



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS D'EFFICIENCE

**SAPIEN 3 modèle 9600 TFX avec
cathéters de pose COMMANDER et
CERTITUDE - Edwards Lifesciences**

Date de validation par la CEESP : 13 octobre 2015

Sommaire

Abréviations	5
1. Avis de la CEESP	6
1.1 Objectif et contexte de l'étude	6
1.2 Conformité de l'évaluation économique aux recommandations méthodologiques de la HAS	6
1.2.1 Analyse coût-efficacité	6
1.2.2 Analyse d'impact budgétaire	7
1.3 Conclusion de la CEESP sur l'efficacité	7
1.4 Données complémentaires	8
2. Annexe 1 – Contexte de la demande	9
2.1 Objet de la demande et indications	9
2.2 Pathologie et produit concerné par la demande	10
2.2.1 Sténose aortique	10
2.3 Place dans la stratégie thérapeutique	11
2.4 Marquage CE et remboursement des TAVI	13
2.5 Population cible	14
2.6 Documents support de l'analyse critique	15
3. Annexe 2 - Analyse critique détaillée du modèle d'efficience	16
3.1 Objectif de l'étude économique proposée	16
3.1.1 Objectif tel que proposé par l'industriel	16
3.1.2 Analyse critique de l'objectif	16
3.2 Choix structurants concernant l'évaluation	16
3.2.1 Les choix structurants tels que présentés par l'industriel	16
3.2.2 Analyse critique concernant les choix structurants	17
3.3 La modélisation	20
3.3.1 La modélisation telle que présentée par l'industriel	20
3.3.2 Analyse critique concernant la modélisation	23
3.3.3 Evaluation des résultats de santé telle que présentée par l'industriel	25
3.3.4 Analyse critique de l'évaluation des résultats de santé	26
3.4 Mesure et valorisation des coûts	27
3.4.1 Evaluation des coûts telle que présentée par l'industriel	27
3.4.2 Analyse critique de l'évaluation des coûts	29
3.5 Présentation des résultats et analyses de sensibilité	31
3.5.1 Présentation par l'industriel	31
3.5.2 Analyse critique de la présentation des résultats et de l'analyse de sensibilité	36
3.6 Argumentation et documentation des impacts revendiqués	37
4. Annexe 3 - Analyse critique détaillée du modèle d'impact budgétaire	39
4.1 Objectif de l'analyse proposée	39
4.1.1 Objectif tels que proposé par l'industriel	39
4.1.2 Analyse critique de l'objectif	39
4.2 Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire	39
4.2.1 Les choix structurants tels que présentés par l'industriel	39
4.2.2 Analyse critique concernant les choix structurants	39
4.3 Identification et mesure des coûts	40
4.3.1 Identification et mesure des coûts telles que présentées par l'industriel	40
4.3.2 Analyse critique concernant l'identification et la mesure des coûts	40
4.4 Résultats	40
4.4.1 Les résultats de l'analyse d'impact budgétaire tels que présentés par l'industriel	40

4.4.2	Analyse critique concernant les résultats de l'analyse d'impact budgétaire	41
5.	Annexe 4 – Synthèse de l'analyse critique	42
6.	Annexe 5 – Echange avec l'industriel	44

Abréviations

ASA.....	Amélioration du service attendu
ASR.....	Amélioration du service rendu
CEC.....	Circulation extra-corporelle
CEESP..	Commission Evaluation Economique et santé Publique
CNAMTS	Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs
CNEDiMTS	Commission nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et Technologies de Santé
DIM	Département de l'Information Médicale
EuroScore	<i>European System for Cardiac Operative Risk Evaluation</i>
LPP.....	Liste des produits et prestations
PMSI	Programme de médicalisation des Systèmes d'Information
QALY	<i>Quality Adjusted Life Year</i>
RDCR...	Ratio différentiel coût résultat
SA.....	Sténose aortique
SAVR.....	Remplacement chirurgical de la valve aortique (<i>Surgical aortic valve replacement</i>)
STS... ..	<i>Society of thoracic surgeons</i>
TAVI.....	Implantation de la valve aortique transcutanée (<i>Transcatheter aortic valve insertion</i>)
TAVR.....	Transcatheter aortic valve replacement
TMS	Traitement médical standard

1. Avis de la CEESP

1.1 Objectif et contexte de l'étude

L'évaluation économique de Sapien 3 modèle 9600 TFX est déposée auprès de la CEESP par le laboratoire Edwards Lifesciences pour soutenir une demande d'évaluation par la CNEDiMTS dans le cadre :

- d'un renouvellement d'inscription sur la liste des produits et prestations (LPP) visée à l'article L165-1 du Code de la Sécurité Sociale (avec les cathéters de pose COMMANDER pour la voie transfémorale et CERTITUDE pour la voie transapicale) chez les patients contre-indiqués à la chirurgie ;
- d'une demande de modification des conditions d'inscription sur la LPP pour extension d'indication aux patients à haut risque chirurgical.

Pour les patients contre-indiqués à la chirurgie et les patients à haut risque chirurgical, l'industriel revendique :

- Pour SAPIEN 3 (23, 26, 29 mm) avec cathéter de pose COMMANDER (voie transfémorale),
 - une ASR de niveau III par rapport aux valves SAPIEN XT modèle 9300 TFX 23, 26, 29 mm avec cathéter de pose NOVAFLEX + ;
 - une ASR de niveau IV par rapport à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique.
- Pour SAPIEN 3 (23, 26, 29 mm) avec cathéter de pose CERTITUDE (voie transapicale),
 - une ASR de niveau III par rapport aux valves SAPIEN XT modèle 9300 TFX 23, 26, 29 mm avec cathéter de pose ASCENDRA + ;
 - une ASR de niveau IV par rapport à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique.

La demande entre dans le cadre du décret n°2012-116 du 2 octobre 2012 :

- L'ASR d'au moins une des indications revendiquées est de niveau III (Sapien 3 *versus* Sapien XT chez les patients à haut risque chirurgical ou contre indiqués à la chirurgie). Le dossier soumis par l'industriel dans lequel l'ASA revendiquée est de niveau IV (TAVI *versus* chirurgie de remplacement valvulaire) n'a pas été expertisé dans cet avis. En plus de l'argument réglementaire sur le niveau de l'ASA, ce dossier ne comporte pas de données comparant Sapien 3 à la chirurgie de remplacement valvulaire.
- Le chiffre d'affaires annuel attendu après deux années de commercialisation est de [REDACTED] euros TTC. L'industriel revendique également un impact sur :
 - l'organisation des soins ;
 - les pratiques ;
 - les conditions de prise en charge des malades.

Le laboratoire Edwards Lifesciences revendique un prix de [REDACTED] € HT pour Sapien 3.

L'objectif de l'évaluation économique présentée était d'évaluer l'efficience, en coût par QALY, de la valve percutanée Sapien 3 par rapport à Sapien XT pour les patients contre-indiqués à la chirurgie et les patients à haut risque chirurgical et selon les voies d'abord transfémorale et transapicale.

1.2 Conformité de l'évaluation économique aux recommandations méthodologiques de la HAS

1.2.1 Analyse coût-efficacité

Après examen de l'évaluation économique réalisée par Edwards Lifesciences, la CEESP a identifié deux réserves majeures et cinq réserves importantes.

Les réserves majeures portent sur :

- La documentation de la population d'analyse post-hoc pour les patients à haut risque chirurgical après appariement des patients issus des groupes Sapien 3 et Sapien XT ;
- Le choix du modèle et ses hypothèses d'évolution de la pathologie 30 jours après l'implantation de Sapien 3.

Les réserves importantes sont :

- L'évaluation économique de l'indication des patients contre-indiqués à la chirurgie n'a pas été présentée dans le dossier soumis ;
- La chirurgie de remplacement valvulaire n'est pas une option retenue dans l'évaluation économique portant sur l'indication des patients à haut risque chirurgical ;
- La valorisation et les sources de données de coûts :
 - la valorisation des coûts repose principalement sur des générations de bioprothèses antérieures à Sapien 3 ;
 - la transposabilité des données de coûts au contexte français (publications anciennes pour certaines ou étrangères) n'est pas établie ;
 - les coûts de suivi de l'implantation de la bioprothèse Sapien 3 ou des éventuelles ré-interventions nécessaires à court ou plus long terme n'ont pas été pris en compte.
- La diminution des fuites paravalvulaires liées à l'implantation de Sapien 3 comparativement à l'implantation de Sapien XT est l'un des arguments mis en avant par l'industriel. Elle n'est cependant pas prise en compte de manière satisfaisante dans le modèle proposé. Les désutilités liées aux complications majeures après l'implantation de Sapien 3 n'ont pas été prises en compte dans l'estimation des QALY.
- Une analyse de sensibilité probabiliste rigoureuse n'a pas été fournie.

Ces réserves majeures, importantes et d'autres sont détaillées dans l'annexe de l'avis (tableau de synthèse sur les réserves, page 42).

Compte tenu de ces réserves, la CEESP considère l'évaluation économique de Sapien 3 proposée par l'industriel comme non conforme méthodologiquement aux recommandations de la HAS et ne peut conclure sur l'efficience de Sapien 3 *versus* Sapien XT chez les patients contre-indiqués à la chirurgie ni sur ceux à haut risque chirurgical.

1.2.2 Analyse d'impact budgétaire

Au regard des éléments proposés par l'industriel, la CEESP ne dispose pas en l'état d'une analyse d'impact budgétaire. Les résultats proposés ne répondent pas aux questions soulevées par une analyse d'impact budgétaire.

1.3 Conclusion de la CEESP sur l'efficience

L'évaluation économique de Sapien 3 *versus* Sapien XT proposée par l'industriel ne porte que sur l'une des deux indications revendiquées (patients à haut risque chirurgical) et selon la voie d'abord la plus fréquemment utilisée (voie transfémorale).

Aucune donnée sur Sapien 3 et, a fortiori, aucune analyse de l'efficience ne sont fournies par l'industriel pour les patients contre-indiqués à la chirurgie alors qu'il s'agit d'une demande de renouvellement d'inscription.

Pour les patients à haut risque chirurgical, la CEESP n'est pas en mesure de porter un avis sur l'efficience de Sapien 3 du fait de la non-conformité méthodologique de l'évaluation économique déposée par l'industriel.

En conclusion, les données fournies par l'industriel ne permettent d'évaluer l'efficience de Sapien 3 *versus* les comparateurs pertinents ni pour les patients contre indiqués à la chirurgie, pour lesquels un renouvellement d'inscription est demandé, ni pour ceux à haut risque chirurgical pour lesquels l'extension d'indication est demandée.

1.4 Données complémentaires

La CEESP souligne l'importance de documenter l'impact de l'introduction de Sapien 3 sur l'organisation des soins, les pratiques et les conditions de prise en charge des malades.

Comme la HAS le mentionnait déjà dans son rapport d'évaluation de 2011 portant sur « la réévaluation des bioprothèses valvulaires aortiques implantées par voie artérielle transcutanée ou par voie transapicale », la CEESP rappelle que toute extension d'indication aux patients non contre-indiqués à la chirurgie (c'est-à-dire à haut risque chirurgical) doit faire l'objet d'une documentation de l'efficience par rapport au remplacement valvulaire aortique chirurgical.

Elle ajoute qu'une future évaluation économique de Sapien 3 devra inclure des données comparatives en vie réelle (étude Partner et/ou registre) ainsi que des données françaises sur les coûts permettant de :

- comparer Sapien 3 aux autres TAVI disponibles en France pour les patients à haut risque chirurgical ;
- comparer Sapien 3 aux autres TAVI disponibles en France pour les patients contre-indiqués à la chirurgie.

2. Annexe 1 – Contexte de la demande

2.1 Objet de la demande et indications

L'évaluation économique de Sapien 3 modèle 9600 TFX est déposée auprès de la CEESP par le laboratoire Edwards Lifesciences pour soutenir une demande d'évaluation par la Commission Evaluation Economique et Santé Publique (CNEDiMTS) dans le cadre :

- **d'un renouvellement d'inscription** sur la liste des produits et prestations (LPP) visée à l'article L165-1 du Code de la Sécurité Sociale (avec les cathéters de pose COMMANDER pour la voie transfémorale et CERTITUDE pour la voie transapicale) **chez les patients contre-indiqués à la chirurgie** ;
- **d'une demande de modification des conditions d'inscription sur la LPP pour extension d'indication aux patients à haut risque chirurgical.**

Les indications revendiquées sont les suivantes :

- **patients** présentant une sténose aortique sévère symptomatique **contre-indiqués à la chirurgie.**

L'indication du remplacement valvulaire aortique doit être posée et la contre-indication à la chirurgie évaluée lors d'une réunion multidisciplinaire en prenant en compte les scores de risque opératoire (Euroscore logistique $\geq 20\%$ ou STS $\geq 10\%$) et les comorbidités. Le refus de la chirurgie de remplacement valvulaire aortique ne constitue pas une indication à la technique de remplacement valvulaire aortique par voie transartérielle ou transapicale. Les patients ayant une espérance de vie inférieure à 1 an compte tenu de facteurs extracardiaques (comorbidités) ne sont pas éligibles à la technique (non indication).

L'industriel rappelle qu'en 2014, la CNEDiMTS a octroyé une ASA V à Sapien 3, en comparaison avec la version antérieure de la bioprothèse dans l'indication « patients contre-indiqués à la chirurgie ». En mars 2015, la CNEDiMTS a donné un avis favorable quant à l'extension des indications de la valve Sapien 3 aux patients à haut risque chirurgical. Dans le contexte réglementaire actuel, il précise que cette évaluation clinique ne justifie donc pas une étude d'efficience dans l'indication des patients contre-indiqués à la chirurgie.

- **patients** présentant une sténose aortique sévère symptomatique, **à haut risque chirurgical** caractérisé par un score STS compris entre 8 et 10% et un risque de mortalité ou morbidité irréversible opératoire (jusqu'à 30 jours post-opératoires) $> 15\%$.

L'indication du remplacement valvulaire aortique doit être posée et le risque opératoire évalué lors d'une réunion multidisciplinaire en prenant en compte les comorbidités et les scores dédiés. Le refus de la chirurgie de remplacement valvulaire aortique ne constitue pas une indication à la technique de remplacement valvulaire aortique par voie transartérielle ou transapicale. Les patients ayant une espérance de vie inférieure à 1 an compte tenu de facteurs extracardiaques (comorbidités) ne sont pas éligibles à la technique (non indication).

Dans le cadre dans ces deux indications, l'industriel revendique :

- **Pour SAPIEN 3 (23, 26, 29 mm) avec cathéter de pose COMMANDER (voie transfémorale),**
 - **une ASR de niveau III par rapport aux valves SAPIEN XT modèle 9300 TFX 23, 26, 29 mm avec cathéter de pose NOVAFLEX + ;**
 - **une ASR de niveau IV par rapport à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique.**
- **Pour SAPIEN 3 (23, 26, 29 mm) avec Cathéter de pose CERTITUDE (voie transapicale),**

- une ASR de niveau III par rapport aux valves SAPIEN XT modèle 9300 TFX 23, 26, 29 mm avec cathéter de pose ASCENDRA + ;
- une ASR de niveau IV par rapport à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique.

La demande entre dans le cadre du décret n°2012-116 du 2 octobre 2012 :

- L'ASA d'au moins une des indications revendiquées est de niveau III.
Pour les patients à haut risque chirurgical ou contre indiqués à la chirurgie, l'industriel revendique en effet une ASA III pour les valves Sapien 3 comparativement aux valves Sapien XT, quel que soit le cathéter de pose.
Le dossier soumis par l'industriel dans lequel l'ASA revendiquée est de niveau IV (TAVI *versus* chirurgie de remplacement valvulaire) n'est pas expertisé dans cet avis. En plus de l'argument réglementaire sur le niveau de l'ASA, ce dossier ne comporte pas de données comparant Sapien 3 à la chirurgie de remplacement valvulaire.
- Le chiffre d'affaires annuel attendu après deux années de commercialisation est de [REDACTED] euros TTC. L'industriel revendique également un impact sur :
 - l'organisation des soins ;
 - les pratiques ;
 - les conditions de prise en charge des malades.

2.2 Pathologie et produit concerné par la demande

2.2.1 Sténose aortique

La sténose (ou rétrécissement) de la valve aortique est une affection chronique qui conduit progressivement à l'obstruction de l'éjection du sang du ventricule gauche vers l'aorte. Elle peut avoir plusieurs causes mais aujourd'hui dans les pays industrialisés elle est le plus souvent causée par une calcification dégénérative et elle se manifeste généralement chez des personnes de plus de 65 ans.

La sténose aortique peut rester asymptomatique pendant des années mais la plupart des patients finissent cependant par développer des symptômes. A terme, la sténose aortique peut conduire à une insuffisance cardiaque. Les premiers symptômes apparaissent généralement lorsque la sténose devient serrée (surface aortique effective < 1 cm² ou 0,6 cm²/m² si indexée à la surface corporelle). À l'apparition des symptômes fonctionnels (dyspnée, angor, syncope), le pronostic devient sévère à court terme avec une survie moyenne d'environ 3 à 4 ans. Après les premiers signes d'insuffisance cardiaque, la survie médiane est alors de l'ordre de 2 ans (Carbollo, Circulation, 2002).

La sténose aortique est la pathologie valvulaire la plus fréquemment diagnostiquée dans les pays industrialisés. Sa prévalence augmente avec l'âge, pour atteindre des niveaux de l'ordre de 5% dans la population âgée de plus de 75 ans (3% pour la sténose aortique sévère). En raison du vieillissement de la population, la sténose aortique deviendra de plus en plus fréquente et aura une incidence de plus en plus importante sur le système de santé.

2.2.1 Traitement de la sténose aortique sévère

Le remplacement valvulaire chirurgical (*surgical aortic valve replacement* [SAVR]) est la technique de référence chez les patients atteints de sténose aortique sévère symptomatique. Cette technique chirurgicale implique une opération lourde, à cœur ouvert, avec mise en place d'une circulation extracorporelle. Elle est cependant contre-indiquée chez près d'un tiers des patients ayant une sténose aortique sévère symptomatique en raison de comorbidités associées.

Depuis 2002, le développement de bioprothèses valvulaires aortiques implantables par voie transcutanée (*transcatheter aortic valve insertion* [TAVI] aussi appelées *transcatheter aortic valve*

replacement [TAVR]) permet d'envisager le remplacement valvulaire aortique, sans intervention à cœur ouvert, dans cette population qui était jusqu'alors en impasse thérapeutique.

Il existe actuellement deux TAVI pris en charge par l'Assurance maladie en France : la valve Sapien qui se déploie par ballonnet et la valve Corevalve qui est auto-expandible.

2.2.2 Produit concerné par la demande

La bioprothèse Sapien 3 se compose d'un stent radio-opaque en alliage chrome-cobalt, d'une valve à 3 feuillets en péricarde bovin et d'un manchon en tissu de polyéthylène téréphtalate. La valve dispose d'une jupe externe sur la partie inférieure du stent destinée à réduire les fuites paravalvulaires.

La bioprothèse est disponible en 3 diamètres (23, 26 et 29 mm) et peut être implantée :

- Par voie rétrograde transfémorale après dilatation au ballonnet sans retrait de la valve native ;
- Par voie transapicale avec mini-sternotomie gauche après dilatation au ballonnet sans retrait de la valve native.

Des modifications techniques ont été apportées depuis la génération antérieure Sapien XT :

- modification de la plate-forme en termes de forme de maille et d'épaisseur du stent ;
- modification du dessin des feuillets pour adapter leur fixation au nouveau dessin du stent ;
- réduction des diamètres des systèmes d'insertion ;
- ajout de marqueurs radio-opaques ;
- ajout d'une jupe externe en polyéthylène téréphtalate sur la partie inférieure du stent.

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

Les bioprothèses aortiques implantées par voie transapicale ne nécessitent pas d'intervention à cœur ouvert. Elles sont implantées au niveau de l'apex du ventricule gauche, après incision intercostale, dilatation de la valve native et placement de la bioprothèse, sans excision de la valve native. Cette voie d'abord ne nécessite pas de sternotomie et peut être pratiquée sans circulation extracorporelle (CEC).

Quelle que soit la voie d'abord, 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.

L'évaluation économique porte sur l'indication suivante : « **traitement des patients présentant une sténose aortique sévère symptomatique, à haut risque chirurgical** ».

Edwards Lifesciences revendique un prix de [REDACTED] € HT (soit [REDACTED] € TTC) par dispositif.

2.3 Place dans la stratégie thérapeutique

Quatre stratégies dans la prise en charge des patients présentant une sténose aortique sont à distinguer :

- **Le remplacement valvulaire aortique (traitement chirurgical)**

Le traitement chirurgical constitue le traitement de référence de la sténose aortique, avec une efficacité durable. Ce traitement nécessite de recourir à une chirurgie cardiaque lourde avec la mise en place d'une circulation extracorporelle (CEC). Cette technique consiste à remplacer la

valve endommagée par une prothèse mécanique ou biologique, après résection de la valve native.

Les prothèses mécaniques sont très résistantes, mais favorisent la formation de thrombus. À ce titre, les personnes porteuses de ce type de valve sont sous traitement anticoagulant à vie. Les bioprothèses valvulaires fabriquées à partir de tissu d'origine animale sont bien tolérées et ne favorisent pas la formation de thrombus, mais leur durée de vie est inférieure à celle des prothèses mécaniques. Les bioprothèses sont implantées préférentiellement chez les sujets de plus de 65 ans et ceux chez qui un traitement anticoagulant est contre-indiqué. Une détérioration accélérée de la valve est à prévoir chez les sujets en période de croissance, les insuffisants rénaux et les sujets ayant une hypercalcémie. La pose d'une telle valve biologique n'est alors pas recommandée.

La mortalité, liée au remplacement valvulaire aortique serré isolé, est de l'ordre de 3 à 5 % chez le patient septuagénaire, ce taux étant doublé lorsque qu'il existe des lésions coronaires significatives associées ou lorsque le patient est plus âgé. Dans les deux tiers des cas, la mortalité périopératoire (de 0 à 30 jours) est liée à des causes extracardiaques et est corrélée avec l'âge. Elle est également accrue en présence d'état hémodynamique instable, en cas d'intervention en urgence, d'insuffisance cardiaque congestive préopératoire, de calcifications étendues de l'aorte ascendante, de ré-intervention sur cœur déjà opéré et de pathologies extracardiaques associées telles que l'insuffisance rénale ou le diabète. Après remplacement sans échec de la valve, les taux de survie à long terme rejoignent ceux des patients indemnes de sténose aortique, avec une diminution des symptômes et une amélioration significative de la qualité de vie.

Le traitement chirurgical est recommandé chez tous les patients ayant une sténose aortique sévère symptomatique, sans contre-indication à la chirurgie. La prise en charge des patients asymptomatiques avec sténose aortique sévère reste controversée, et dépend d'une analyse attentive de la balance bénéfice/risque. La Société européenne de cardiologie a proposé une prise en charge de la sténose aortique selon une analyse décisionnelle fondée sur le degré de sévérité, la présence de symptômes, l'existence d'une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 50%, le degré de calcification et les résultats à l'épreuve d'effort.

L'augmentation de l'espérance de vie fait que les patients, atteints de pathologies valvulaires, sont de plus en plus âgés avec des comorbidités associées ou des antécédents d'intervention chirurgicale cardiaque. La question du risque opératoire dans cette population reste une question majeure, et les indications doivent être posées au cas par cas, en stratifiant le risque tout en prenant en considération les comorbidités ; l'âge n'étant pas à lui seul une contre-indication à la chirurgie. Plusieurs outils sont disponibles pour tenter de quantifier le risque opératoire, les plus connus étant l'Euroscore logistique (*European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*) et le score STS (*Society of Thoracic Surgeons*).

- **La valvuloplastie aortique percutanée**

La valvuloplastie est une technique de dilatation percutanée ou chirurgicale. Elle consiste à dilater la valve aortique par le déploiement d'un ballonnet. Cette technique a une place limitée chez les patients adultes, compte tenu du taux de complications élevé et de l'efficacité modérée et transitoire observée en termes de baisse du gradient transvalvulaire et d'augmentation de la surface aortique effective. Ce geste est associé à un taux de complications important (plus de 10 %) et une dégradation de l'état clinique est souvent observée dans l'année.

Depuis 2005, la Société Française de Cardiologie (SFC) considère que la valvuloplastie aortique percutanée n'est pas une alternative à la chirurgie de remplacement de la valve aortique chez les patients à haut risque, et n'aurait que des indications palliatives chez le sujet contre-indiqué à la chirurgie. L'*European Society of Cardiology* (ESC) est plus modérée, et considère que la valvuloplastie aortique percutanée constitue une alternative à la chirurgie chez les patients à haut risque chirurgical ayant une hémodynamique instable (grade : IIbC) ou chez des patients ayant un rétrécissement aortique sévère devant subir une chirurgie non cardiaque en urgence (grade : IIbC). En outre, les recommandations européennes de 2007 estiment que

cette technique doit être utilisée au cas par cas en tant que mesure palliative chez des patients contre indiqués à la chirurgie ayant de graves comorbidités.

- **Les bioprothèses valvulaires aortiques, implantables par de nouvelles voies d'abord**
Depuis 2002, le développement de *bioprothèses valvulaires aortiques, implantables par de nouvelles voies d'abord*, permet d'envisager le remplacement valvulaire aortique dans une population qui en était jusqu'alors exclue. Les voies d'abord actuellement utilisées sont la voie rétrograde transfémorale ou sous-clavière et la voie transapicale pour le remplacement de valves aortiques natives.
- Le traitement médical standard en cas d'impasse thérapeutique.

L'implantation d'une bioprothèse par voie transartérielle ou transapicale (TAVI) peut permettre un remplacement valvulaire chez des patients ayant un haut risque chirurgical ou pour lesquels la chirurgie est refusée.

2.4 Marquage CE et remboursement des TAVI

2.4.1 Marquage CE

Le marquage CE pour Sapien 3 modèle 9600 TFX avec cathéter de pose COMMANDER ou CERTITUDE a été obtenu en janvier 2014. Son renouvellement a eu lieu en octobre 2014.

L'agrément FDA a été obtenu en juin 2015 pour les valves Sapien 3 pour les patients contre-indiqués à la chirurgie et à haut risque chirurgical.

2.4.2 Remboursement des TAVI

Le remboursement des bioprothèses valvulaires aortiques a été envisagé en France pour une période transitoire (de septembre 2009 à fin 2011) dans des indications restreintes avec une réévaluation précoce. Cette réévaluation par la HAS a eu lieu en octobre 2011.

Les bioprothèses valvulaires aortiques sont inscrites sur la LPPR depuis 2012 (dans l'indication des patients contre-indiqués à la chirurgie) ; une extension pour les patients à haut risque chirurgical a eu lieu depuis 2014 selon les valves.

Les valves Sapien XT ont été inscrites sur la LPPR en juillet 2012 ; les valves Sapien 3, en septembre 2014 pour les patients contre indiqués à la chirurgie.

Le tableau 1 présente les conditions de commercialisation, de remboursement et les coûts des TAVI dans les 5 pays fondant la notion de prix européen.

En France, les TAVI sont remboursés par l'Assurance Maladie à un taux de 100%. En Europe, ils sont également remboursés à un taux de 100% en Italie, au Royaume-Uni, en Allemagne et en Espagne.

Tableau 1. Commercialisation, remboursement et coûts des TAVI en Europe dans l'indication concernée par la demande – Source : Industriel - Rapport de présentation, février 2015

Pays	Commercialisation	Remboursement	Coût du produit ou de la technologie [†]
France	☒ oui ☐ non	☒ oui ☐ non - Taux : 100%	██████ €
Italie	☒ oui ☐ non	☒ oui ☐ non - Taux : 100%	██████ €
Royaume-Uni	☒ oui ☐ non	☒ oui ☐ non - Taux : 100%	██████ €
Espagne	☒ oui ☐ non	☒ oui ☐ non - Taux : 100%	██████ €
Allemagne	☒ oui ☐ non	☒ oui ☐ non - Taux : 100%	██████ €
	☐ oui ☐ non	☐ oui ☐ non - Taux : %	
	☐ oui ☐ non	☐ oui ☐ non - Taux : %	

[†] Préciser s'il s'agit du coût de traitement journalier, du coût de la cure ou du coût unitaire.

Le coût est calculé à partir du prix en vigueur lors de la demande sur la base du dosage recommandé pour l'indication concernée par la demande. Le cas échéant, une fourchette peut être fournie si le coût varie en fonction des posologies ou des conditionnements.

2.5 Population cible

D'après les données issues de l'avis de la CNEDiMTS du 22 septembre 2015¹, la population cible de la bioprothèse Sapien 3 dans les indications retenues par la Commission est au minimum de 10 250 patients.

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

D'après les recommandations de la SFC² sur la prise en charge des valvulopathies, les données épidémiologiques évaluent la prévalence du rétrécissement aortique serré à 3% chez les patients âgés de plus de 75 ans.

D'après les données de la *European Society of Cardiology*³, 41,7% des patients ayant une sténose aortique sont symptomatiques (classe III ou IV selon la classification NYHA). Cette étude montre que 31,8% des patients ayant une valvulopathie sévère symptomatique sont récusés à la chirurgie de remplacement valvulaire en raison notamment des nombreuses comorbidités associées.

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

¹ Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé. Avis du 22 septembre 2015.

² Société Française de Cardiologie. Recommandations de la Société française de cardiologie concernant la prise en charge des valvulopathies acquises et des dysfonctions de prothèse valvulaire. Arch Mal Cœur Vaiss 2005 ;98(2 suppl) :5-61.

³ Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guideline on the management of valvular heart disease (version 2012) : the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur J Cardiothorac Surg 2012;42(4):S1-44.

La méta-analyse de *Osnabrugge et al.*⁴ sur la prévalence de la sténose aortique a permis l'élaboration d'un modèle permettant d'évaluer le nombre de patients potentiellement éligibles au remplacement valvulaire aortique par voie transcutanée.

Le modèle met en évidence que parmi les patients âgés de plus de 75 ans avec sténose aortique symptomatique :

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

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

Les données PMSI permettent d'apprécier la population rejointe qui est de l'ordre de [REDACTED] patients en 2014. Concernant les interventions chirurgicales, selon les données du PMSI, il y a eu environ 10 100 interventions en 2014.

2.6 Documents support de l'analyse critique

Trois documents et des publications transmis à la HAS ont permis de documenter l'analyse critique :

- un rapport technique de l'étude d'efficience : *Cost-effectiveness of transcatheter aortic valve implantation among patients with severe aortic stenosis in France – Sapien 3 vs. Sapien XT*, février 2015 ;
- un rapport de présentation, février 2015 ;
- une version du modèle de l'évaluation économique sous Excel ;
- les publications citées par l'industriel.

Une liste de questions techniques a été adressée à l'industriel (annexe 4) à laquelle une réponse écrite a été fournie le 24 août 2015.

Des demandes de précisions sur le modèle ont été adressées le 27 août 2015 à laquelle des éléments partiels de réponse ont été fournis le 31 Août 2015.

L'analyse critique tient compte des réponses de l'industriel aux questions techniques.

Cette analyse évalue la conformité de l'évaluation économique au regard du guide méthodologique en vigueur (HAS, 2011). Elle est détaillée dans l'annexe 2.

⁴ Osnabrugge RL, Mylotte D, Head SJ, Van Mieghem NM, Nkomo VT, LeReun CM, et al. Aortic stenosis in the elderly :disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement : a meta-analysis and modeling study. J Am Coll Cardiol 2013;62(11):1002-12.

3. Annexe 2 - Analyse critique détaillée du modèle d'efficience

3.1 Objectif de l'étude économique proposée

3.1.1 Objectif tel que proposé par l'industriel

L'objectif de l'évaluation économique proposé est de « modéliser les coûts et les bénéfices cliniques de Sapien 3 *versus* Sapien XT chez des patients ayant une sténose aortique sévère symptomatique en France et juger si la nouvelle technologie (Sapien 3) est coût-efficace. ».

3.1.2 Analyse critique de l'objectif

Le type d'analyse économique proposé n'est pas explicité dans l'objectif énoncé.

Les deux générations de Sapien comparées sont précisées : l'industriel a souhaité centrer son analyse sur Sapien 3 *versus* Sapien XT. Ce choix pose question alors que l'industriel indique que le produit Sapien XT est actuellement déjà remplacé par le produit Sapien 3 (cf. courrier d'Edwards Lifesciences adressé à la HAS le 7 avril 2015⁵).

La population d'analyse proposée est celle des patients ayant une sténose aortique sévère symptomatique. L'objectif apparaît ainsi plus large que les indications revendiquées (patients contre-indiqués à la chirurgie et patients à haut risque chirurgical). Les patients pris en compte dans le cadre de cette évaluation auraient dû être plus précisément mentionnés et le choix réalisé aurait dû être justifié.

3.2 Choix structurants concernant l'évaluation

3.2.1 Les choix structurants tels que présentés par l'industriel

► L'analyse économique et le choix du critère de résultat

L'évaluation présentée est une analyse d'efficience de Sapien 3 *versus* Sapien XT au travers une analyse de référence de type coût-utilité.

L'impact sur la qualité de vie des patients pour toute bioprothèse aortique serait lié au soulagement des symptômes de la sténose aortique sévère par le remplacement de la valve native altérée. Cela peut être en partie représenté par le changement de classe NYHA, et surtout par la diminution de la classe NYHA III / IV, rapportée par les études (Maliwa et al., 2003). Les résultats de l'analyse par scores de propension montrent une diminution de classe NYHA III / IV de 94,4% à 9,8% pour Sapien 3 et 94,4% à 17,7% pour Sapien XT.

► La perspective

L'analyse a été réalisée selon la perspective de l'assurance maladie.

► L'horizon temporel et l'actualisation

L'horizon temporel considéré est de 5 ans. Le choix de ne pas avoir considéré un horizon temporel supérieur à 5 ans est justifié par le manque de données pour Sapien 3 et l'implantation de valve aortique par voie percutanée chez les patients à haut risque chirurgical. L'extrapolation de données au-delà de 5 ans nécessiterait la formulation d'hypothèses sur de nombreux paramètres et serait ainsi source d'incertitude. Une analyse complémentaire, prenant en compte un horizon temporel de 10 ans, a été proposée lors de l'échange technique.

⁵ « Le produit Sapien XT est dorénavant remplacé par la nouvelle valve Sapien 3. Sapien XT ne représentera en 2015 qu'une population estimée à plus de 100 patients par an (représentant moins de 4% du marché prévisionnel en 2015) ».

Un taux annuel de 4% a été appliqué pour l'actualisation des coûts et des bénéfices.

► Population d'analyse et données utilisées

La population d'analyse concerne les patients ayant une sténose aortique symptomatique à haut risque chirurgical. Les données la concernant proviennent d'une sous-population définie à l'aide d'une analyse post-hoc utilisant la méthode des scores de propension pour constituer deux groupes à caractéristiques observables comparables. Les populations initiales utilisées pour définir cette sous-population sont issues de deux cohortes provenant de l'étude PARTNER II.

- La cohorte du bras Sapien XT comprend 343 patients implantés du 27 avril 2011 au 20 février 2013 avec une valve Sapien XT par voie transfémorale (TF) incluant des patients contre-indiqués à la chirurgie.
- La cohorte du bras Sapien 3 comprend 485 patients implantés du 1^{er} octobre 2013 au 17 juillet 2014 avec une valve Sapien 3 par voie transfémorale (TF) incluant des patients contre-indiqués à la chirurgie et à haut risque chirurgical.

► Les stratégies comparées

L'analyse de référence compare l'implantation de valve aortique Sapien 3 à l'implantation de valve aortique Sapien XT.

Seule la voie transfémorale a été prise en compte dans cette analyse. Selon les données de ventes de l'industriel réalisées pour l'année 2014, 83% des procédures avec les valves de la gamme Sapien (Sapien XT et Sapien 3) ont été réalisées par voie transfémorale (TF) en France.

Cette prédominance de la voie transfémorale s'expliquerait par :

- la réduction du diamètre du système d'implantation lors du passage de Retroflex 3 (22F) avec la valve de première génération Sapien au système Novaflex (18F) utilisé pour la 2^e génération de valve Sapien XT ;
- une seconde réduction du diamètre de l'introduction du système Novaflex+ (16F). Aujourd'hui, avec le système de pose COMMANDER, le diamètre est réduit jusqu'à 14F, soit une réduction supplémentaire de 12.5%.

Par ailleurs, la voie transapicale serait surestimée par erreur de codage (autres voies d'abord, notamment transaortique, codées en voie transapicale).

La voie transapicale (TA) est utilisée chez des patients présentant une contre-indication à l'abord fémoral tel que l'artériosclérose, une aorte tortueuse, ou un diamètre fémoral trop petit. Ces patients ont souvent des comorbidités associées plus importantes que les patients ayant eu une implantation de valve aortique par voie fémorale. La voie transapicale ne représenterait donc pas de manière fiable l'ensemble des procédures en termes cliniques et de coûts. Suite à l'échange technique, l'industriel a présenté une analyse complémentaire pour la voie d'abord transapicale.

3.2.2 Analyse critique concernant les choix structurants

► L'analyse économique et le choix du critère de résultat

L'analyse de référence retient l'analyse coût-utilité comme méthode d'évaluation. Le choix de cette méthode est conforme aux recommandations méthodologiques de la HAS, mais n'est pas suffisamment explicité en fonction de la nature des conséquences attendues de l'implantation de valve aortique pour les patients. Une discussion sur l'impact de la procédure en termes de changement de classe NYHA est proposée afin de justifier ce choix mais ne reflète pas les différences en termes de taux de complications, durée de séjour hospitalier, satisfaction des patients concernant la procédure.

Une analyse coût-efficacité n'a pas été fournie et devrait faire l'objet d'une analyse complémentaire.

Les critères de résultats ne sont pas clairement explicités.

► La perspective

La perspective retenue (assurance maladie) n'est pas conforme aux recommandations de la HAS (perspective collective). Afin que le choix soit conforme aux recommandations de la HAS, l'ensemble des financeurs devrait être pris en compte, en particulier compte tenu du risque de dépassement en termes d'actes (y compris dépassements d'honoraires) ou de dispositifs médicaux.

L'échange technique n'a pas permis de justifier le choix de cette perspective, mais le risque de dépassement d'honoraires paraît similaire entre Sapien 3 et Sapien XT et ne semble pas affecter largement l'incertitude sur le RDCR.

► L'actualisation et l'horizon temporel

Le taux d'actualisation est conforme aux recommandations de la HAS.

Le choix d'un horizon temporel de 5 ans dans l'analyse de référence est recevable compte tenu de l'âge des patients inclus dans le modèle (83 ans) présentant également d'autres comorbidités. Néanmoins, ce choix est insuffisamment documenté au regard de l'état des connaissances actuelles de la pathologie (espérance de vie, âge, patients ayant une sténose sévère symptomatique). Par ailleurs, l'industriel n'a pas argumenté ce choix sur des estimations issues de registres sur la pathologie étudiée.

► La population d'analyse

En raison de l'absence de données comparatives et randomisées, l'industriel a opté pour la constitution d'une sous-population post-hoc à deux groupes appariés selon certaines caractéristiques cliniques et démographiques renseignées dans les deux cohortes de l'étude PARTNER II. Si le recours à l'utilisation de cette méthodologie est légitime, la pertinence clinique et méthodologique de cette population d'analyse reste insuffisamment établie et génère une incertitude importante sur le RDCR :

- **Les deux cohortes Sapien XT et Sapien 3 de l'étude PARTNER II utilisées dans l'analyse post-hoc correspondent partiellement à l'indication « patients à haut risque chirurgical ».**

La cohorte Sapien XT incluait des patients contre-indiqués à la chirurgie. La cohorte Sapien 3, incluait simultanément des patients contre-indiqués à la chirurgie et des patients à haut risque chirurgical. L'industriel argumente la présence des patients « inopérables » par le fait que la population « contre indiquée à la chirurgie » représente une « frontière fine » avec la population à haut risque chirurgical puisque les valeurs des STS étaient comparables entre les patients contre indiqués à la chirurgie et à haut risque chirurgical dans l'étude PARTNER I et entre les patients Sapien XT et Sapien 3 dans l'étude PARTNER II. Cet argument statistique ne lève pas l'ambiguïté sur la définition de l'indication analysée.

- **L'échange technique n'a pas permis de vérifier si le plan d'analyse de la méthode des scores de propension intégrée dans le protocole agréé par la FDA est identique à celui utilisé par l'industriel dans l'analyse post-hoc.**

Une incertitude se pose sur la similarité des choix méthodologiques adoptés dans les deux analyses (FDA et analyse post-hoc) concernant le choix des co-variables et en particulier les facteurs de risque intégrés (leur nombre, leur nature, etc.) ainsi que les autres choix méthodologiques liés à la technique de l'appariement. L'industriel aurait présenté les résultats obtenus par la FDA et ceux de l'analyse post-hoc sur les critères cliniques les plus importants.

- **Le critère clinique sélectionné n'est pas clairement défini. Sa pertinence et sa puissance statistique ne sont pas discutées.**

Il a seulement été mentionné lors de l'échange technique (page 34) que l'indice composite était « défini comme : *Mortalité toute cause confondue et/ou complication neurologique majeure et mineure, complication vasculaire majeure et/ou complications vasculaire majeure et/ou régurgitation aortique total* » modérée ».

De plus, l'utilisation de l'indice composite n'est pas cliniquement justifiée. Aucune discussion n'est proposée sur :

- la qualité de l'appariement réalisé par la méthode des scores de propension (à titre indicatif, la taille de l'effectif final de Sapien 3 obtenu après appariement représente 40% de l'effectif initial de Sapien 3 avant appariement).
- la puissance statistique associée au calcul du critère principal, et ce d'autant plus que les effectifs par groupe après appariement ne sont pas assez importants (198 patients par groupe).
- **Les comparaisons statistiques non fiables sur certains critères cliniques comme la mortalité (toutes causes ou cause cardiovasculaire).**

Les effectifs correspondant aux critères secondaires « mortalité toute cause » et « mortalité-cause cardiovasculaire », « implantation d'une 2^{ème} valve », « conversion à une chirurgie CEC », « migration de la valve », et « complications neurologiques » ne permettent pas de réaliser des comparaisons statistiques fiables.

Au total la population d'analyse proposée soulève les limites suivantes :

- **L'absence de population d'analyse correspondant aux patients contre indiqués à la chirurgie doit être discutée ;**
- **Pour les patients à haut risque chirurgical, la définition de la population d'analyse post-hoc selon la méthode de scores de propension est sujette à des limites méthodologiques qui altèrent la robustesse des résultats obtenus après l'appariement des groupes Sapien 3 et Sapien XT.**

► Les stratégies comparées

L'analyse de référence devrait identifier toutes les stratégies en concurrence avec Sapien 3 dans les indications retenues dans cet avis d'efficience. Plusieurs questions se posent donc sur le choix des stratégies à comparer :

- **Pourquoi avoir comparé Sapien 3 uniquement à Sapien XT ?**

Dans un courrier adressé à la HAS le 7 avril 2015, l'industriel précise que « *le produit Sapien XT est dorénavant remplacé par la nouvelle valve Sapien 3. Sapien XT ne représentera en 2015 qu'une population estimée à plus de 100 patients par an (représentant moins de 4% du marché prévisionnel en 2015)* ». Quel était donc l'intérêt de comparer deux générations de dispositifs dont l'un s'est déjà substitué à l'autre en pratique ? Si les données issues d'études en comparaison directe avec d'autres stratégies n'étaient pas disponibles ou étaient insuffisantes, l'industriel aurait pu envisager de recourir à des comparaisons indirectes ou *a minima* justifier de l'impossibilité d'utiliser ce type de comparaisons. Suite à l'échange technique, l'industriel a précisé que cette comparaison constituait le point d'ancrage de l'évaluation de la nouvelle valve Sapien 3 par la CNEDiMTS. Sapien XT est en effet le comparateur validé par la CNEDiMTS lors de la première évaluation le 22 Avril 2014 pour une inscription sur la LPPR le 16 septembre 2014 (inscription au JO le 03 septembre 2014). Lors du dépôt de dossier pour le renouvellement d'inscription des valves (soit 5 mois après leur commercialisation), le comparateur revendiqué restait Sapien XT, actuellement toujours pris en charge en France et ayant fait l'objet du registre France 2.

- **Pourquoi ne pas avoir comparé Sapien 3 à d'autres stratégies ?**

Patients contre indiqués

Concernant les patients contre indiqués à la chirurgie, l'industriel aurait dû justifier l'absence d'une analyse d'efficience comparant Sapien 3 à Corevalve (ou à toute autre bioprothèse valvulaire aortique disponible sur le marché) et au traitement médical standard dans l'indication des patients contre indiqués à la chirurgie. L'échange technique n'a pas permis de répondre à cette question.

Patients à haut risque chirurgical

La valve aortique Corevalve de MEDTRONIC (ou toute autre bioprothèse valvulaire aortique disponible sur le marché) n'a pas été intégrée comme comparateur dans l'analyse de référence. Lors de l'échange technique, l'industriel a précisé que le registre France 2 ne permettait pas de fournir de données comparatives portant sur Sapien 3 *versus* Corevalve. Il a néanmoins proposé une analyse complémentaire comparant Sapien XT à la valve aortique Corevalve à partir des données de l'essai CHOICE.

La chirurgie de remplacement valvulaire aurait dû être considérée comme comparateur de Sapien 3 dans l'analyse de référence pour les patients à haut risque chirurgical. L'industriel a indiqué qu'aucune étude clinique portant sur Sapien 3 *versus* la chirurgie de remplacement valvulaire n'avait été identifiée. Il renvoie à l'étude TAVI *versus* chirurgie de remplacement valvulaire, déposée simultanément. Cette étude ne comporte pas de données sur Sapien 3 mais porte sur des TAVI de générations antérieures sans plus de précisions. Si l'intention de l'industriel était d'extrapoler les résultats de cette analyse à Sapien 3, il aurait dû clairement le justifier.

In fine, l'analyse critique fait apparaître les limites suivantes :

- **Pas de justification concernant l'absence d'une évaluation économique intégrant le traitement médical standard et Corevalve (ou toute autre bioprothèse valvulaire aortique disponible sur le marché) dans l'indication des patients contre indiqués à la chirurgie.**
- **Absence de prise en compte de la chirurgie de remplacement valvulaire dans l'évaluation économique portant sur l'indication des patients à haut risque chirurgical.**

3.3 La modélisation

A partir de ce paragraphe et compte tenu de l'absence d'une évaluation économique portant sur les patients contre indiqués à la chirurgie, l'expertise du dossier concerne seulement les patients à haut risque chirurgical.

3.3.1 La modélisation telle que présentée par l'industriel

► La structure du modèle

Type de modèle

Un arbre de décision a été construit pour simuler le parcours d'une cohorte théorique de patients à haut risque chirurgical et souffrant d'une sténose aortique sévère symptomatique en termes de coûts et d'années de vie ajustées sur la qualité de vie. Le choix de ce modèle s'explique par :

- L'hypothèse selon laquelle, dans le cas de Sapien 3 *versus* Sapien XT, les événements cliniques importants surviennent au cours de la phase aigüe (implantation du dispositif médical) et sont résolus avant la sortie de l'hôpital. Après cette phase, quelle que soit la valve,

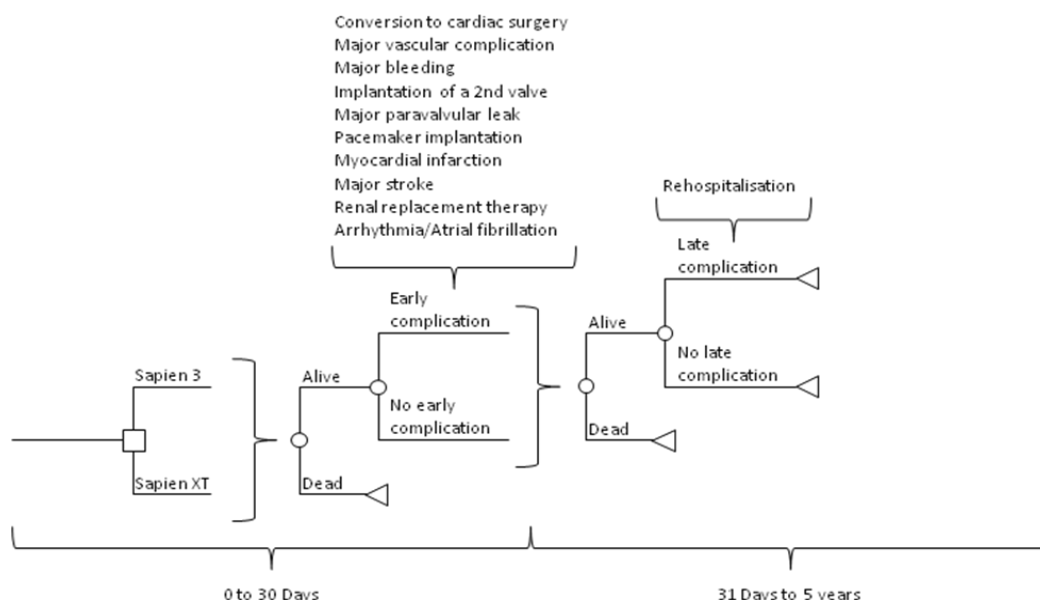
à l'exception des fuites paravalvulaires, l'évolution des patients est la même. Les résultats du registre France 2 à 1 an ne montrent pas de différences significatives entre les différents types de valves, hormis les fuites paravalvulaires.

- L'absence de données comparatives publiées sur SAPIEN 3 au-delà d'un suivi de 30 jours.

Ces deux explications n'imposent pas une structure cyclique suivant l'évolution de l'état de santé des patients et permettent d'éviter par conséquent le recours à un modèle de Markov dont les probabilités de transition, les coûts et les utilités ne pourraient être qu'identiques après la phase aiguë. Par conséquent, un arbre de décision simple à trois états de santé (survivants sans sténose et sans complications tardives, survivants avec complications tardives ou décès) plutôt qu'un modèle de Markov est plus approprié pour la modélisation de Sapien 3 *versus* Sapien XT.

La structure du modèle est décrite en figure 1. La version électronique du modèle a été réalisée sous EXCEL 2007 (Microsoft Corporation, Redmond Washington, USA).

Figure 1. Structure du modèle. Source : rapport technique de l'étude d'efficience – Echange technique – Août 2015



Description des états de santé

L'arbre de décision présente deux phases:

- *Avant 30 jours* : le patient peut être décédé, vivant avec une complication liée à l'intervention, ou vivant sans complication.
- *Après 30 jours* : le patient peut être décédé, vivant avec une hospitalisation liée à une complication lointaine, ou vivant sans ré-hospitalisation.

A l'état initial (30 jours), le modèle intègre les coûts directs (procédure, hospitalisation, complications et réadaptation) et à chaque intervalle de temps défini dans le modèle (6 mois, 12 mois et chaque année jusqu'à 5 ans), le modèle intègre les coûts de suivi associés aux AVC, à l'infarctus du myocarde, à la fibrillation auriculaire et aux hospitalisations pour toutes raisons ainsi que les résultats de santé (QALY).

► Principales hypothèses sur la structure et les états de santé

L'hypothèse principale sur laquelle repose le modèle stipule que quelle que soit la valve, à l'exception des fuites paravalvulaires, l'évolution des patients est la même : la majorité des différences cliniques principales surviennent au cours de la phase aiguë et sont résolues avant la sortie du patient de l'hôpital.

Au-delà de 30 jours, en raison de la rareté des données comparatives approfondies et de l'incidence relativement faible des résultats spécifiques au modèle, le modèle se concentre seulement sur les taux de mortalité et de ré-hospitalisation.

► Prise en compte de la dimension temporelle et durée des cycles

Le type de modélisation choisi (arbre de décision) n'impose pas une structure cyclique suivant l'évolution de l'état de santé des patients (modèle de Markov). Le modèle reporte simplement les coûts et les résultats de santé (QALY) à 30 jours, 6 mois, 1 an, 2 ans, 3 ans, 4 ans et 5 ans.

► La population simulée

La population simulée repose sur les caractéristiques des patients définies à l'aide de la sous-population construite lors de l'analyse post-hoc (après appariement des deux cohortes de patients Sapien 3 et Sapien XT issues de l'étude PARTNER II) et décrite dans le paragraphe population d'analyse (page 15). Ces caractéristiques étaient :

- patients âgés (83 ans), majoritairement des hommes ;
- patients présentant un score STS compris entre 8 et 10% ;
- 95% des patients avaient un niveau NYHA III/IV ;
- patients présentant un BPCO > 30% ;
- 30% des patients étaient diabétiques.

► Les probabilités

Source des données

Les études randomisées portent seulement sur les générations antérieures de la gamme Sapien. Selon l'industriel, une seule publication de l'essai CHOICE⁶ a porté sur la comparaison des différents TAVI (génération SAPIEN 3 non incluse).

Les probabilités sur les événements non fatals sont obtenues à partir de l'analyse post-hoc utilisant la méthode des scores de propension et portant sur la voie transfémorale (décrite dans le paragraphe population d'analyse et données utilisées (page 15)).

Estimation des probabilités

Taux de mortalité

Les probabilités issues des taux de mortalité à 30 jours et au-delà de cette période représentent la principale variable clinique du modèle. Le taux de mortalité total est calculé en fonction de l'impact des fuites paravalvulaires sur la mortalité et du taux de mortalité au sein de la population générale. Ce taux est donné par la formule suivante :

⁶ Abdel-Wahab M, Mehilli J, Frerker C, Neumann F-J, Kurz T, Tölg R, et al. Comparison of balloon-expandable vs self-expandable valves in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: the CHOICE randomized clinical trial. JAMA. 2014 Apr 16;311(15):1503–14.

$((1 - \text{incidence des fuites paravalvulaires modérées / sévères}) \times \text{taux de mortalité au sein de la population générale}) + (\text{incidence des fuites paravalvulaires modérées / sévères} \times \text{RR d'augmentation de la mortalité} \times \text{taux de mortalité au sein de la population générale})$

Lors de l'échange technique, l'industriel a précisé que le taux de mortalité était calculé à chaque horizon temporel (30 jours, 6 mois, 1 an et annuellement jusqu'à 5 ans) et se référait au taux annuel de décès observé dans la population générale française. Cela donne un taux de mortalité de base qui peut être plus important dans une sous-population ayant un niveau modéré à grave de fuites paravalvulaires. Ce taux de mortalité de base est multiplié par le risque relatif publié de décès (données de l'observatoire de santé OMS⁷).

Taux d'évènements pour les 30 premiers jours (évènements non fatals)

L'industriel précise que les taux d'évènements pour les 30 premiers jours sont retenus. Ils sont calculés à partir des résultats des données appariées de Sapien 3 et Sapien XT à 30 jours. Seuls les événements présentant une différence significative entre les deux cohortes ont été inclus dans le modèle.

Calcul des probabilités intégrées dans le modèle

Après l'échange technique, l'industriel a précisé la formule de conversion des taux en probabilité :

$$p = 1 - \exp(-rt)$$

où : p = probabilité, r = taux de l'événement en cours d'examen, t = moment de l'événement.

La majorité des événements sont supposés rares. Ceci permet de supposer $r \approx p$.

Pour les événements qui peuvent se produire plus d'une fois, par exemple, les ré-hospitalisations après sortie, cette utilisation des taux paraissait nécessaire pour éviter de créer de multiples catégories d'événements, telles qu'une probabilité de « plus d'une ré-hospitalisation ».

3.3.2 Analyse critique concernant la modélisation

► La structure du modèle

Type de modèle et hypothèses simplificatrices sur la structure du modèle,

Le choix d'un arbre de décision simplifie la modélisation de l'évaluation économique de Sapien 3 *versus* Sapien XT. Des interrogations subsistent notamment au niveau de l'hypothèse « *très forte* » concernant l'évolution de l'état de santé des patients au-delà de la phase aiguë (après les 30 jours suivant l'implantation du dispositif) :

- L'hypothèse « *quelle que soit la valve, à l'exception des fuites paravalvulaires, l'évolution des patients survivants est la même* » n'est pas justifiée :
 - premièrement, au regard des résultats de l'analyse post-hoc qui ne montrent pas de différences statistiquement pertinentes à 30 jours au profit de Sapien 3 sur la mortalité toutes causes;
 - deuxièmement, au regard de l'évolution de la pathologie et des hypothèses utilisées dans la majorité des modèles économiques publiés dans l'évaluation sur les TAVI (Breckner et al, 2014). Il est donc aussi possible d'imaginer, au-delà de la phase aiguë, que le patient présente des états de santé liés par exemple à des complications majeures 30 jours après l'implantation du dispositif se traduisant par une diminution d'espérance de vie et/ou une détérioration de sa qualité de vie. Par ailleurs, la justification fondée sur les résultats de la

⁷ http://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/life_tables/life_tables/en/

cohorte France 2 selon laquelle sur un an de suivi, il n'existe pas de différences sur la mortalité entre les différents TAVI est peu convaincante car le registre France 2 ne repose pas sur un design comparatif et ses patients ne présentent pas les mêmes caractéristiques que la population d'analyse considérée dans cette évaluation économique.

- L'absence de données comparatives sur la mortalité de Sapien 3 n'empêche pas de considérer un modèle de Markov (ou une seconde phase de modélisation décrivant par exemple les complications majeures) et de formuler, le cas échéant, quelques hypothèses nécessaires sur l'extrapolation des données de survie et ce d'autant plus que l'horizon temporel de l'analyse de référence ne dépasse pas 5 ans.

Une incertitude structurelle entache le choix du modèle et sa pertinence quant à l'évolution de l'histoire de la pathologie et quant aux hypothèses formulées à partir des données cliniques disponibles.

Etats de santé

Les états de santé présentés dans la structure du modèle (figure 1) ne sont pas explicités. La survenue des complications précoces ou tardives n'est pas mentionnée dans le rapport et lors de l'échange technique les réponses aux questions portant sur la structure et les états du modèle n'ont pas apporté de précisions complémentaires.

► Prise en compte de la dimension temporelle et durée des cycles

Abstraction faite de l'adoption ou non d'un modèle autre que l'arbre de décision (modèle Markov), la dimension temporelle est peu explicitée. L'industriel mentionne seulement des intervalles de temps à 30 jours, 6 mois, 1 an, 2 ans, 3 ans et 4 ans sans justifier cliniquement ce choix et sans donner *a minima* des précisions sur le calcul exact des résultats de santé et des coûts correspondant à ces cycles.

► La population simulée

Les mêmes interrogations soulevées sur la population d'analyse sont valables pour la population simulée.

► Les probabilités

Les sources de données

Un tableau présentant les principales études portant sur les différentes générations du dispositif Sapien et quelques détails techniques sur la manière dont la méthode des scores de propension a été utilisée ont été fournis lors de l'échange technique. Cependant, l'industriel n'a pas fourni un tableau récapitulatif mentionnant les sources correspondant à chaque catégorie de données sur les probabilités.

Calcul des probabilités

L'explication du calcul des différents types de probabilités (mortalité, événements non fatals) est peu détaillée. Même si lors de l'échange technique l'industriel a fourni des formules de conversion des taux des événements en probabilités, les étapes de calcul des probabilités de mortalité ne sont pas claires. L'échange technique n'a pas permis de préciser les étapes selon lesquelles les différentes sources de données sur la mortalité mentionnées dans la version du rapport technique étaient combinées.

Par ailleurs, l'échange technique ne mentionne pas si l'industriel utilise les données de mortalité à 30 jours issues de l'étude post-hoc alors que les résultats de cette étude sont précisément supposés alimenter le modèle économique.

3.3.3 Evaluation des résultats de santé telle que présentée par l'industriel

L'industriel présente des résultats en termes d'années de vie gagnées et d'années de vie ajustées sur la qualité de vie (QALY).

► Méthode et données

Source des données sur les utilités

La revue de littérature a identifié 16 articles publiés sur l'évaluation économique des TAVI dont aucun n'a pas permis d'identifier de données de qualité de vie spécifiques ni à Sapien 3 ni à Sapien XT. Les données de l'étude PARTNER A ont été utilisées dans l'analyse de référence. L'étude PARTNER A est une étude randomisée comparative évaluant Sapien (première génération du dispositif) et la chirurgie de remplacement valvulaire dans une population considérée à haut risque chirurgical mais admissible à la chirurgie. Les données d'utilité du registre France 2, correspondant à des patients contre indiqués à la chirurgie (et non à des patients présentant un haut risque chirurgical), ont été utilisées dans les analyses de sensibilité.

Estimation des utilités

Les utilités directement reportées de l'évaluation EQ-5D ont été utilisées à partir du bras transfémoral TAVI de l'étude PARTNER A avec des résultats rapportés à 1 mois, 6 mois et 1 an. Le tableau 2 résume les scores d'utilité moyens utilisés dans le modèle (source : rapport technique).

Tableau 2. Scores d'utilité moyens utilisés dans le modèle source : rapport technique (Mars 2015) et échange technique (Août 2015)

Temps	Partner A	France 2
0 jour	0.66	0,501±0,332
30 jours	0.74	0,652±0,343
6 mois	0.76	0,663±0,328
1 an	0.75	0,655±0,322
2 ans	-	0,620±0,330

Les désutilités liées aux comorbidités et aux complications (fuites paravavulaires et implantation d'un stimulateur cardiaque) n'ont pas été prises en compte. L'industriel précise par ailleurs que l'incidence de la survenue des AVC n'a pas été prise en compte car elle était comparable entre les générations Sapien XT et Sapien 3.

► Résultats (années de vie gagnées et QALY)

Comparativement à Sapien XT, Sapien 3 permet de gagner 1 mois d'année de vie et 0,11 années de vie ajustées sur la qualité de vie.

3.3.4 Analyse critique de l'évaluation des résultats de santé

► Méthode et données

Source des données sur les utilités

L'échange technique n'a pas apporté de détails sur la méthode de calcul des années de vie gagnées. En revanche, la description des données sources et la méthode de calcul des différents scores d'utilité ont été fournies.

Calcul des scores d'utilité

En l'absence de données spécifiques sur Sapien 3 et Sapien XT et compte tenu des caractéristiques de la population d'analyse (patients d'âge moyen égal à 83 ans et dont 30% sont diabétiques), l'industriel aurait pu privilégier dans l'analyse de référence des scores d'utilités moins élevés que ceux de l'étude Partner A. Ce travail a été proposé en analyse de sensibilité. Il aurait par exemple pu utiliser dans l'analyse de référence les scores de l'étude France 2 qui présentent l'avantage d'avoir un suivi jusqu'à 2 ans qui a été pris en compte dans l'analyse de sensibilité. En effet, compte tenu du profil des patients inclus dans le registre France 2, les valeurs d'utilité issues de ce registre prennent probablement mieux en compte l'incidence générale des comorbidités associées au vieillissement.

L'industriel justifie l'absence de la prise en compte des désutilités associées aux comorbidités (fuites para-valvulaires et implantation de stimulateur cardiaque pour Sapien 3) et aux complications par l'absence de données probantes sur les désutilités et le risque de double comptage de l'impact des complications (entraînant une surestimation de la diminution de la qualité de vie). Ces justifications posent les interrogations suivantes :

- L'argument de l'absence de données sur les désutilités est discutable car l'apparition de complications spécifiques aux TAVI remonte à la première génération de Sapien et des données sur ces désutilités auraient pu être planifiées et *a minima* discutées selon plusieurs scénarios dans ce modèle. L'hypothèse de risque identique de l'apparition des complications n'est pas forcément conservatrice. La courbe d'apprentissage de l'implantation de Sapien 3, non discutée par l'industriel, pourrait potentiellement induire des différences de complications au cours

de l'horizon temporel : l'incidence des fuites paravalvulaires pourrait être initialement plus importante que celle du groupe Sapien XT jusqu'à la maîtrise technique de l'implantation de la nouvelle génération (Sapien 3) puis diminuer au détriment de l'ancienne génération (Sapien XT).

- L'argument du double comptage de l'impact des complications n'est pas convaincant. Ce risque de double comptage semble plus lié à la structure du modèle utilisé (arbre de décision) qui ne permet pas de différencier les états de santé attribuables à des complications majeures affectant l'état du patient pour les périodes post-intervention (aigües ou à moyen terme).

► Résultats

La description en termes d'années de vie gagnées et de QALY est claire.

3.4 Mesure et valorisation des coûts

3.4.1 Evaluation des coûts telle que présentée par l'industriel

► Coûts pris en compte

Pour l'implantation des valves aortiques Sapien 3 et Sapien XT, les coûts suivants ont été pris en compte :

- coût de la procédure d'implantation de la valve aortique considérée (Sapien 3 ou Sapien XT) et du séjour hospitalier ;
- coût de réadaptation cardiaque après intervention ;
- coût des complications précoces (< 30 jours) ;
- coût des complications (> 30 jours).

Seuls les coûts directs médicaux ont été pris en considération. En l'absence de données comparatives, les coûts directs non médicaux sont supposés les mêmes pour les stratégies Sapien 3 et Sapien XT. Les coûts liés au fardeau pour les aidants n'ont pas été pris en compte en raison de l'absence de données publiées sur une différence potentielle entre les deux dispositifs.

Les coûts de transport des patients sont considérés comme similaires pour chacune des deux stratégies Sapien 3 et Sapien XT. Tous les patients reçoivent la même intervention initiale et il est supposé ne pas y avoir de différences sur la nécessité de ré-hospitalisations futures.

► Mesure et valorisation des coûts

Les coûts sont valorisés en euros 2013.

Les estimations de ressources utilisées sont principalement fondées sur des données publiées, obtenues préférentiellement à partir de sources françaises.

Les coûts de la procédure d'implantation de valve aortique et de séjour hospitalier sont issus de l'étude de Chevreul et al. (2013) (Tableau 3), en prenant néanmoins en compte un coût spécifique par dispositif. Dans cette étude, plusieurs dispositifs sont considérés (ballon-expansible et auto-expansible) induisant probablement une surestimation des coûts réels puisque des facteurs comme la courbe d'apprentissage, les différences cliniques entre les deux types de dispositifs (en termes de taux d'implantation de stimulateurs cardiaques, taux de fuites paravalvulaires modérées/sévères, taux d'implantation d'une seconde valve), ainsi que la différence de matériaux inclus dans le kit (pas de ballon pour la valvuloplastie dans le kit auto-expansible) n'ont pas été pris en compte.

La fréquence et les coûts de réadaptation cardiaque sont issus d'une analyse PMSI de 2013. Cette étude avait pour objectif de comparer les inclusions en soins de suite et de réadaptation des patients ayant eu une implantation de valve aortique par voie transfémorale ou transapicale (tous dispositifs confondus) *versus* les patients ayant eu un remplacement valvulaire aortique (patients chirurgicaux).

Lorsque les données portant sur le coût des complications au-delà de 30 jours étaient disponibles, elles ont été incluses dans le modèle. Cependant, en raison du manque de données de coûts sur la plupart des complications, le modèle a également intégré le taux annuel de ré-hospitalisation et un coût estimé par événement (Tableau 4). Ce choix peut avoir pour conséquence de surestimer les coûts d'hospitalisation annuels puisqu'elle intègre le coût annuel pour fibrillation atriale et AVC. Il a ainsi été décidé de choisir cette approche considérée conservatrice plutôt que de ne pas prendre en compte les coûts annuels de certains postes médicaux ou d'utiliser des données de coûts issues de références inadaptées.

Tableau 3. Coûts d'intervention – TAVI - Rapport technique de l'étude d'efficience Edwards Lifesciences, février 2015

Type de coût	SAPIEN 3 (€)	SAPIEN XT (€)
Procédure		
Personnel		
Coût du kit de bioprothèse TAVI		
Cathéters		
Fil-guides		
Cathéter à ballonnet pour valvuloplastie		
Système de suture vasculaire		
Autres consommables		
Médicaments / produits de contraste / sang		
Autres coûts (salle d'intervention par exemple)		
Sous-total	23 450	22 938
Séjour hospitalier post-opératoire		
Coûts médicaux journaliers et frais généraux	801,30	801,30
Réadaptation cardiaque post-opératoire		
Coût de réadaptation cardiaque	5 116	5 116
Probabilité de réadaptation cardiaque	0,19	0,19

Tableau 4. Coûts des complications – Rapport technique de l'étude d'efficience Edwards Lifesciences, février 2015

Complications	Coûts unitaires (€)	Source
Complications précoces < 30 jours		
Complications vasculaires majeures	13 352	Mwipaty (2013), étude australienne
Saignements majeurs	25 703	Reinoehl (2013), étude allemande
Implantation d'une 2 ^e valve	19 571	Hypothèse de l'implantation dans le même temps opératoire que la 1 ^{ère} valve
Fuites para valvulaires modérées à sévères	1 694	Martinez (2013) Seuls les coûts additionnels liés aux dispositifs ont été valorisés.
Implantation d'un stimulateur cardiaque	3 186	Chevreur (2013)
Infarctus du myocarde	5 058	Tiemann (2008)
AVC	2 372	Epstein (2008)
Traitement de substitution rénal	2 036	Vanholder (2012) Hypothèse de 2 semaines de traitement avant sortie
Début de syndrome de fibrillation atriale	0	Aucun détail de coût disponible. Hypothèse de prise en charge par resynchronisation ou coûts pharmaceutiques faibles.
Complications tardives > 30 jours		
AVC (1 ^{ère} année)	16 400	Chevreur (2013)
AVC (coûts annuels de suivi)	8 099	Chevreur (2013)
Fibrillation atriale	3 695	Le Heuzay (2004)
Ré-hospitalisation	3 165	Présentation congrès (Dijon, 2012) – Données PMSI

► Résultats de l'analyse de coût

Les coûts totaux à 5 ans de Sapien 3 et Sapien XT sont donnés dans le tableau 5.

Tableau 5. Résultats de l'analyse de coûts de Sapien 3 versus Sapien XT à 5 ans - Rapport technique de l'étude d'efficience Edwards Lifesciences – Echange technique, août 2015

	Coûts (€)
SAPIEN 3	44 827
SAPIEN XT	45 130
Différentiel	- 303

3.4.2 Analyse critique de l'évaluation des coûts

► Coûts pris en compte

Seuls les coûts directs ont été pris en compte dans l'analyse (coûts de la procédure d'implantation et coût des complications inhérentes à la procédure (< 30 jours et > 30 jours)). Les coûts de transport n'ont pas été pris en compte, considérant qu'ils étaient similaires pour les deux stratégies Sapien 3 et Sapien XT. Selon l'industriel, ce choix serait en défaveur de Sapien XT, pour lequel on observe moins d'implantation de stimulateurs cardiaques, pouvant entraîner une ré-hospitalisation dans les 30 jours. Selon les données de Tarantini et al⁸. (2014), un changement de positionnement

⁸ Tarantini G, Mojoli M, Purita P, Napodano M, D'Onofrio A, Frigo A, Covolo E, Facchin M, Isabella G, Gerosa G, Iliceto S. Unravelling the (arti)fact of increased pacemaker rate with the Edwards SAPIEN 3 valve. EuroIntervention. 2014 Nov 19.

de la valve Sapien 3 pourrait néanmoins limiter cette augmentation de l'incidence de pose de stimulateurs cardiaques.

Il n'est pas indiqué si les coûts pris en compte le sont sur l'ensemble de l'horizon temporel choisi ni si ils sont susceptibles de varier entre les stratégies comparées sur cet horizon temporel.

► Mesure, valorisation et calcul des coûts

Détails des coûts de la procédure d'implantation de valve aortique avec Sapien 3 ou Sapien XT :

- ✓ Le coût du dispositif Sapien 3 est celui revendiqué par l'industriel : ■■■■■ € HT. Le taux de TVA est de 5,5%.
- ✓ Les coûts de la procédure sont présentés pour Sapien 3 et Sapien XT et issus de l'étude de Chevreul et al.⁹ (2013). Son objectif était de fournir des données comparatives de coût de la procédure TAVI en fonction de la voie d'abord et du type de salle utilisée ainsi que de déterminer les facteurs associés au coût du séjour. La perspective retenue était celle de l'hôpital. Cette étude portait sur la valve Sapien (1ère génération de valves aortiques d'Edwards Lifesciences disponible au moment de l'étude) et sur la valve CoreValve® de MEDTRONIC. Aucune précision n'est apportée sur la manière dont les résultats de l'étude de Chevreul ont pu être utilisés pour les deux générations ultérieures de valves Edwards Lifesciences. Une discussion sur les similitudes et les différences en termes de postes de coûts est souhaitée. De plus, certains coûts sont différents pour Sapien 3 et Sapien XT et non retrouvés dans l'étude de Chevreul : d'où proviennent-ils ? C'est le cas du coût des médicaments / sang et produits de contraste.
Par ailleurs, l'évaluation économique proposée dans le cadre de ce dossier retient la perspective de l'assurance maladie : les coûts pris en compte peuvent donc différer de ceux mis en évidence dans l'étude de Chevreul et al.
- ✓ Les coûts du séjour hospitalier post-opératoires pour chacune des valves ne sont pas détaillés. et le montant présenté non retrouvé dans l'étude de Chevreul et al (2013).
- ✓ Les coûts de réadaptation cardiaque post-opératoire sont issus d'une étude du PMSI de 2013 réalisée par l'industriel : le coût moyen des séjours en SSR pour les patients ayant eu une implantation de valve aortique par voie transfémorale ne correspond pas à celui présenté dans le Tableau 4. La finalité de cette étude était de comparer les patients ayant eu une implantation de valve aortique *versus* ceux ayant eu un remplacement valvulaire aortique. Elle ne portait pas sur les dispositifs Sapien XT ni Sapien 3 mais sur la technique d'implantation de valve aortique au sens plus large. Le montant de 5 116 euros proposé pour la réadaptation cardiaque reste donc à justifier.

Les coûts de suivi de la procédure initiale ne sont pas pris en compte. L'industriel précise que Les patients qui ont subi un remplacement de la valve aortique par voie percutanée sont censés avoir eu des soins de routine. Des contrôles ont lieu lors de leur première visite chez le médecin généraliste, puis lors de la visite chez le cardiologue. Ces coûts de suivi ne sont pas appliqués dans le modèle, mais l'industriel considère qu'un taux de ré-hospitalisation avec un coût certainement surestimé a été pris en compte. Cette surestimation envisagée aurait dû être justifiée et argumentée. Les autres coûts ont été omis en raison de données insuffisantes et de leur impact limité, selon l'industriel, sur les coûts incrémentaux. De même que précédemment, ces éléments auraient dû faire l'objet de discussions et de justifications. Les différences potentielles de suivi des patients entre Sapien 3 et Sapien XT auraient dû être discutées.

Les coûts des complications (< 30 jours ou > 30 jours) sont issus :

⁹ Chevreul et al, Cost of stroke in France, European Journal of Neurology 2013, 20: 1094–1100

- d'études étrangères publiées entre 2008 et 2012 et convertis en € 2013 à partir de parités de pouvoir d'achat ;
- d'études françaises anciennes (Le Heuzey¹⁰, 2004) dont l'adéquation des données au contexte précis de l'étude n'est pas discutée.

Les coûts hospitaliers induits par ces complications auraient pu faire l'objet d'une analyse PMSI afin de disposer de données françaises récentes. *A minima*, les coûts issus des publications mentionnées auraient pu être comparés à ceux issus de cette analyse PMSI afin d'en vérifier la cohérence. Dans l'échange technique, l'industriel estime que l'identification des complications par une étude clinique (méthode utilisée pour l'analyse) n'est pas nécessairement alignée à l'identification par le PMSI. Par exemple, il estime que les codes de diagnostic ou de procédure qui pourraient être utilisés pour identifier les complications vasculaires majeures dans le PMSI ne seraient pas alignés précisément à la définition de cette complication telle qu'elle est rapportée selon les critères VARC-2 (Kappetein et al. 2012¹¹). De même, l'incidence et le traitement des fuites paravalvulaires pendant la procédure ne seraient pas identifiables dans le codage. Ainsi, bien que le PMSI fournisse des données sur les coûts directs médicaux des patients, il ne permettrait pas une imputation précise pour un certain nombre de complications.

Par ailleurs, une distinction aurait pu être faite selon que ces complications entraînaient un suivi en ville ou en structure hospitalière.

► Résultats de l'analyse de coût

Les résultats de l'analyse de coût ne sont pas suffisamment détaillés ni explicités.

3.5 Présentation des résultats et analyses de sensibilité

3.5.1 Présentation par l'industriel

► Résultats de l'étude économique

Analyse de référence (patients à haut risque chirurgical, horizon temporel de 5 ans et voie d'abord transfémorale)

Selon un horizon temporel de 5 ans et la perspective de l'assurance maladie, les coûts et les bénéfices en termes de QALY estimées de Sapien 3 comparativement à Sapien XT montrent que la stratégie Sapien 3 est dominante (Tableau 6). La nouvelle valve Sapien 3 est considérée comme « dominante » *versus* la valve Sapien XT car elle est à la fois plus efficace et moins coûteuse.

Tableau 6. Résultats de l'analyse de référence Sapien 3 *versus* Sapien XT à 5 ans - Rapport technique de l'étude d'efficience Edwards Lifesciences – Echange technique, août 2015

	Espérance de vie (années de vie)	Années de vie gagnées ajustées sur la qualité de vie (QALY)	Coûts (€)
SAPIEN 3	3,15	2,35	44 778
SAPIEN XT	3,07	2,24	45 115
Différentiel	0,08	0,11	- 337

A titre indicatif, 30 jours après l'implantation du dispositif (phase aiguë), la stratégie Sapien 3 reste dominante et permet de réaliser des économies à hauteur de 467 €.

¹⁰ Le Heuzey JY, Paziaud O, Piot O, Said MA, Copie X, Lavergne T, Guize L. Cost of care distribution in atrial fibrillation patients: the COCAF study. 2004, American Heart Journal, Vol. 147, pp. 121-6.

¹¹ Kappetein et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document, 2012, EuroIntervention 2012;8:782-795.

Analyses complémentaires

• Voie d'abord transapicale (TA)

Dans cette analyse complémentaire, la même structure de modèle que celle utilisée pour Sapien 3 *versus* Sapien XT a été retenue, en l'appliquant à l'indication des patients à haut risque chirurgical.

Les données cliniques et économiques inclus dans le modèle proviennent de la publication de Gilard (Gilard et al.¹², 2012) concernant les dispositifs Sapien et Sapien XT. La mortalité au-delà d'un an est supposée être la même que dans la population française à âge comparable pour les deux bras. Enfin, il a été supposé qu'il n'y avait pas d'impact sur la mortalité due à l'incidence des fuites paravalvulaires jusqu'à l'année 2, puisque la mortalité cumulée reportée dans le registre français a déjà pris en compte ces effets.

Pour les complications, les mêmes estimations de coûts que celles intégrées dans le modèle pour Sapien 3 *versus* Sapien XT ont été utilisées mais avec des estimations du coût de l'intervention provenant du rapport de Chevreul (TAVI) avec pour seule modification un coût plus élevé lié au dispositif Sapien 3.

Les résultats sont donnés dans le tableau 7.

Tableau 7. Résultats pour un horizon temporel à 5 ans - Rapport technique de l'étude d'efficience Edwards Lifesciences – Echange technique, août 2015

Paramètres	SAPIEN 3 vs. SAPIEN / SAPIEN XT
QALYs	+0.124
Coût	+4 082 €
RDCR	32 929 €/QALY

L'industriel précise que cette analyse complémentaire présente plusieurs limites. En particulier, elle a été fondée sur des données non comparatives et non appariées. De plus, le groupe Sapien 3 est un mélange entre l'intervention TAVI par voie transapicale et il est comparé à un groupe incluant Sapien et Sapien XT du registre France 2.

► Prise en compte de l'incertitude et analyse de sensibilité

Analyses de sensibilité déterministes sur les paramètres du modèle

Les analyses de sensibilité ont porté sur les paramètres suivants :

- le taux d'actualisation ;
- l'horizon temporel ;
- les coûts de ré-hospitalisation ;
- les utilités calculées à partir du registre France 2 ;
- les paramètres des résultats significatifs issus de l'analyse en scores de propension.

Les principaux paramètres qui influencent la variabilité du RDCR sont :

- les utilités ;

¹² Gilard M, Eltchaninoff H, Iung B, Donzeau-Gouge P, Chevreul K, Fajadet J, Leprince P, et al. ; FRANCE 2 Investigators. Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients. N Engl J Med. 2012 May 3; 366(18):1705-15. doi: 10.1056/NEJMoa1114705

- le risque de mortalité associé aux fuites paravalvulaires modérées et sévères.

Les analyses de sensibilité déterministes modifient légèrement le RDCR de l'analyse de référence mais Sapien 3 reste dominant.

Comme la stratégie Sapien 3 domine la stratégie Sapien XT, deux diagrammes de Tornado (Figure 2 et Figure 3) sont présentés séparément : l'un pour les coûts et l'autre pour les QALY. Les paramètres sans impact ou à impact très faible ont été exclus des graphiques. La Figure 2 montre que l'impact sur les coûts est faible, alors que la figure 3 suggère que l'impact sur les QALYs est beaucoup plus important. Comme déjà mentionné, les fuites paravalvulaires ont un impact important sur la survie et la qualité de vie, ce qui est également visible sur ce diagramme.

Figure 2. Diagramme de Tornado d'une DSA - Impact sur les coûts - Echange technique, août 2015

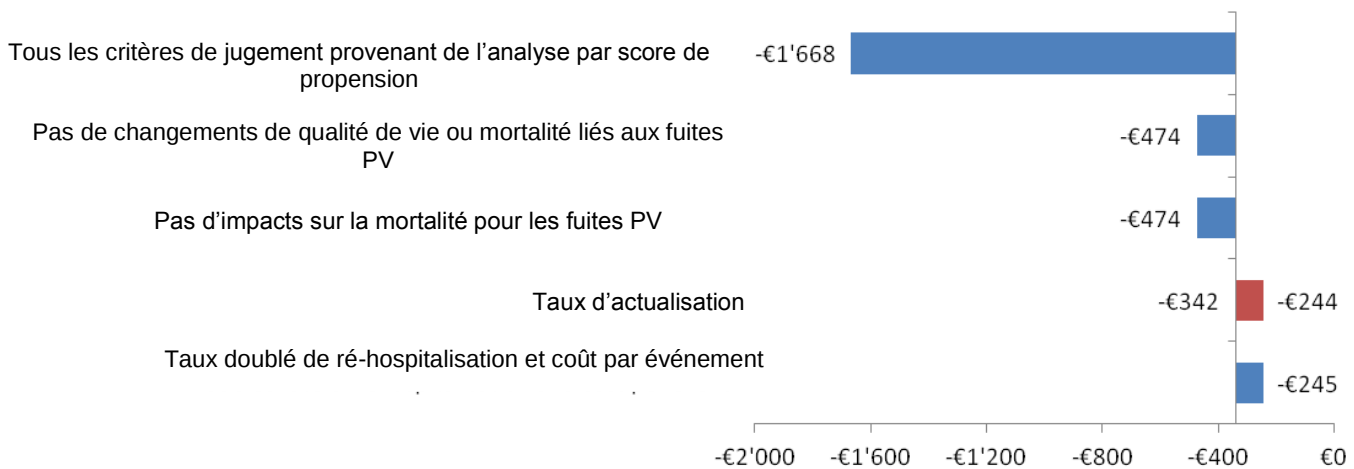
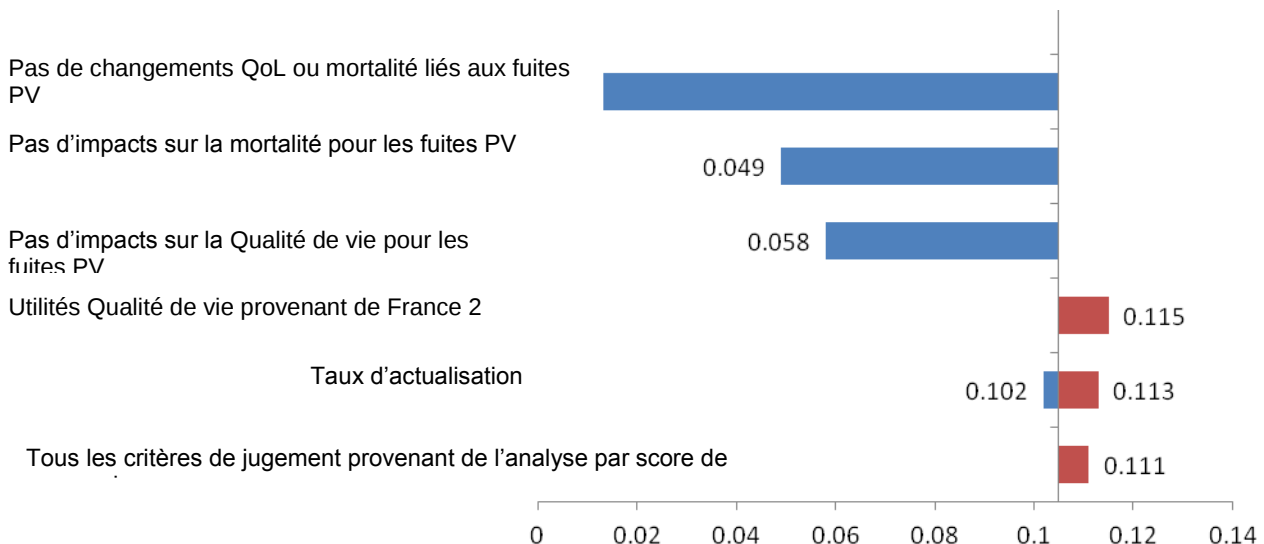


Figure 3. Diagramme de Tornado d'une DSA - Impact sur les QALY - Echange technique, août 2015



Des analyses de sensibilité déterministes supplémentaires ont été réalisées pour tester l'impact potentiel de la variation de l'horizon temporel sur les résultats (analyse de sensibilité réalisée en faisant varier l'horizon temporel entre 30 jours, 4 ans, 5 ans et 10 ans). Les résultats à dix ans sont

présentés dans le tableau 8. La stratégie Sapien 3 reste dominante avec une économie de 227 € et un gain de QALY de 0,153.

Tableau 8. Résultats de l'hypothèse de base actualisée pour un horizon temporel à 10 ans - Rapport technique de l'étude d'efficience Edwards Lifesciences – Echange technique, août 2015

Scenarios	SAPIEN3		SAPIEN XT		RDCR
	QALY	Coût	QALY	Coût	
Résultats à 30 jours	0.060	€37,402	0.059	€37,869	Dominant
Résultats à 1 an	0.650	€40,269	0.627	€40,724	Dominant
Résultats à 2 ans	1.194	€41,676	1.151	€42,108	Dominant
Résultats à 3 ans	1.655	€42,911	1.589	€43,313	Dominant
Résultats à 4 ans	2.037	€43,938	1.950	€44,306	Dominant
Résultats à 5 ans	2.345	€44,778	2.240	€45,115	Dominant
Résultats à 6 ans	2.585	€45,445	2.463	€45,752	Dominant
Résultats à 7 ans	2.737	€45,951	2.596	€46,228	Dominant
Résultats à 8 ans	2.787	€46,200	2.634	€46,427	Dominant
Résultats à 9 ans	2.787	€46,200	2.634	€46,427	Dominant
Résultats à 10 ans	2.787	€46,200	2.634	€46,427	Dominant

Autres analyses de sensibilité déterministes

Prix de Sapien 3

Les résultats des analyses de sensibilités réalisées sur les prix des dispositifs avec des variations de + 25%, -25% et -50% sont donnés dans le tableau 9.

Tableau 9. Résultats de l'analyse Sapien 3 vs. Sapien XT en faisant varier le prix de Sapien 3 - Echange technique, Août 2015

Prix Sapien 3	Coût incrémental	RDCR
€ (Hyp de base)	€-337	Dominant
€	€-864	Dominant
€	€-1919	Dominant
€	€-4557	Dominant
€	€718	€6817/QALY (à 5 ans)

Conséquences de l'implantation de Sapien 3 sur la qualité de vie

Deux scénarios portant sur les conséquences de l'implantation de Sapien 3 sur les années de vie ajustées sur la qualité de vie sont proposés dans le tableau 10. Sapien 3 est moins efficace et moins coûteux que Sapien XT dans le scénario d'une baisse annuelle de l'utilité de 0,025 qui concerne uniquement Sapien 3.

Tableau 10. Analyses sur les conséquences de l'implantation de Sapien 3 sur la qualité de vie – Echange technique Août 2015.

Scénario	Sapien 3 QALY	Sapien XT QALY	ΔQALY	RDCR
Hypothèse de base Sapien 3 vs. Sapien XT	2.345	2.240	0.105	Dominant
baisse annuelle de l'utilité de 0,025 pour les deux stratégies (scénario 1)	2.216	2.115	0.101	Dominant
Baisse annuelle de l'utilité de 0,025 pour Sapien 3 seulement (scénario 2)	2.216	2.240	-0.023	Dominé

Impact des fuites paravalvulaires sur les résultats de santé

L'industriel mentionne l'existence de travaux (par exemple la méta-analyse réalisée par Athappan et al. 2013) qui confirment que les fuites aortiques paravalvulaires modérées à sévères sont fréquentes après un TAVI et représentent un indicateur pronostic défavorable de la survie à court et à long terme.

Lors de l'échange technique, l'industriel a précisé que les hypothèses suivantes avaient été testées :

1. l'hypothèse de base d'un risque accru de mortalité comme décrit dans la méta-analyse de Athappan a été enlevée mais l'impact sur la qualité de vie retenu ;
2. l'impact des fuites paravalvulaires sur la mortalité a été retenu, mais l'impact sur la qualité de vie n'a pas été pris en compte ;
3. pas d'impact sur la qualité de vie ni sur la mortalité.

Le tableau 11 synthétise les résultats des différents scénarios de l'impact des fuites paravalvulaires sur les résultats du modèle. Sapien 3 reste dominant pour les scénarios 1 et 2 mais permet seulement de réduire les coûts si on suppose que les fuites paravalvulaires n'impactent ni la mortalité ni la qualité de vie. L'industriel précise que l'impact des fuites paravalvulaires sur les années de vie est relativement modeste (0.131 années de vie à un horizon temporel de 10 ans), alors que l'impact de ces fuites sur la qualité de vie était moins facile à aborder.

Tableau 11. Analyses de sensibilité sur l'impact des fuites paravalvulaires sur les résultats du modèles – Echange technique, Août 2015.

Scénario	Sapien3		Sapien XT		RDCR
	QALY	Coûts	QALY	Coûts	
Pas d'impact sur la mortalité	2.356	44,802 €	2.307	€45,276	Dominant
Pas d'impact sur la qualité de vie	2.353	€44,778	2.295	€45,115	Dominant
Pas de changement de QoL ou de mortalité	2.363	€44,802	2.363	€45,276	Sapien 3 = « Cost Saving »

Analyses de sensibilité probabilistes

Lors de l'échange technique l'industriel précise qu'il ne dispose pas de données permettant une analyse de sensibilité probabiliste suffisamment rigoureuse.

Analyse des limites et de la validité de l'étude

Selon l'industriel, le modèle fourni reproduit bien les résultats liés à la procédure à 30 jours comme attendu. Au-delà de 30 jours, il a choisi de ne pas inclure les complications du fait de l'absence générale de données comparatives qui démontrent des différences significatives entre les interventions. La mortalité à 30 jours dans le modèle est fondée sur les données publiées à 30 jours ce qui d'une certaine manière valide l'incidence de cet événement. Cependant, la mortalité au-delà des 30 jours est plus difficile à valider en externe en raison de l'absence d'une cohorte appropriée.

En ce qui concerne les coûts du traitement des patients TAVI, le tableau 12 compare les coûts publiés des patients TAVI de l'analyse du registre France 2 et ceux utilisés dans le modèle.

Tableau 12. Comparaison des coûts publiés des patients TAVI- Echange technique – Août 2015

	France 2 (EW TF)	SAPIEN 3 (vs. XT)	TAVI (vs. AVR)
Intervention	€23202	€23450	€22938
Séjour total	€31889	€37451	€39672

L'industriel précise que le modèle n'a pas été calibré avec d'autres registres TAVI ou d'autres sources de données qui n'étaient pas représentatifs de la population modélisée. Par exemple, les registres de TAVI français ne contenaient que des données sur les patients inopérables et pour le suivi de plus de 2 ans relatifs aux dispositifs de première génération et de l'expérience précoce.

3.5.2 Analyse critique de la présentation des résultats et de l'analyse de sensibilité

► Résultats de l'étude économique

L'impact de l'implantation de Sapien 3 en termes d'années de vie gagnées n'est pas suffisamment explicité. L'analyse de référence aurait dû se fonder sur des scores d'utilité moins élevés que ceux de l'étude PARTNER A (en l'occurrence les données de l'étude du registre France 2). Des analyses de sensibilité ont été effectuées.

► Prise en compte de l'incertitude et analyse de sensibilité

Analyse de sensibilité déterministe

Le choix des bornes hautes et basses des paramètres inclus dans l'analyse déterministe n'est pas justifié. L'âge et le sexe auraient également pu être intégrés dans les analyses de sensibilité. Les paramètres des résultats significatifs intégrés dans l'analyse de sensibilité, et qui sont issus de l'analyse en scores de propension, ne sont pas précisés. A ce propos, il est difficile d'appréhender leur importance dans les diagrammes de Tornado proposés dans les figures 2 et 3. L'impact des fuites paravalvulaires sur les années de vie gagnées et la qualité de vie est peu explicité. Par exemple, lors de l'échange technique, l'industriel ne précise ni pourquoi l'impact des fuites paravalvulaires sur les années de vie gagnées est faible, ni pourquoi leur impact sur la qualité de vie est moins facile à aborder.

Les hypothèses proposées pour tester l'impact des fuites paravalvulaires traduisent l'incertitude sur l'évolution comparable des patients après 30 jours (notamment en termes d'années de vie gagnées) et ne semblent pas correspondre à des scénarios conservateurs.

Analyse de sensibilité probabiliste

Lors de l'échange technique l'industriel précise qu'il ne dispose pas de données permettant de réaliser une analyse de sensibilité probabiliste suffisamment rigoureuse.

Analyse des limites et de la validité de l'étude

Les contraintes de la validité du modèle sont clairement mentionnées (le modèle reproduit seulement les résultats à 30 jours). Même si le registre France 2 comprend essentiellement des patients contre indiqués à la chirurgie, il aurait pu être utilisé pour calibrer les résultats sur la mortalité et ce d'autant plus qu'il présente un suivi au-delà d'un an. L'argument selon lequel la population d'analyse du registre France 2 n'est pas comparable à celle de Sapien 3 *versus* Sapien XT est compréhensible mais il est intéressant de rappeler que la population d'analyse dans le cadre de cette évaluation est fondée sur l'appariement de deux cohortes très hétérogènes : l'une portant sur des patients contre indiqués à la chirurgie (Sapien XT) et la deuxième comprenant des patients contre indiqués à la chirurgie et à haut risque chirurgical (Sapien 3).

Par ailleurs, l'industriel ne discute pas les conséquences des difficultés de validation du modèle sur l'incertitude associée aux résultats du modèle. La robustesse de la modélisation et les résultats ne sont pas comparés à ceux de la littérature économique fournie dans le cadre de cette soumission.

3.6 Argumentation et documentation des impacts revendiqués

Dans sa note d'impact significatif revendiqué, l'industriel revendique un impact sur l'organisation des soins. Il précise notamment que les valves aortiques implantées par voie percutanée nécessitent un environnement technique spécifique (plateaux techniques de cardiologie interventionnelle et de chirurgie cardiaque sur un même site, incitation à la mise à disposition d'une salle d'intervention hybride) et qu'un volume minimum est requis pour les établissements de santé (2 actes d'implantation de bioprothèses valvulaires aortiques par voie transartérielle ou transapicale par mois). Lors de l'échange technique, l'industriel revient sur cet impact revendiqué en précisant que pour la comparaison de Sapien 3 *versus* Sapien XT, il ne considère pas qu'il y ait un impact substantiel sur l'organisation des soins et sur la prise en charge des malades. Selon lui, le diagnostic, le dépistage et le traitement des patients sont en grande partie inchangés, sans facteurs négatifs ; une réduction des taux de ré-hospitalisation n'est pas envisagée (hypothèse conservatrice).

L'impact principal attendu ne concerne pas Sapien 3 en tant que tel, mais l'extension d'indication aux patients à haut risque chirurgical, qui se traduira par un changement de structure dans l'activité des services de chirurgie cardiaque.

L'analyse ne prend donc pas en compte cet impact sur l'organisation des soins et n'intègre ni les coûts liés à la mise en place de salles d'intervention hybrides, ni les conséquences du volume d'activité requis sur l'implantation de Sapien 3 en termes d'efficacité de la procédure et de ses conséquences économiques.

L'industriel revendique également un impact sur les pratiques professionnelles précisant que le TAVI nécessite une mobilisation importante de personnel lors de l'intervention et une approche multidisciplinaire. Il indique par ailleurs que le TAVI a un impact sur la formation requise des opérateurs. La mobilisation de personnel n'est pas décrite dans l'analyse et aucune mention n'est faite dans le dossier soumis de l'impact de l'expertise de l'opérateur sur les performances de l'implantation de la valve Sapien 3. Des niveaux d'expérience différents pourraient en effet conduire à des niveaux de performance différents lors de la réalisation des interventions.

Ainsi, l'existence d'une courbe d'apprentissage de la technique d'implantation de la valve Sapien 3 devrait être prise en compte dans l'évaluation de cette stratégie mettant en évidence son impact potentiel en termes d'efficacité et de sécurité (complications liées) et son éventuelle répercussion sur la durée de réalisation de la procédure. L'évaluation proposée doit en effet tenir compte de l'évolution des caractéristiques des technologies au cours du temps (performance, coût, etc.). L'anticipation de l'évolution des pratiques, associée notamment à ce phénomène d'apprentissage, est à aborder. Lors de l'échange technique, l'industriel a précisé qu'une approche conservatrice

avait été envisagée dans les analyses, sans l'incidence potentielle d'effets de la courbe d'apprentissage de Sapien 3.

L'industriel revendique enfin un impact sur les conditions de prise en charge des malades en termes d'augmentation de la durée et de la qualité de vie de patients contre indiqués à la chirurgie ou à haut risque chirurgical, de réduction de la durée de l'intervention et de la durée de séjour hospitalier. Les données fournies dans l'analyse d'efficience soumise par l'industriel ne permettent pas de documenter ces éléments de manière précise.

4. Annexe 3 - Analyse critique détaillée du modèle d'impact budgétaire

Seuls les éléments propres à l'analyse d'impact budgétaire sont présentés et discutés dans cette section. Les critiques formulées dans le modèle économique sur l'estimation des coûts, les analyses de sensibilité et leur impact potentiel sur les conclusions restent valables dans le cadre de l'analyse d'impact budgétaire.

4.1 Objectif de l'analyse proposée

4.1.1 Objectif tels que proposé par l'industriel

L'impact économique sur les coûts totaux pour le système de santé de l'introduction d'un nouveau dispositif conduisant à l'amélioration des résultats ou à une réduction des ressources consommées doit être évalué. L'industriel présente les résultats fondés sur l'analyse coût-efficacité comparant Sapien 3 à Sapien XT.

4.1.2 Analyse critique de l'objectif

L'objectif de l'analyse d'impact budgétaire n'est pas clairement décrit. L'analyse d'impact budgétaire doit préciser l'objet de l'analyse ainsi que ses conséquences. Les stratégies alternatives à Sapien 3 ainsi que les conditions de substituabilité doivent également être précisément notifiées dans l'analyse.

Il aurait été utile de proposer :

- l'analyse de l'incidence sur le budget du financeur de l'impact de l'introduction de Sapien 3 dans la prise en charge de la sténose selon les caractéristiques des patients afin de percevoir le degré de substitution ou de superposition des prises en charge induit par ce dispositif comparativement à Sapien XT ;
- l'analyse de l'incidence sur l'organisation des soins.

4.2 Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire

4.2.1 Les choix structurants tels que présentés par l'industriel

Aucune information n'est donnée par l'industriel sur la perspective retenue, l'horizon temporel et le taux d'actualisation choisis, la population d'analyse prise en compte, les stratégies comparées, les scénarios comparés et la population rejointe.

4.2.2 Analyse critique concernant les choix structurants

Il est nécessaire de préciser le ou les acteur(s) dont on adopte la perspective et le cadre budgétaire. Il convient par ailleurs de préciser si l'analyse d'impact budgétaire est de nature prospective ou rétrospective et de présenter à la fois les caractéristiques mais aussi les enjeux et les limites de l'analyse. L'horizon temporel doit être défini en fonction des objectifs et des contraintes de l'acteur.

La population envisagée doit être précisée en fonction de la nature prospective ou rétrospective de l'analyse.

Aucun des choix structurants constitutifs d'une analyse d'impact budgétaire n'est présenté dans le dossier soumis par l'industriel.

4.3 Identification et mesure des coûts

4.3.1 Identification et mesure des coûts telles que présentées par l'industriel

Aucune information concernant l'identification et la mesure des coûts n'est proposée par l'industriel.

4.3.2 Analyse critique concernant l'identification et la mesure des coûts

L'identification et la mesure des coûts doivent se faire selon la perspective adoptée et l'horizon temporel. Ces éléments n'étant pas précisés par l'industriel, il n'est pas possible d'en discuter.

4.4 Résultats

4.4.1 Les résultats de l'analyse d'impact budgétaire tels que présentés par l'industriel

Les données issues du PMSI pour l'année 2013 mettent en évidence le fait que les coûts du TAVI varient selon le type de dispositif considéré et la voie d'abord privilégiée (tableau 13).

Tableau 13. Données PMSI sur les TAVI (2013) - Rapport technique de l'étude d'efficience Edwards Lifesciences - février 2015

	Voie transartérielle		Voie transfémorale	
	Edwards	Medtronic	Edwards	Medtronic
Nombre de séjours	267	43	1 213	944
Parts de marchés (%)	10,8	1,7	49,2	38,3
Mortalité hospitalière (%)	8,6	2,3	4,7	7,0
Taux de stimulateur cardiaque (%)	6,4	14,0	8,5	22,2
Durée de séjours (jours)	12,9	13,0	9,9	12,1
Coût moyen (€)	30 064	30 384	28 681	29 520

En moyenne, la voie d'abord transfémorale est moins coûteuse que la voie transartérielle et le coût moyen de l'implantation de bioprothèses valvulaires d'Edwards Lifesciences, moins élevé que celui de l'implantation de bioprothèses valvulaires de Medtronic (28 681 € *versus* 29 520€).

D'autres différences sont également observées en termes de mortalité, taux d'implantation de stimulateur cardiaque ou durée de séjour mais il paraît difficile de tirer des conclusions de ces seules observations sans une comparaison des patients de chacun des groupes.

Si aucune modification dans la répartition des parts de marché ne s'opère, il est attendu que l'introduction de Sapien 3 génère des coûts totaux d'intervention évités de l'ordre de 1 582 926€. De plus, si l'ensemble des interventions par voie transfémorale était réalisé avec la valve Sapien 3, les coûts évités pour le système de santé seraient de 2 814 815€.

4.4.2 Analyse critique concernant les résultats de l'analyse d'impact budgétaire

Au regard des éléments proposés par l'industriel, nous ne disposons pas en l'état d'une analyse d'impact budgétaire.

Les résultats proposés ne répondent pas aux questions soulevées par une analyse d'impact budgétaire.

L'échange technique n'a pas permis de disposer d'éléments complémentaires sur ce point.

5. Annexe 4 – Synthèse de l'analyse critique

Les éléments de critique identifiés dans l'analyse détaillée sont hiérarchisés selon trois niveaux.

- Réserve mineure (-) : élément non conforme aux recommandations en vigueur, mais qui est justifié ou dont l'impact attendu sur les conclusions est négligeable.
- Réserve importante (+) : élément non conforme aux recommandations en vigueur, avec un impact attendu important sur les conclusions (en particulier en termes d'incertitude).
- Réserve majeure (++) : élément non conforme aux recommandations en vigueur qui invalide tout ou partie de l'étude économique.

Tableau 14. Synthèse de l'analyse critique de l'évaluation économique et de l'analyse d'impact budgétaire

Libellé de la réserve	-	+	++
Objectif de l'évaluation économique			
Objectif restreint comparativement aux indications revendiquées : analyse d'efficience non documentée dans l'indication des patients contre-indiqués à la chirurgie.		X	
Choix structurants			
Le choix de l'analyse coût utilité n'est pas suffisamment explicité en fonction de la nature des conséquences attendues de l'implantation de valve aortique pour les patients.	X		
Analyse coût-efficacité non fournie et devrait faire l'objet d'une analyse complémentaire.	X		
La perspective est non conforme aux recommandations de la HAS	X		
Limites méthodologiques liées à la définition de la population d'analyse post-hoc (après appariement des groupes Sapien 3 et Sapien XT) pour les patients à haut risque chirurgical.			X
Absence de prise en compte de la chirurgie de remplacement valvulaire dans l'évaluation économique portant sur l'indication des patients à haut risque chirurgical.		X	
Modélisation			
- Incertitude structurelle sur le choix du modèle et sa pertinence quant à l'évolution de l'histoire de la pathologie et quant aux hypothèses formulées à partir des données cliniques disponibles. - Défaut de robustesse du calcul des probabilités de transition extraites de l'analyse post-hoc sur la mortalité et les événements non fatals.			X
Mesure et valorisation des états de santé			
Absence de prise en compte des désutilités associées aux complications après l'implantation de Sapien 3.		X	

Mesure et valorisation des coûts			
- Forte incertitude sur les hypothèses de valorisation des coûts (reposant principalement sur des générations de bioprothèses antérieures à Sapien 3 - Sources de données (publications anciennes pour certaines ou étrangères) dont la transposabilité au contexte français n'est pas discutée. - Absence de prise en compte des coûts de suivi de l'implantation de la bioprothèse ou des éventuelles ré-interventions nécessaires à court ou plus long terme.		X	
Présentation des résultats et analyses de sensibilité			
- Absence de clarté de l'impact des fuites paravalvulaires sur la qualité de vie. - Absence d'une analyse de sensibilité probabiliste rigoureuse.	X	X	
Analyse d'impact budgétaire			
Analyse proposée non recevable méthodologiquement : les résultats proposés ne répondent pas aux questions soulevées par une analyse d'impact budgétaire.			

6. Annexe 5 – Echange avec l'industriel

La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel.

Les informations fournies actuellement dans le dossier de l'évaluation économique ne sont pas suffisantes pour permettre son expertise. Un rapport complet, décrivant précisément la démarche suivie et les différentes étapes de l'analyse est vivement souhaité.

A- ANALYSE DE L'EFFICIENCE

- **En premier lieu, les éléments disponibles pour justifier la modélisation selon un arbre de décision nous semblent très discutables pour prendre en compte d'une façon explicite l'évolution des états de santé le long de l'horizon temporel retenu.** En effet, au-delà de la simplicité des arbres de décision et de leur simplification de la réalité complexe de l'histoire de la pathologie étudiée, une justification argumentée du choix d'un arbre de décision est attendue, comparativement, à titre d'exemple, à une modélisation mixte combinant un arbre de décision (effet à court terme pour les 30 premiers jours) et un modèle de Markov (effet à long terme pour décrire les effets survenant au-delà de 30 jours). **Une autre structure de modélisation est vivement souhaitée dans le cadre de cette analyse d'efficience.**
- **Que vous proposiez une nouvelle forme de modélisation ou que l'utilisation d'un arbre de décision soit maintenue, des réponses doivent être apportées à la liste de questions suivantes afin de clarifier les objectifs, de préciser la méthodologie suivie et de permettre une analyse pertinente du dossier.**

Histoire de la pathologie

1. La description de la pathologie (nature, étiologie, épidémiologie) n'est pas proposée dans le rapport technique.

Choix structurants

2. Objectifs

- Les indications revendiquées portent sur les patients contre indiqués à la chirurgie et sur les patients à haut risque chirurgical. Seuls les patients à haut risque chirurgical sont pris en compte dans le modèle présenté. Pouvez-vous justifier ce choix ?
- Le dispositif Sapien 3 permet deux voies d'abord (transfémorale et transapicale) : seule la voie transfémorale est abordée dans le modèle présenté. Pouvez-vous justifier ce choix ?

3. Analyse économique et choix du critère de résultat

- L'analyse présentée est une analyse de type cout-utilité : pouvez-vous décrire l'impact sur la qualité de vie des patients de l'implantation du dispositif Sapien 3 *versus* Sapien XT ou d'autres modes de prise en charge ?

4. Perspective

- La perspective retenue (assurance maladie) ne représente pas une perspective collective. Afin que le choix soit conforme aux recommandations de la HAS, l'ensemble des financeurs devrait être pris en compte. Pouvez-vous justifier et argumenter clairement ce choix ?

5. Horizon temporel

- La justification proposée pour le choix de l'horizon temporel (5 ans) ne repose que sur l'incertitude induite par l'extrapolation des données au-delà de cette période. Une réflexion en termes des caractéristiques des patients ayant recours à l'implantation valvulaire aortique (âge, comorbidités, taux de survie, etc.) est également attendue.

6. Population d'analyse

- Contrairement aux indications revendiquées pour Sapien 3, la population d'analyse ne porte que sur les patients à haut risque chirurgical. Les patients contre indiqués à la chirurgie ne sont pas intégrés à l'analyse. Pouvez-vous justifier cette discordance ?
- Pouvez-vous donner des précisions sur « *l'essai clinique source* » cité dans votre dossier et ayant permis de définir les patients ayant une sténose aortique symptomatique à haut risque chirurgical (retenus comme population d'analyse) ?
- Pouvez-vous décrire les deux cohortes simulées dans le modèle en termes d'âge, de sexe, de sévérité ?

7. Stratégies comparées

- Le seul comparateur à Sapien 3 que vous proposez dans votre analyse est Sapien XT. La pertinence de ce choix soulève des interrogations et aurait dû être clairement argumentée. Notamment, quel est l'intérêt de comparer deux générations de dispositifs dont l'un s'est déjà substitué à l'autre en pratique (cf. le courrier adressé à la HAS le 7 avril 2015, précisant que « *le produit Sapien XT est dorénavant remplacé par la nouvelle valve Sapien 3. Sapien XT ne représentera en 2015 qu'une population estimée à plus de 100 patients par an (représentant moins de 4% du marché prévisionnel en 2015)* ») ?
- Pour la population d'analyse considérée (patients à haut risque chirurgical), pouvez-vous justifier l'exclusion de la liste des comparateurs de la chirurgie de remplacement valvulaire et de la valve aortique COREVALVE® de MEDTRONIC ?

Modélisation

8. Pouvez-vous préciser si une revue systématique sur la structure du modèle économique a été réalisée ? Si oui, pouvez-vous fournir dans une annexe le schéma de la recherche adoptée et décrire les études retenues ?

9. Choix du modèle

Le choix du modèle pose question (comme mentionné au début de cette liste de questions techniques).

Si l'utilisation d'un arbre de décision est maintenue :

- a. pouvez-vous expliquer pourquoi vous ne privilégiez pas une prise en compte explicite de la dimension temporelle dans votre modèle (cycles) ?
- b. pouvez-vous décrire de manière détaillée (graphiques et texte) les états de santé ? Il est à préciser que les informations actuelles fournies dans le rapport ne permettent pas de comprendre clairement les branches et les sous-branches du modèle ainsi que les périodes de temps qui leur sont associées (30 jours, 1 an, etc.).

10. Structure du modèle et hypothèses

- Pouvez-vous décrire de manière détaillée les hypothèses retenues sur la structure du modèle (justification, scénarios d'analyse de sensibilité) ?

11. Sources de données

- Pouvez-vous préciser si des revues systématiques sur les différentes données du modèle (efficacité, qualité de vie) ont été réalisées ? Si oui, pouvez-vous fournir dans une annexe spécifique l'approche adoptée pour la recherche systématique et les études retenues.
 - Pouvez-vous présenter un tableau de synthèse permettant de comparer les protocoles et les résultats des différentes études cliniques sur Sapien XT et Sapien 3 ?
 - Dans le rapport technique (paragraphe 2.2.1) il a été mentionné « *qu'une analyse en termes de score de propension a été planifiée avec l'accord de la FDA* » et que vous avez réalisé par la suite une analyse « post-hoc » utilisant les scores de propension pour comparer Sapien 3 à Sapien XT. Si une analyse planifiée était préalablement intégrée dans le protocole, pouvez-vous expliquer pourquoi vous avez opté pour une analyse « post-hoc » sur les scores de propension ? Les plans d'analyse statistique portant sur la méthode des scores de propension intégrée dans le protocole agréé par la FDA (et éventuellement celui utilisé dans le modèle (analyse post-hoc)) doivent être fournis.
 - **Après avoir répondu à la question précédente**, pouvez-vous discuter les résultats de l'analyse sur les scores de propension ?
12. Dans le rapport (paragraphe 2.2.1) il est mentionné « *qu'une seule publication comparant les différents TAVI est disponible (l'étude CHOICE)* ». Pouvez-vous justifier pourquoi vous n'avez pas utilisé les données de cette publication et ce notamment pour comparer Sapien au produit concurrent ?

13. Complications à 30 jours

- Il est précisé dans le dossier que l'implantation de Sapien 3 entraîne une augmentation de l'incidence de la pose de stimulateur cardiaque comparativement à Sapien XT (14,6% *versus* 4,5%). Pouvez-vous discuter et préciser les raisons pour lesquelles cette incidence est plus élevée ?

14. Effets indésirables

- Pouvez-vous discuter l'absence d'impact des effets indésirables sur la qualité de vie des patients ? Le cas échéant, quel impact peut-on anticiper d'une intégration complète (en termes de coût et de qualité de vie) des effets indésirables sur le RDCR ?

15. Probabilités

- La section « calcul des probabilités » n'est pas suffisamment documentée. Pouvez-vous donner des précisions complémentaires sur la façon dont la mortalité a été intégrée dans le modèle (un schéma ou un graphique peut être fourni) ?
- Pouvez-vous expliciter les différentes étapes du calcul aboutissant à la formule de la mortalité totale (section 2.2.2 *Estimation of mortality and survival*) ?
- Pouvez-vous donner des précisions sur le calcul des probabilités intégrées dans le modèle ? Par exemple, si pertinent, pouvez-vous expliquer comment les taux de mortalité ou les proportions des événements indésirables sont convertis en probabilités ?

16. Validité du modèle

- Pouvez-vous discuter de la validité interne et externe du modèle ?
- Des validations externes du modèle ont-elles été réalisées à l'aide de calibrations des résultats sur des données de survie issues de registres (ou d'autres sources de données) ?

Résultats de santé : années de vie gagnées et utilités

- Pouvez-vous expliquer la méthodologie de calcul des années de vie gagnées ?

D'une façon générale, la section utilité du rapport technique n'est pas suffisamment documentée :

- Avez-vous réalisé une revue systématique sur l'utilisation des utilités dans la modélisation économique ? Si oui, pouvez-vous fournir dans une annexe le schéma de la recherche adoptée et décrire les études retenues pour le calcul des utilités (ou des désutilités) identifiées ?
- Pouvez-vous fournir des précisions complémentaires (synthèse) sur la méthodologie des études sélectionnées et le calcul des scores d'utilité ?
- Comment ces scores d'utilité ont-ils été intégrés dans l'arbre de décision du modèle ? Vous pouvez fournir un schéma illustrant cette explication.
- Pouvez-vous préciser si des désutilités ont été associées à la pose plus importante de stimulateur cardiaque liée à l'implantation de Sapien 3 ? Si oui, pouvez-vous préciser les valeurs de ces désutilités ?
- Pouvez-vous discuter l'absence de prise en compte des désutilités associées aux événements indésirables liés à l'implantation de Sapien 3 ?

Mesure et valorisation des coûts

17. Sources de données

- Vous avez fourni un rapport portant sur « l'implantation d'endoprothèse valvulaire aortique (TAVI) – Evaluation des coûts hospitaliers à un an (mars 2015) » sans préciser le lien existant entre ce document et l'analyse des coûts présentée dans le rapport ni y faire référence. Pouvez-vous expliquer pourquoi vous n'avez pas utilisé ces données dans le modèle économique ? Si l'utilisation de ces données est indispensable pour alimenter le modèle économique, une mise à jour de ce dernier est attendue.

18. Nature des coûts

- Pouvez-vous préciser quel(s) type(s) de coûts ont été pris en compte dans l'analyse (coûts de la procédure, coût de suivi de la procédure, coûts des événements indésirables) ?
- Pouvez-vous préciser les hypothèses retenues sur la prise en compte des complications majeures le long de l'horizon temporel retenu ?
- Pouvez-vous préciser pourquoi les coûts de transport n'ont pas été inclus dans l'analyse ?

19. Mesure et valorisation des coûts

- Les coûts de suivi de la procédure initiale ne sont pas pris en compte : les patients doivent-ils être suivis au décours de leur implantation ? Si oui, de quelle manière et quel en est le coût ?
- Pouvez-vous détailler et/ou discuter les sources de données utilisées pour estimer les coûts :
 - l'étude de Chevreul (2013) portait sur la valve Sapien (1^{ère} génération de valves aortiques d'Edwards Lifesciences disponible au moment de l'étude) et sur la valve COREVALVE® de MEDTRONIC. Aucune précision n'est apportée sur la manière dont les résultats de l'étude de Chevreul ont pu être utilisés pour les deux générations ultérieures de valves Edwards Lifesciences. Une discussion sur les similitudes et les différences en termes de postes de coûts est souhaitée.
 - Les coûts de réadaptation cardiaque post-opératoire sont issus du PMSI : des détails sur ces données sont attendus.
- Coûts des complications :

- les coûts hospitaliers induits par les complications mises en évidence auraient pu faire l'objet d'une analyse PMSI afin de disposer de données françaises récentes dans l'analyse de référence. *A minima*, les coûts issus des publications mentionnées auraient pu être comparés à ceux issus de cette analyse PMSI afin d'en vérifier la cohérence.
- le coût de la pose d'un stimulateur cardiaque est présenté comme issu de l'étude de Chevreul (2013). Ce coût unitaire de 3 521€ n'est pas retrouvé dans cette étude : de quelle manière a-t-il été calculé ? A quoi correspond-il (intervention seule ? intervention, séjour hospitalier et consommables liés à cette implantation ?) ?

20. Résultats de l'analyse de coûts

- Pouvez-vous détailler et expliciter les résultats de l'analyse de coûts pour chacune des stratégies analysées ?

Résultats

- Pouvez-vous interpréter et commenter les résultats de l'analyse de référence ? Que signifient concrètement les résultats obtenus : 0,08 années de vie gagnées et 0,11 QALY, 433€ d'économie ... ?
- Pouvez-vous expliquer pourquoi une évaluation économique selon la voie transapicale n'a pas été réalisée ?

Analyses de sensibilité

- Pouvez-vous fournir des explications sur le choix des sources et des bornes inférieures et supérieures des paramètres considérés dans l'analyse de sensibilité déterministe ?
- Afin de modéliser l'impact de l'implantation de valve aortique par voie percutanée sur un horizon proche de la vie entière, une analyse sur 10 ans est attendue (même si cet horizon génère une plus grande incertitude sur les résultats).
- Pouvez-vous fournir le diagramme de Tornado pour les analyses de sensibilité déterministes ?
- L'impact des fuites paravalvulaires sur les années de vie gagnées et sur les QALY n'est pas clairement défini. Pouvez-vous présenter ces différents scénarios ? Quelles sont les variations testées sur les fuites paravalvulaires ? Pouvez-vous fournir leurs sources et leurs justifications cliniques ?
- Pouvez-vous fournir des analyses de sensibilité sur les scénarios suivants du prix revendiqué de Sapien 3 (une baisse de 5% et de 10%) ?
- Pouvez-vous fournir des analyses en scénarios sur les conséquences à court et à moyen terme de l'implantation de Sapien 3 sur la qualité de vie des patients (par exemple, un scénario combinant une amélioration de la qualité de vie à court terme du patient et un maintien (ou dégradation) à plus long terme) ?
- Il est attendu une interprétation pour chacune des analyses de sensibilité présentées, ne se limitant pas au simple rappel des résultats quantitatifs ou la représentation des graphiques (courbe d'acceptabilité).
- Concernant l'analyse de sensibilité probabiliste, pouvez-vous fournir, pour chaque paramètre retenu dans le modèle, les indicateurs statistiques de la loi choisie (paramètres de position et de dispersion d'intérêt, p.ex. moyenne, médiane, 1er et 9ème déciles, 1er et 3ème quartiles), de sorte à pouvoir apprécier la pertinence de la loi choisie au regard de l'incertitude associée aux valeurs possibles du paramètre. Pouvez-vous expliquer les raisons pour lesquelles certains paramètres n'ont pas été retenus dans cette analyse ?

Impact sur l'organisation du système des soins et la prise en charge des malades

- Comme revendiqué dans votre soumission, pouvez-vous fournir dans votre analyse économique les éléments justifiant l'impact de l'utilisation de Sapien 3 sur l'organisation du système de soins et sur la prise en charge des malades ?

Courbe d'apprentissage

- Pouvez-vous expliciter la prise en compte de la courbe d'apprentissage de la technique d'implantation de Sapien 3 dans l'évaluation de cette stratégie en mettant en évidence son impact potentiel en termes d'efficacité et de sécurité (complications liées) et son éventuelle répercussion sur la durée de réalisation de la procédure ?

B- ANALYSE D'IMPACT BUDGETAIRE

Les informations actuelles ne constituent pas en l'état une analyse d'impact budgétaire. Si une analyse d'impact budgétaire est proposée, elle doit notamment présenter clairement :

- les objectifs de cette analyse et les stratégies alternatives à l'intervention analysée ;
- la population cible et la population rejointe ;
- les différentes catégories de coûts et leur valorisation ;
- les choix structurants de cette analyse (perspective, caractéristiques de l'analyse, horizon temporel, caractéristiques des populations, etc.) ;
- les différents scénarios en fonction des parts de marché ;
- l'impact budgétaire correspondant aux différentes stratégies comparées.

Nous vous remercions de nous transmettre vos réponses en français.

Par ailleurs, nous vous rappelons que les éléments permettant de répondre à cette liste de questions doivent être fournis en une seule fois. Aucune donnée complémentaire transmise ultérieurement ne sera prise en compte.



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr