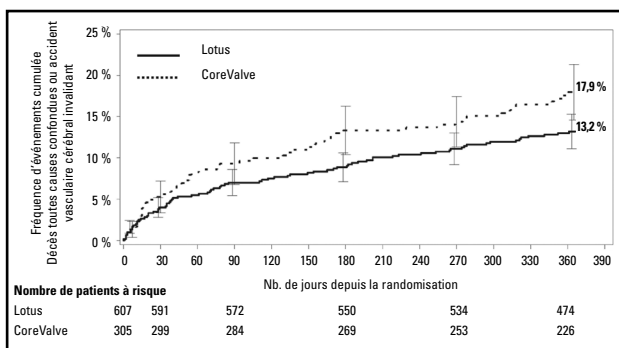


Figure IV : Courbe des événements de Kaplan-Meier pour les décès toutes causes confondues ou accident vasculaire cérébral invalidant jusqu'à 1 an après la randomisation ; ensemble d'analyse ITT

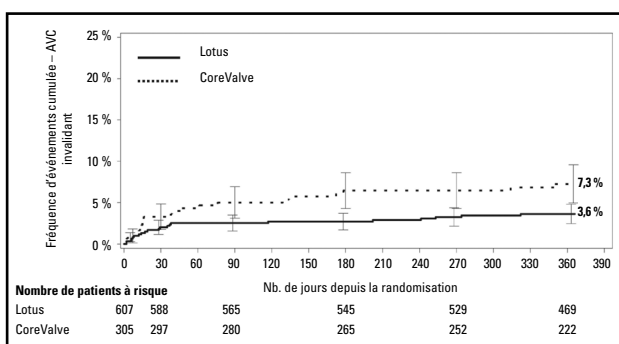


Figure V : Courbe des événements de Kaplan-Meier pour accident vasculaire cérébral invalidant jusqu'à 1 an après la randomisation ; ensemble d'analyse ITT

11.1.3 (iv) Données supplémentaires sur l'efficacité

La **Figure VI** montre que le gradient aortique moyen a été amélioré dans les deux cohortes entre l'état initial et la sortie de l'hôpital et qu'il est resté faible jusqu'à 1 an. La surface d'orifice effective (EOA) moyenne a connu une amélioration dans les deux cohortes entre l'état initial et la sortie de l'hôpital et est demeurée à un niveau élevé jusqu'à 1 an.

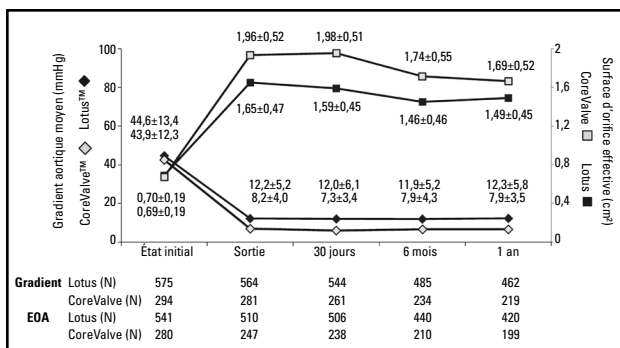


Figure VI : Gradient aortique moyen et surface d'orifice effective jusqu'à 1 an ; ensemble d'analyse ITT

La variation de la régurgitation aortique paravalvulaire en fonction du temps est illustrée dans la **Figure VII**. Lors de la sortie de l'hôpital, 87,4 % des patients évaluable dans la cohorte Lotus ne présentaient aucune RPV ou des traces seulement, contre 47,4 % dans la cohorte CoreValve. À 30 jours, 88,1 % des patients évaluable dans le groupe traité par la valve Lotus ne présentaient aucune RPV ou des traces seulement, contre 41,3 % dans la cohorte ayant reçu la valve CoreValve. À 1 an, 87,6 % des patients évaluable dans la cohorte Lotus ne présentaient aucune RPV ou des traces seulement, contre 51,0 % dans la cohorte CoreValve. Aucune RPV sévère n'a été signalée pour les deux cohortes, à aucun moment.

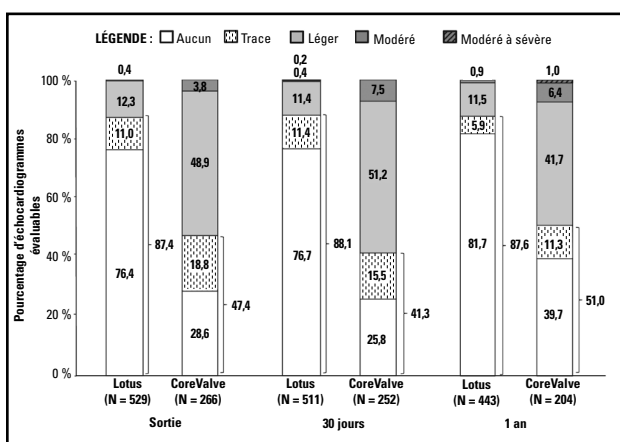


Figure VII : Régurgitation paravalvulaire en fonction du temps ; ensemble d'analyse ITT

La **Figure VII** présente les résultats des échocardiogrammes évaluable qui permettait de déterminer le stade.

Le statut fonctionnel des patients selon la NYHA entre l'état initial et 1 an est présenté sur la **Figure VIII**. L'ensemble des patients se plaçaient dans la classe II, III ou IV de la NYHA à l'état initial, mais la majorité d'entre eux appartenait à la classe I ou II à 30 jours et 1 an, pour dans les deux cohortes.

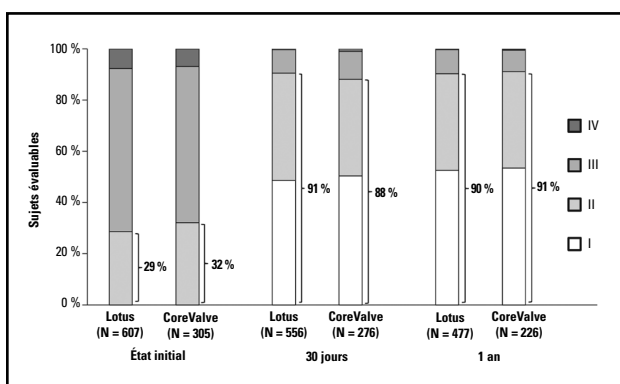


Figure VIII : État fonctionnel défini par la NYHA au cours du temps ; ensemble d'analyse ITT

11.1.3 (v) Qualité de vie

L'état de santé a été évalué en utilisant le questionnaire SF-12 sur la qualité de vie et le KCCQ (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, questionnaire sur la cardiomyopathie de Kansas City).

SF-12

Parmi les patients évalués au sein de la cohorte Lotus™, le score physique résumé moyen SF-12 a été amélioré, passant de $31,9 \pm 9,0$ à l'état initial à $37,0 \pm 9,8$ à 30 jours et il est resté élevé à 1 an ($36,9 \pm 10,6$). Le score résumé de l'état de santé mentale s'est amélioré, passant de $49,6 \pm 11,6$ à $52,9 \pm 10,9$ à 30 jours et atteignant $53,6 \pm 9,7$ à 1 an. Des résultats similaires ont été observés dans la cohorte CoreValve™.

KCCQ

Parmi les patients évalués au sein de la cohorte Lotus, le score résumé global s'est amélioré, passant de $51,9 \pm 23,5$ à l'état initial à $73,0 \pm 21,3$ à 30 jours et il est resté élevé à 1 an ($74,9 \pm 21,0$). Le score résumé clinique s'est amélioré, passant de $55,2 \pm 23,3$ à $73,1 \pm 21,4$ à 30 jours et atteignant $73,1 \pm 21,3$ à 1 an. Des résultats similaires ont été observés dans la cohorte CoreValve.

11.1.3 (vi) Analyse comparative entre les hommes et les femmes

Un total de 449 patients (49,2 %) étaient inscrits dans l'ensemble d'analyse ITT dont 303 ont été randomisés pour recevoir la valve Lotus et 146 ont été randomisés pour recevoir la valve CoreValve. L'ensemble d'analyse ITT comptait 463 patientes (50,8 %) dont 304 étaient dans le groupe traité avec la valve Lotus et 159 étaient dans le groupe de traitement CoreValve. Le **Tableau XI** présente les taux de mortalité et d'accident vasculaire cérébral chez les patients de sexe masculin et féminin, à 1 an.

Tableau XI : Taux de mortalité et d'accident vasculaire cérébral à 1 an selon le sexe ; ensemble d'analyse ITT

Résultat	Patients (sexe masculin)		Patientes (sexe féminin)	
	Lotus (N = 303)	CoreValve (N = 146)	Lotus (N = 304)	CoreValve (N = 159)
Mortalité toutes causes confondues	11,5 % (34/295)	14,8 % (21/142)	12,3 % (36/292)	12,3 % (19/155)
Cardiovasculaire	8,1 % (24/295)	12,0 % (17/142)	7,2 % (21/292)	7,7 % (12/155)
Non cardiovasculaire	3,4 % (10/295)	2,8 % (4/142)	5,1 % (15/292)	4,5 % (7/155)
Accident vasculaire cérébral	6,1 % (18/295)	9,2 % (13/142)	7,9 % (23/292)	9,7 % (15/155)
Invalidant	2,7 % (8/295)	7,7 % (11/142)	4,5 % (13/292)	6,5 % (10/155)
Non invalidant	3,4 % (10/295)	1,4 % (2/142)	3,8 % (11/292)	3,2 % (5/155)
Mortalité toutes causes confondues ou accident vasculaire cérébral invalidant	12,9 % (38/295)	18,3 % (26/142)	13,7 % (40/292)	17,4 % (27/155)

Les valeurs sont exprimées en % (nombre/taille de l'échantillon)

11.2 Études cliniques portant sur la technologie Depth Guard™ et le système de valve LOTUS Edge™

L'implant de valve permanente dans LOTUS Edge est essentiellement identique à celui qui a été étudié dans l'étude pivot REPRISÉ III. Le système de mise en place LOTUS Edge intègre la technologie Depth Guard qui a été conçue pour minimiser le risque de lésion des voies de conduction.

La technologie Depth Guard a d'abord été introduite dans le système Lotus où elle a été étudiée dans l'étude d'extension RESPOND portant sur 50 patients. Elle a ensuite été intégrée à LOTUS Edge où elle a été étudiée chez 21 patients de la cohorte C de l'étude REPRISÉ NG DS, chez 15 patients de l'étude REPRISÉ Edge et chez 50 patients du registre niche REPRISÉ III Edge. Une valve Lotus a été implantée chez l'ensemble des 136 patients, ce qui confirme la faisabilité d'une implantation avec un système

de mise en place modifié. Le taux d'implantation de stimulateur cardiaque à la sortie de l'hôpital chez ces patients est de 17,6 % (24/136).

Le système de valve LOTUS Edge™ fera l'objet d'une surveillance clinique continue.

12.0 GARANTIE

Boston Scientific Corporation (BSC) garantit que cet instrument a été conçu et fabriqué avec un soin raisonnable. **Cette garantie remplace et exclut toute autre garantie non expressément formulée dans le présent document, qu'elle soit explicite ou implicite en vertu de la loi ou de toute autre manière, y compris notamment toute garantie implicite de qualité marchande ou d'adaptation à un usage particulier.** La manipulation, le stockage, le nettoyage et la stérilisation de cet instrument ainsi que les facteurs relatifs au patient, au diagnostic, au traitement, aux procédures chirurgicales et autres domaines hors du contrôle de BSC, affectent directement l'instrument et les résultats obtenus par son utilisation. Les obligations de BSC selon les termes de cette garantie sont limitées à la réparation ou au remplacement de cet instrument. BSC ne sera en aucun cas responsable des pertes, dommages ou frais accessoires ou indirects découlant de l'utilisation de cet instrument. BSC n'assume, ni n'autorise aucune tierce personne à assumer en son nom, aucune autre responsabilité ou obligation supplémentaire liée à cet instrument. **BSC ne peut être tenu responsable en cas de réutilisation, de retraitement ou de restérilisation des instruments et n'assume aucune garantie, explicite ou implicite, y compris notamment toute garantie de qualité marchande ou d'adaptation à un usage particulier concernant ces instruments.**

CoreValve est une marque de commerce de Medtronic CV Luxembourg S.a.r.l.
Evolut est une marque de commerce de Medtronic, Inc.



Catalog Number
 Número de catálogo
 Numéro de catalogue
 Bestell-Nr.
 Numero di catalogo
 Catalogusnummer
 Referência



Consult instructions for use.
 Consultar las instrucciones de uso.
 Consulter le mode d'emploi.
 Gebrauchsanweisung beachten.
 Consultare le istruzioni per l'uso.
 Raadpleeg instructies voor gebruik.
 Consulte as Instruções de Utilização



Contents
 Contenido
 Contenu
 Inhalt
 Contenuto
 Inhoud
 Conteúdo



EU Authorized Representative
 Representante autorizado en la UE
 Représentant agréé UE
 Autorisierter Vertreter in der UE
 Rappresentante autorizzato per l'UE
 Erkend vertegenwoordiger in EU
 Representante Autorizado na U.E.



Legal Manufacturer
 Fabricante legal
 Fabricant légal
 Berechtigter Hersteller
 Fabbriicante legale
 Wettelijke fabrikant
 Fabricante Legal



Lot
 Lote
 Lot
 Charge
 Lotto
 Partij
 Lote



Recyclable Package
 Envase reciclable
 Emballage recyclable
 Wiederverwertbare Verpackung
 Confezione riciclabile
 Recyclebare verpakking
 Embalagem Reciclável



Use By
 Fecha de caducidad
 Date limite d'utilisation
 Verwendbar bis
 Usare entro
 Uiterste gebruiksdatum
 Validade



Australian Sponsor Address
 Dirección del patrocinador australiano
 Adresse du promoteur australien
 Adresse des australischen Sponsors
 Indirizzo sponsor australiano
 Adres Australische sponsor
 Endereço do Patrocinador Australiano



Argentina Local Contact
 Contacto local en Argentina
 Contact local en Argentine
 Lokaler Kontakt Argentinien
 Contatto locale per l'Argentina
 Contactpersoon Argentië
 Contacto local na Argentina



For single use only. Do not reuse.
 Para un solo uso. No reutilizar.
 À usage unique. Ne pas réutiliser.
 Für den einmaligen Gebrauch. Nicht wieder verwenden.
 Esclusivamente monouso. Non riutilizzare.
 Uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik. Niet opnieuw gebruiken.
 Apenas para uma única utilização. Não reutilize.



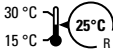
Do Not Resterilize
 No reesterilizar
 Ne pas restériliser
 Nicht erneut sterilisieren
 Non risterrilizzare
 Niet opnieuw steriliseren
 Não reesterilize



Do not use if package is damaged.
 No usar si el envase está dañado.
 Ne pas utiliser si l'emballage est endommagé.
 Bei beschädigter Verpackung nicht verwenden.
 Non usare il prodotto se la confezione è danneggiata.
 Niet gebruiken als de verpakking is beschadigd.
 Não utilize se a embalagem estiver danificada.

STERILE R

Sterilized using irradiation.
 Esterilizado por radiación.
 Stérilisé par irradiation.
 Durch Bestrahlung sterilisiert.
 Sterilizzato mediante radiazioni.
 Gesteriliseerd met bestraling.
 Esterilizado por irradiação.



Store at 25 °C (77 °F); excursions permitted to 15-30 °C (59-86 °F).
 Almacenar a 25 °C (77 °F); se permiten intervalos de temperatura entre 15 y 30 °C (59 - 86 °F).
 Conserver à 25 °C (77 °F) ; variations permises entre 15 et 30 °C (59 à 86 °F)
 Bei 25 °C (77 °F) lagern; Abweichungen zwischen 15 und 30 °C (59 und 86 °F) erlaubt.
 Conservare a 25 °C (77 °F); escursioni termiche ammesse fino a 15-30 °C (59-86 °F).
 Bewaren bij 25 °C (77 °F); afwijking tot 15-30 °C (59-86 °F) toegestaan.
 Armazene a 25°C (77°F); são permitidas variações entre 15 e 30°C (59-86°F).



Recommended Guidewire
 Guía recomendada
 Guide recommandé
 Empfohlener Führungsdraht
 Filoguida consigliato
 Aanbevolen voerdraad
 Fio-guia Recomendado

STERILE CHEM

Valve sterilized using a Chemical solution.
 Válvula esterilizada con una solución química.
 Valve stérilisée au moyen d'une solution chimique.
 Klappe mit einer Chemikalienlösung sterilisiert.
 Valvola sterilizzata mediante una soluzione chimica.
 Klep gesteriliseerd met een chemische oplossing.
 Válvula esterilizada utilizando uma Solução química.



Includes Stylet
 Incluye estilete
 Stylet inclus
 Einschließlich Mandrin
 Include specillo
 Inclusief stilet
 Inclui estilete



Magnetic Resonance Conditional
 Resonancia magnética, condicional
 Résonance magnétique - Sous réserve
 Magnetresonanz, bedingt
 Risonanza magnetica - Con riserva
 MRI-veilig onder bepaalde voorwaarden
 Ressonância magnética - utilização condicional



Keep Away from Sunlight
 Mantener alejado de la luz solar
 Tenir éloigné de la lumière du soleil
 Vor Sonnenlicht schützen
 Tenere al riparo dalla luce solare
 Uit zonlicht houden
 Manter afastado da luz solar



Non-Pyrogenic
 Apirógeno
 Apyrogène
 Nicht pyrogen
 Apirogeno
 Niet-pyrogeen
 Apirogénico