



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS D'EFFICIENCE

Amplatzer™ PFO Occluder

Fermeture de tous les types foramens ovales perméables (FOP)
chez les patients présentant des antécédents d'accidents
vasculaires cérébraux diagnostiqués par échocardiographie avec
shunt droite-gauche durant la manœuvre de Valsalva

Abbott Medical SAS

Date de validation par la CEESP : 17 décembre 2019

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Sommaire

1.	Avis de la CEESP	5
1.1	Sur le contexte.....	5
1.1.1	Indication	5
1.1.2	Revendications de l'industriel	5
1.1.3	Extension à venir.....	6
1.1.4	Contribution de patients.....	6
1.2	Sur l'analyse de l'efficience	6
1.2.1	En ce qui concerne la conformité méthodologique.....	6
1.2.2	En ce qui concerne l'efficience.....	6
1.3	Sur l'analyse d'impact budgétaire	7
1.3.1	En ce qui concerne la conformité méthodologique.....	7
1.3.2	En ce qui concerne l'impact budgétaire.....	7
1.4	Conclusion de la commission.....	8
1.5	Données complémentaires attendues.....	8
2.	Synthèse des réserves émises par la CEESP	9
3.	Annexe 1 – Contexte de la demande	10
3.1	Objet de la demande	10
3.2	Produit et indication concernés par la demande.....	11
4.	Annexe 2 – Synthèse de l'analyse sur les choix méthodologiques de l'efficience.....	13
5.	Annexe 3 - Synthèse des résultats et des principales sources d'incertitude de l'efficience	24
6.	Annexe 4 – Synthèse de l'analyse sur les choix méthodologiques de l'impact budgétaire	28
7.	Annexe 5 - Synthèse des résultats et des principales sources d'incertitude de l'analyse d'impact budgétaire	31
8.	Annexe 6 – Eléments complémentaires à l'analyse de l'efficience	36
9.	Annexe 7. Eléments complémentaires à l'analyse d'impact budgétaire.....	50
	Documents support de la demande.....	56
10.	Annexe 9 – Echange avec l'industriel	57
	Bibliographie	69

Tableaux

Tableau 1. Synthèse des résultats pour la population générale [Source : Rapport et modèle Excel Abbott octobre 2019]	31
Tableau 2 : Résultats des analyses en scénario dans la population générale	33
Tableau 3. Synthèse des résultats pour la population à haut-risque [Source : Rapport et modèle Excel Abbott octobre 2019]	34
Tableau 4 : Résultats des analyses en scénario dans la population générale	35
Tableau 5. Définition et taille de la population [Source : échange technique Abbott octobre 2019]	36
Tableau 6. Comparaison de la population de l'essai RESPECT (utilisée dans le modèle) par rapport à la population anglaise du registre CtE et celles de l'essai SOLO, dans le bras fermeture du FOP [Source : échange technique Abbott octobre 2019]	37
Tableau 7. Comparaison des critères d'adéquation	39
Tableau 8. Fréquence des événements indésirables de l'étude RESPECT non pris en compte dans la modélisation [Source : rapport Abbott mai 2019]	39
Tableau 9. Synthèse des hypothèses et des choix de modélisation [Source : Rapport Abbott mai 2019]	40
Tableau 10. Type de coûts valorisés et sources – Perspective collective [Source : Rapport Abbott mai 2019]	42
Tableau 11. Validation de la survenue d'AVC dans la modélisation vs. la littérature – Population globale - DMI	44
Tableau 12. Validation de la survenue d'AVC dans la modélisation vs. la littérature – Population à haut risque – DMI	45
Tableau 13 : RDCR en fonction des hypothèses sur le gain d'utilité à la suite de la pose d'Amplatzer	46
Tableau 14. Analyse de sensibilité déterministe	47
Tableau 15. Analyse de sensibilité probabiliste	49
Tableau 16- Calcul de la population générale éligible à Amplatzer	51
Tableau 17. Type de coûts valorisés et sources – Perspective AM [Source : Rapport Abbott mai 2019]	51
Tableau 18. Paramètres pris en considération dans l'analyse de sensibilité déterministes [Source : Rapport Abbott mai 2019]	52
Tableau 19 : Paramètres testés dans une analyse en scénario et les valeurs à tester	55
Tableau 20. Documents support de la demande	56

Figures

Figure 1. Dispositif Amplatzer™ PFO Occluder de taille 18 ou 30 mm (à gauche) et de taille 25 ou 35 mm (à droite)	12
Figure 2. Diagramme de Tornado, analyse de sensibilité univariée portant sur l'analyse de référence dans la population générale [Source : Rapport Abbott octobre 2019]	32
Figure 3. : Diagramme de Tornado, analyse de sensibilité univariée portant sur l'analyse de référence dans le sous-groupe ASIA/large shunt [Source : Rapport Abbott octobre 2019]	35
Figure 4. Structure du modèle et description des états de santé tel que présenté par l'industriel [Source : Rapport Abbott mai 2019]	38

1. Avis de la CEESP

1.1 Sur le contexte

1.1.1 Indication

L'évaluation, présentée par le laboratoire Abbott, soutient une demande d'inscription sur la liste des produits et prestations remboursables (LPPR) de *Amplatzer™ PFO Occluder* (nommé par « Amplatzer » dans ce document par souci de simplification¹). Cette inscription concerne spécifiquement la fermeture des foramens ovales perméables (FOP) chez les patients âgés de 60 ans ou moins, tout niveau de risque confondu, et présentant des antécédents d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) cryptogéniques diagnostiqués par échocardiographie avec shunt droit-gauche durant la manœuvre de Valsalva.

Il existe déjà une ligne générique sur la LPPR pour l'inscription des implants exovasculaires sous le libellé « implant exovasculaire de fermeture de malformations congénitales » et remboursé à 3 735 € TTC.² Le dispositif Amplatzer est pris en charge sur cette ligne générique depuis l'obtention de son marquage CE le 24 février 1998. Cette certification concerne la fermeture de tous les types de FOP (classiques, mais aussi ceux présentant un anévrisme de la cloison) chez les patients présentant des antécédents d'AVC ou d'accidents ischémiques transitoires (AIT) diagnostiqués par échocardiographie avec shunt droite-gauche durant la manœuvre de Valsalva.

Amplatzer est un dispositif médical implantable (DMI) : une prothèse en treillis de nitinol composée de deux disques contenant du tissu en polyester placés de chaque côté du septum inter-auriculaire.

La Société Française Neuro-Vasculaire (SFNV) et la Société Française de Cardiologie (SFC), se basant sur les résultats des essais thérapeutiques randomisés et de leurs méta-analyses, ont recommandé en février 2019 de proposer une fermeture du FOP uniquement aux patients à haut risque, âgés de 60 ans ou moins, ayant rencontré un infarctus cérébral récent (≤ 6 mois) et pour lesquels le lien de causalité avec le FOP est très probable. Les patients à haut risque sont définis par un FOP associé à un anévrisme du septum inter auriculaire (ASIA) > 10 mm, ou un shunt important (> 20 microbulles), ou FOP large (≥ 2 mm).³

1.1.2 Revendications de l'industriel

Pour cette inscription dans une ligne spécifique, l'industriel revendique un service attendu (SA) suffisant, une amélioration du service attendu importante (ASA II) et un prix de [REDACTED]

L'industriel estime la population cible à environ 8 900 patients par an. Au prix revendiqué d'Amplatzer de [REDACTED], le chiffre d'affaires (CA) annuel prévisionnel en 2^e année pleine de commercialisation a été estimé par l'industriel entre 20 et 50 millions d'euros TTC.

L'industriel revendique un ratio différentiel coût-résultat (RDCR) d'Amplatzer par rapport aux « Thérapies Médicales Seules » (TMS) sur la population totale, tous niveaux de risques confondus, de 465 669 €/année de vie (AdV) gagnée et de 62 710 €/année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY) sur un horizon temporel de 10 ans, et un impact budgétaire de [REDACTED] d'euros cumulés sur 5 ans.

¹ Plusieurs déclinaisons du dispositif existent dans d'autres indications (p.ex. Amplatzer™ Septal Occluder, Amplatzer™ Cardiac Plug, Amplatzer™ Amulet™, etc.) mais ne sont pas considérées dans ce document. Amplatzer™ Product Portfolio. Abbott. 2017.

² Assurance Maladie. Liste des Produits et des Prestations. Code LPP : 3121030. Désignation : Implant Exovasculaire De Fermeture De Malformations Congénitales. Dates J.O. et Arrêté : 25/05/2006-28/04/2006. URL : http://www.codage.ext.cnamts.fr/cgi/tips/cgi-fiche?p_code_tips=3121030&p_date_jo_arrete=%25&p_menu=FICHE&p_site=AMELI

³ SFNV. Infarctus Cerebral Et Foramen Ovale Permeable. Février 2019. URL : https://7e13c1e6-39cc-4444-a56d-cc67b8fdafed.filesusr.com/ugd/47ae18_7bf933de1e7b4540a27dc88a6df77c48.pdf

1.1.3 Extension à venir

L'industriel n'indique pas d'autres indications susceptibles de donner lieu à une extension dans les trois ans.

Deux études en cours de recrutement concernant la fermeture du FOP chez des patients avec des antécédents d'AVC ont été identifiées dans la base de données *ClinicalTrials.gov* (une étude de phase 4 chez des patients à haut risque et une étude post-approbation). Deux études finalisées dans le traitement de la migraine ont également été identifiées.

1.1.4 Contribution de patients

Aucune contribution de patients n'a été transmise dans le cadre de ce dossier.

1.2 Sur l'analyse de l'efficience

1.2.1 En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat du produit est acceptable, bien qu'elle soulève 2 réserves importantes portant sur : (cf. Tableau de synthèse des réserves)

- L'absence d'analyse chez les patients non à « haut-risque ».
- L'hypothèse non conservatrice d'un gain d'utilité jusqu'à 6 ans après la pose du DMI par rapport à la thérapie médicale seule. Aucune donnée comparative entre les deux stratégies n'existe.

1.2.2 En ce qui concerne l'efficience

Population globale

Au prix revendiqué de ██████████, et sous les hypothèses et choix méthodologiques proposés par l'industriel en analyse de référence, le RDCR d'Amplatzer vs. TMS est de 465 669 €/AdV gagnée et 62 710 €/QALY gagnée. Ces résultats sont expliqués par le petit nombre d'événements évités par le DMI. Le nombre de récurrences d'AVC étant en moyenne relativement faible, estimé à environ 1% par an dans le bras Thérapie Médicale.

Le gain d'utilité associé à Amplatzer vs. TMS est de 0,15 QALY cumulés sur 10 ans. Ce gain est très majoritairement dû à l'hypothèse faite par l'industriel d'une amélioration de la qualité de vie des patients sous Amplatzer liée à la pose du DMI. Pour justifier cette hypothèse, l'industriel se réfère à une étude anglaise (Registre CtE, NHS/NICE) incluant un seul bras de traitement et portant sur 1 126 procédures de fermeture du FOP, dont 45% de dispositifs Amplatzer, sur une période de 2 ans. Les auteurs concluaient que les dispositifs de fermeture du FOP ont permis d'améliorer de manière statistiquement significative la qualité de vie des personnes participant au programme jusqu'à 6 mois après la procédure, mais que cela n'a pas été maintenu lors du suivi effectué après un et deux ans. L'amélioration était associée à une réduction de l'anxiété et de la dépression.⁴

En analyse de référence, l'industriel fait l'hypothèse, non conservatrice et non démontrée, d'un incrément d'utilité associé à Amplatzer vs. TMS pendant une période de 6 ans chez les patients stables (l'industriel n'a pas identifié de données d'utilité chez les patients stables sous TMS et suppose que les TMS n'apportent aucune amélioration de la qualité de vie chez des patients stabilisés à moyen/long terme).

Les analyses en scénario et les analyses de sensibilité déterministes confirment la forte incertitude autour des données d'utilité. Par exemple, en utilisant les résultats du registre anglais CtE tels quels (incluant les résultats non significatifs), et en ne supposant pas de gain d'utilité entre Amplatzer et TMS dans l'état stable après 2 ans, le RDCR serait d'environ 100 000€/QALY en considérant un

⁴ NICE. Commissioning through Evaluation Project Report Percutaneous patent foramen ovale closure (PFOC). 2018. URL : <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/07/nice-pfoc-cte-project-report.pdf>

décroissement d'utilité associé aux complications post-opératoires en cycle 1 pour Amplatzer, et d'environ 90 000€/QALY sans ce décroissement (analyse HAS). De même, en supposant une utilité de 0,89 au lieu de 0,87 dans l'état stable après un cycle dans le groupe TMS, toutes choses égales par ailleurs, le RDCR serait multiplié par 2,3, soit plus de 140 000€/QALY.

Population à « haut risque » [avec ASIA et/ou large shunt]

Sous les hypothèses et choix méthodologiques proposés par l'industriel, le RDCR est de 206 268 €/AdV et 42 209 €/QALY. Le RDCR en €/QALY est donc réduit de 33% par rapport au RDCR de l'analyse de référence (62 710 €/QALY).

Au prix de 3 735€ TTC, le RDCR est de 149 890 €/AdV gagnée et de 30 672 €/QALY gagnée (analyse HAS).

La forte incertitude autour des résultats en QALY, décrite précédemment, est à prendre en compte dans l'interprétation des résultats.

Population non à « haut risque » [sans ASIA et sans large shunt]

L'efficience n'est pas démontrée dans la sous-population des patients non à « haut risque » représentant environ les deux tiers de la population de l'indication (N=5 723/8 900 soit 65% de la population).

Il peut être attendu un RDCR extrêmement élevé car le risque d'événement est rare et l'efficacité de la fermeture moindre. En effet, dans l'essai RESPECT, le HR dans le sous-groupe des patients avec un shunt de taille « none, trace or moderate » est non significatif (0,96 [0,44 ; 2,11], p-value = 0,93), tout comme celui du sous-groupe des patients sans ASIA (0,86 [0,42 ; 1,76], p-value = 0,68).

1.3 Sur l'analyse d'impact budgétaire

1.3.1 En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse d'impact budgétaire du produit est acceptable, bien qu'elle soulève 1 réserve importante portant sur l'absence d'analyse chez les patients non à « haut-risque » (cf. Tableau de synthèse des réserves).

1.3.2 En ce qui concerne l'impact budgétaire

Au prix revendiqué de [REDACTED], sous les hypothèses faites par l'industriel, l'impact budgétaire de la mise à disposition d'Amplatzer dans la nouvelle indication est estimé à environ 127,1 millions d'euros cumulés sur 5 ans, dont :

- 60,6 millions d'euros pour les patients à « haut risque ». Les sociétés savantes françaises (SFNV/SFC) recommandent la pose du DMI uniquement chez ces patients.
- 66,5 millions d'euros pour les patients non à « haut-risque » (calcul HAS).

1.4 Conclusion de la commission

Compte tenu de ce qui précède, et en particuliers des dernières recommandations françaises (SFNV/SFC), la Commission Evaluation Economique et de Santé Publique (CEESP) est d'avis que les résultats doivent être considérés uniquement en fonction du niveau de risque de la population. En effet, la CEESP est d'avis que les résultats de la population globale dans l'indication ne sont pas interprétables.

Les patients à « haut risque » étant définis par la présence d'un anévrisme du septum inter auriculaire (ASIA) et/ou une taille de shunt substantiel.

La CEESP rappelle que *Amplatzer™ PFO Occluder* est actuellement pris en charge sur une ligne générique pour les implants exovasculaires qui regroupe l'ensemble des dispositifs de fermeture de malformations congénitales, et qui est remboursée à 3 735 € TTC.

L'utilisation potentielle d'autres dispositifs médicaux implantables que *Amplatzer™ PFO Occluder* dans la fermeture du FOP, pris en charge dans cette ligne générique, est inconnue. L'efficacité et la sécurité d'Amplatzer versus les autres DMI certifiés dans cette indication est inconnue.

Population non à « haut risque » [sans ASIA et sans large shunt]

La CEESP souligne que l'efficience n'est pas démontrée chez les patients non à « haut risque » qui représentent environ deux tiers de la population d'indication ($n = 5\,723 / 8\,900 = 65\%$).

Par conséquent, l'impact budgétaire pour l'Assurance Maladie évalué à 66,5 millions d'euros cumulé sur 5 ans n'est pas fondé.

Population à « haut risque » [avec ASIA et/ou large shunt]

La CEESP est d'avis que la modélisation estime correctement le RDCR en année de vie gagnée dans la population à « haut-risque ». En conservant un remboursement sur la ligne générique de 3 735€ TTC, le RDCR d'Amplatzer dans l'indication de la fermeture du FOP serait de 149 890 € par année de vie gagnée. Au prix revendiqué par l'industriel de [REDACTED] TTC, le RDCR serait de 206 267 € par année de vie gagnée.

En revanche, la CEESP est d'avis que les résultats en €/QALY sont entourés d'une forte incertitude et doivent être considérés avec précautions (à savoir un RDCR estimé à 30 672 €/ QALY pour un prix de 3 735€ TTC et à 42 209 €/QALY pour un prix revendiqué de [REDACTED] TTC). Ces résultats reposent sur l'hypothèse non conservatrice faite par l'industriel d'un gain de qualité de vie important sous dispositif médical, et nul sous traitement médicamenteux chez les patients stables. Aucune donnée comparative n'est actuellement disponible pour étayer cette hypothèse.

L'impact budgétaire chez les patients à « haut risque », au prix revendiqué de [REDACTED] TTC est estimé à 60,6 millions d'euros cumulé sur 5 ans, soit environ le triple des dépenses actuelles de l'Assurance Maladie avec le traitement médicamenteux. En conservant une ligne générique à 3 735 €, l'impact budgétaire pour l'Assurance Maladie serait de 46,6 millions d'euros.

1.5 Données complémentaires attendues

Des données de qualité de vie à moyen/long termes après la pose d'Amplatzer comparativement à des patients recevant une thérapie médicale sont attendues.

2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

Les points 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 : synthèse des réserves portant sur l'analyse de l'efficience

Libellé de la réserve	-	+	++
Population d'analyse			
Absence d'analyse chez les patients non à « haut-risque ».		+	
Modélisation			
Population simulée : la non représentativité de la population à l'inclusion de l'essai RESPECT en termes de risque d'AVC (score mRS médian=1) qui ajoute de l'incertitude sur la transposabilité des résultats en pratique réelle et qui n'est ni discutée, ni testée.	-		
Structure du modèle : l'impact de la non prise en compte des différents scores mRS dans la structure du modèle qui n'est ni discuté, ni testé.	-		
Mesure et valorisation des utilités			
Hypothèse non conservatrice d'un gain d'utilité jusqu'à 6 ans après la pose du DMI par rapport à la thérapie médicale. Aucune donnée comparative n'est disponible.		+	
Non prise en compte de décrétement d'utilité associé aux événements indésirables graves, mais avec peu d'impact sur les résultats	-		
Mesure et valorisation des coûts			
Non prise en compte des coûts de formation et d'organisation liée à la pose d'Amplatzer.	-		

Tableau : synthèse des réserves portant sur l'analyse d'impact budgétaire

Libellé de la réserve	-	+	++
Population d'analyse			
Absence d'analyse chez les patients non à « haut-risque ».		+	
Part de marché			
L'industriel ne fournit aucune part de marché utilisée en pratique courante en France dans l'indication, ni à partir de bases de données administratives, ni à partir d'enquêtes de prescripteur.	-		

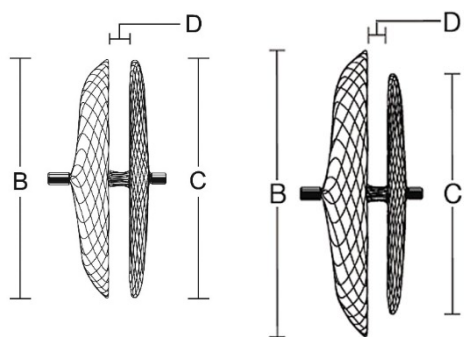
3. Annexe 1 – Contexte de la demande

3.1 Objet de la demande

Objet	Description
Traitement	Dispositif Médical Implantable (DMI) : <i>Amplatzer™ PFO Occluder</i>
Laboratoire	Abbott Medical SAS
Domaine thérapeutique	Cardiologie
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Liste des Produits et Prestations Remboursables (LPPR)
Indication concernée	Fermeture de tous les types foramens ovales perméables (FOP) (classiques, mais aussi ceux présentant un anévrisme de la cloison) chez les patients âgés de 60 ans ou moins et présentant des antécédents d'accidents vasculaires cérébraux cryptogéniques diagnostiqués par échocardiographie avec shunt droit-gauche durant la manœuvre de Valsalva
SA revendiqué	Suffisant
ASA revendiquée	Important (ASA II)
Statut particulier	Non applicable (NA)
ATU	NA
Marquage CE	Le marquage CE du dispositif <i>Amplatzer™ PFO Occluder</i> a été obtenu auprès de l'organisme notifié BSI (0086) dans le respect des exigences essentielles de sécurité et de performance décrites par la directive 93/42/CE du 14 juin 1993 relative aux dispositifs médicaux. 1ère notification : 24 février 1998 2ème notification : 24 février 2013 Date expiration : 23 février 2023
Prix actuel / Prix revendiqué	Prix actuel : 3 735 € TTC (Tarif en vigueur sur la LPPR au titre III, chapitre 1 ^{er} , section 1, sous-section 2, paragraphe 8, sous la description générique « Implant exovasculaire de fermeture de malformations congénitales ») Prix revendiqué : █████ € TTC
Population de l'indication estimée	Population cible estimée par l'industriel : environ 9 300 patients par an (variation de 8900 en 2019 à 9748 en 2023)
Population rejointe et montant remboursable estimé	Population rejointe cumulée à 5 ans estimée par l'industriel : 12 644 patients. Montant remboursable annuel associé au traitement par <i>Amplatzer™ PFO Occluder</i> estimé par l'industriel : 21 527 760 € à 5 ans.
CA annuel toutes indications	CA en 2 ^e année de commercialisation pleine, toutes indications confondues compris entre 20 M€ et 50 M€ selon l'industriel
Historique du remboursement	Italie : █████ € Allemagne : █████ €

3.2 Produit et indication concernés par la demande

Demande	Description		
Pathologie concernée	Foramens ovales perméables (FOP)		
Population concernée	Patients âgés de 60 ans ou moins et présentant des antécédents d'accidents vasculaires cérébraux cryptogéniques diagnostiqués par échocardiographie avec shunt droit-gauche durant la manœuvre de Valsalva		
Prise en charge thérapeutique actuelle	La HAS a publié en 2014 les recommandations de bonne pratique concernant la « prévention vasculaire après un infarctus ou un accident ischémique transitoire ». Les recommandations abordant la prévention vasculaire après infarctus cérébral ou AIT associé à une affection cardiaque dont les anomalies du septum auriculaire sont les suivantes :		
	Anomalies du septum inter-auriculaire	Foramen ovale perméable associé à un IC ou un AIT ▶ Traitement antiplaquettaire en première intention ; ▶ Traitement par anticoagulant oral en cas de pathologie thromboembolique veineuse concomitante.	AE
		Fermeture du FOP non recommandée chez les patients ayant un premier IC ou un AIT associé à un FOP.	B
		Fermeture du FOP envisageable après concertation neuro-cardiologique chez les patients d'âge inférieur à 60 ans ayant un IC ou un AIT de cause indéterminée, récidivant sous traitement antithrombotique bien conduit	AE
	AE : accord d'expert ; AIT : accident ischémique transitoire ; B : présomption scientifique ; FOP : foramen ovale perméable ; IC : infarctus cérébral		
En Septembre 2019, un consensus d'experts de la SFNV et de la SFC a élaboré des préconisations sur le rôle de la fermeture du FOP et les médicaments antithrombotiques en prévention des récurrences d'AVC chez les patients ayant un infarctus cérébral associé à un FOP. Le consensus place la fermeture du FOP chez des patients répondant aux critères suivants :			
▶ « Age de 16 à 60 ans ; ▶ Ayant eu un infarctus cérébral récent (≤ 6 mois), (ce délai sera prolongé si un enregistrement prolongé du rythme cardiaque est nécessaire) ; ▶ Avec un FOP associé à un ASIA (> 10mm) ou à un shunt droit-gauche > 20 μbulles (un shunt important a été défini selon les études par le passage de > 20, 25 ou 30 microbulles) ou un FOP large (de diamètre ≥ 2mm) ;			
Ayant un lien de causalité très probable entre le FOP et l'infarctus cérébral après un bilan étiologique approprié. »			

Produit évalué	<i>Amplatzer™ PFO Occluder</i> est un dispositif médical implantable, une prothèse en treillis de nitinol composée de deux disques contenant du tissu en polyester. Le dispositif implantable, non résorbable, ne peut être retiré. Figure 1. Dispositif Amplatzer™ PFO Occluder de taille 18 ou 30 mm (à gauche) et de taille 25 ou 35 mm (à droite)  B : disque de l'oreillette droite C : disque de l'oreillette gauche D : longueur du raccord Le DMI agit en maintenant les deux disques contre le septum inter-auriculaire. La procédure d'implantation du dispositif se déroule, de manière générale, sous anesthésie générale à l'aide d'un guidage échographie transoesophagienne (ETO). L'abord se fait par voie veineuse fémorale droite. Un traitement anticoagulant (héparine) doit être administré pendant la procédure pour maintenir le temps de coagulation au-dessus de 200 secondes.
Etudes en cours	A la date du 27/09/2019, 6 essais cliniques concernant <i>Amplatzer™ PFO Occluder</i> sont répertoriés dans la base de données <i>ClinicalTrials</i>, et portent sur l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance du dispositif dans la prévention des AVC ou des migraines.

AMM : autorisation de mise sur le marché ; AVC : Accident vasculaire cérébral.

4. Annexe 2 – Synthèse de l'analyse sur les choix méthodologiques de l'efficience

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP
Objectif	
L'objectif de l'analyse est d'estimer l'efficience de la fermeture du foramen ovale perméable (FOP) (classiques, mais aussi ceux présentant un anévrisme de la cloison) par le dispositif <i>Amplatzer™ PFO Occluder</i> (Amplatzer) chez les patients présentant des antécédents d'accidents vasculaires cérébraux diagnostiqués par échocardiographie avec shunt droite-gauche durant la manœuvre de Valsalva.	L'objectif est acceptable, en lien avec la population de l'étude RESPECT (Saver et al. 2017) et la demande remboursement.
Choix structurant	
Type d'analyse : Principale : Analyse coût-utilité (QALY) Secondaire : Analyse coût-efficacité (année de vie)	Conforme
Perspective : Collective (Assurance maladie, établissements de soins et patients) <i>Analyses en scénario : Perspective sociétale (prise en compte des coûts indirects)</i>	Conforme
Horizon temporel : 10 ans <i>Analyses en scénario : vie entière (20 ans)</i>	Acceptable compte tenu du suivi médian dans l'essai RESPECT (5,9 ans), de la nature chronique des AVC, et de la restriction sur l'âge de l'indication (< 60 ans).
Actualisation : 4% <i>Analyses en scénario : 0%, 2,5%, 6%</i>	Conforme
Population d'analyse Patients adultes de moins de 60 ans présentant un FOP et ayant subi au moins un premier événement d'AVC ischémique cryptogénique. Sous-population d'analyse Patients présentant un ASIA et/ou un large shunt inter-auriculaire. Les auteurs ne présentent pas les résultats d'efficience chez les patients non à haut risque, mais précisent que « <i>les analyses dans ce sous-groupe n'ont pas été fournies par les équipes en charge des analyses. Les résultats cliniques dans le sous-groupe des patients non à haut risque montre que le bénéfice de la fermeture du FOP est non significatif dans l'étude RESPECT. [...] On pourrait donc s'attendre à des résultats très élevés en termes de</i>	Sous-population d'analyse chez les « haut-risque » L'analyse en sous-population apparaît pertinente au regard de préconisations publiées en février 2019 par la Société Française Neuro-Vasculaire et la Société Française de Cardiologie (SFNV/SFC) et des résultats de l'étude RESPECT en sous-groupe. La fermeture du FOP est préconisée par la SFNV/SFC aux patients répondant à tous les critères suivants : - « âge ≤ 60 ans ; - infarctus cérébral récent (≤ 6 mois) ;

<i>QALY dans le sous-groupe des patients non à haut risque car le risque d'événement est rare, et l'efficacité de la fermeture étant moindre. »</i>	- FOP associé à un ASIA (> 10 mm) ou FOP avec un shunt important (> 20 microbulles) ou FOP large (≥ 2 mm) (un shunt important a été défini selon les études par le passage de > 20, 25 ou 30 microbulles) ; - lien de causalité très probable entre le FOP et l'infarctus cérébral après un bilan étiologique approprié ». L'étude RESPECT a montré que la taille du shunt et la présence d'un ASIA sont des facteurs significativement modificateurs d'effets sur le risque d'AVC ischémique : Dans la population globale de l'essai RESPECT, le HR de FOP vs. TMS était de 0,55 [0,30 ; 1,00], p = 0,046. Dans les populations à « haut-risque », les résultats étaient les suivant : - Shunt substantiel (>20 microbulles) : HR FOP vs. TMS = 0,26 [0,10-0,71], p-value = 0,005 ; - Présence d'un ASIA définit par un seuil d'excursion du septum primum > 10mm : HR FOP vs. TMS = 0,20 [0,06-0.70], p-value = 0,005. <i>TMS : Thérapie médicale seule</i> Patient non à « haut-risque » - Réserve importante Les résultats cliniques dans le sous-groupe des patients non à haut risque montrent que le bénéfice de la fermeture du FOP est non significatif dans l'étude RESPECT : - Groupe dont la taille du shunt est qualifiée de « <i>none, trace or moderate</i> » : HR FOP vs. TMS = 0,96 [0,44 – 2,11], p-value = 0,93 ; - Groupe sans ASIA : HR FOP vs. TMS = 0,86 [0,42 – 1,76], p-value = 0,68.												
Options comparées - Interventions : Amplatzer associé à l'aspirine (75mg/j) et au clopidogrel (75 mg/j) pendant 3 mois, puis à l'aspirine seule (75 mg/j) pendant 5 ans ou à vie pour les patients avec des AVC récidivent. - Comparateurs : Thérapie médicale seule (TMS) Médicaments composant la TMS <table><tr><th></th><th>Analyse principale (Etude RESPECT)</th><th>Analyse en scénario (Avis d'expert)</th></tr><tr><td>Aspirine seule</td><td>46,60%</td><td>63,00%</td></tr><tr><td>Warfarine seule</td><td>25,20%</td><td>25,00%</td></tr><tr><td>Clopidogrel seul</td><td>13,90%</td><td>12,00%</td></tr></table>		Analyse principale (Etude RESPECT)	Analyse en scénario (Avis d'expert)	Aspirine seule	46,60%	63,00%	Warfarine seule	25,20%	25,00%	Clopidogrel seul	13,90%	12,00%	Acceptable pour le choix des comparateurs. Il est regrettable que la répartition des comparateurs ne soit ni issue des bases médico-administratives ni d'enquêtes réalisées auprès des prescripteurs français. Néanmoins ce paramètre a peu d'impact sur les résultats. <u>Autres comparateurs non inclus dans l'analyse :</u> - L'utilisation potentielle d'autres DMI qu'Amplatzer dans la fermeture du FOP, pris en charge dans cette ligne générique, est inconnue. L'efficacité et la sécurité d'Amplatzer versus les autres DMI certifiés dans cette indication est inconnue.
	Analyse principale (Etude RESPECT)	Analyse en scénario (Avis d'expert)											
Aspirine seule	46,60%	63,00%											
Warfarine seule	25,20%	25,00%											
Clopidogrel seul	13,90%	12,00%											

Aspirine + dipyridamole Aspirine + clopidogrel 8,10% 6,20% 0,00% 0,00%	Le dispositif <i>GORE™ Cardioform Septal Occluder</i> dispose d'un bon niveau de preuve, c.à.d. un taux de réduction de récurrence d'AVC statistiquement significatif par rapport aux traitements médicamenteux (antiplaquettaires) : 1,4% vs. 5,4 % ; p=0,002 (Essai REDUCE ; Sondergaard et al. 2017). L'industriel ne dispose pas de données sur son éventuelle utilisation dans la fermeture du FOP. Les dispositifs utilisés dans l'essai franco-allemand CLOSE (dont <i>GORE™ Cardioform Septal Occluder</i>) ont été utilisés en conformité avec leur marquage CE dans la fermeture du FOP, et pourraient donc représenter des comparateurs pertinents. Cependant, l'industriel précise que le dispositif GORE n'a été utilisé que par 2 patients sur 238 dans l'essai CLOSE. Le non inclusion de ce dispositif génère toutefois une incertitude difficilement quantifiable. - Le traitement par anticoagulants oraux directs (AOD) (Xarelto™, Eliquis™ et Pradaxa™) n'est pas spécifique à l'indication revendiquée. Selon les experts interrogés par l'industriel, le traitement AOD a une efficacité similaire aux dispositifs de fermeture de FOP. L'industriel ne dispose pas de données sur son éventuelle utilisation dans la fermeture du FOP.
Analyse en scénario : Modification des médicaments représentant la « thérapie médicale » L'industriel justifie l'absence d'autres dispositifs (p.ex. <i>GORE™ Cardioform Septal Occluder</i>) en précisant qu' « à ce jour, la fermeture du FOP n'est pas indiqué dans la population de la demande. Ainsi, l'acte de fermeture du FOP est codé par assimilation. Il est impossible de séparer les patients bénéficiant du geste selon l'indication. D'autre part, l'acte est générique, ne permettant pas de distinguer les dispositifs ». Concernant, l'absence de prise en compte des traitements médicamenteux de type AOD (Xarelto™, Eliquis™ et Pradaxa™), l'industriel précise que « Les traitements médicamenteux étant non spécifiques à la prévention de la récurrence d'AVC, et a fortiori aux patients avec un FOP, il ne sera pas possible d'extraire ces parts de marché. Cette donnée est donc impossible à obtenir à partir des bases médico-administratives. Seuls des questionnaires de type Delphi à un large ensemble de praticiens pourraient permettre de quantifier (avec une précision assez faible) ces parts de marché ».	
Modélisation	
Population simulée La population simulée correspond à la population de l'étude RESPECT (Saver et al.2017) - Les patients sont âgés de 45,9 ans en moyenne (écart-type 10 ans) et la proportion d'hommes est de 54,7% (cf. Annexe 6 - Tableau 6). Sous-population simulée Patients présentant un ASIA et/ou un large shunt inter-auriculaire dans la population de l'étude RESPECT (Saver et al.2017).	Population simulée - Réserve mineure Pour être inclus dans l'étude RESPECT, les patients devaient avec un <i>modified Rankin Score</i> (mRS) < 3. Le score mRS médian à l'inclusion était de 1. Le fait de n'inclure dans l'évaluation que des patients avec de faibles conséquences d'AVC n'est pas représentatif de l'utilisation à venir du DMI et les conséquences sont inconnues.
Structure du modèle : Modèle de Markov (cf. schéma en Annexe 6 – Eléments complémentaires à l'analyse de l'efficacité Figure 4). Durée des cycles : 3 mois correction de demi-cycle. Etats du modèle : 12 états de santé, incluant 8 états tunnels 4 états de santé principaux :	Structure du modèle - Réserve mineure Le choix d'une modélisation simple a été réalisé mais ne permet pas de représenter les scores de gravités de l'AVC tels que définis par l'échelle mRS. L'impact sur les résultats est inconnu. A titre d'exemple, l'agence HTA norvégienne (Hagen et al.2019) comprenait 4 états de santé différents pour définir les gravités de l'AVC, sur la base du mRS : 0-2/3/4/5 au lieu de 2 tels que définis par les auteurs.

- Stable, - Post-AVC récurrent mineur (Rankin Score modifié ≤ 2), - Post-AVC récurrent invalidant (Rankin Score modifié > 2), - Décès Les deux états « Post AVC » sont, chacun, une succession de 5 états tunnel. Les patients ne restent dans un état tunnel qu'un seul cycle (3 mois), puis transitent vers un autre état (tunnel suivant ou autre événement). Cette structure autorise des probabilités de transition variables, des coûts et des variations d'utilité à la suite d'un AVC dans l'année qui suit l'AVC, puis au-delà d'un an après l'AVC.	
Sources des données d'efficacité et estimation des probabilités > <u>Estimation du risque d'AVC</u> : (cf. Annexe 6 – Eléments complémentaires à l'analyse de l'efficacité Estimation des probabilités) Les données d'efficacité en termes de réduction du risque d'AVC sont issues de l'essai clinique RESPECT : étude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée, en ouvert, évaluant Amplatzer vs TMS. L'étude est conduite aux Etats-Unis et au Canada chez des patients avec un FOP et ayant subi un premier AVC ischémique cryptogénique. Dans l'étude RESPECT, pour l'ensemble de la population, les résultats sont en faveur de Amplatzer : - Population globale : FOP vs. TMS : HR = 0,55 [0,30 ; 1,00], p = 0,046 ; - Population des « <i>substantial shunt size</i> » : FOP vs. TMS : HR = 0,26 [0,10-0,71], p = 0,005 ; - Population avec ASIA : FOP vs TMS : HR = 0,20 [0,06-0.70], p = 0,005. > <u>Les probabilités de décès depuis l'état de santé</u> : - « Stable » : taux de mortalité de la population générale française en 2016 publié par l'institut national d'études démographiques (INED), tenant compte des proportions homme/femme et de l'âge des patients reportés dans l'étude RESPECT ; - « Post-AVC récurrent » (mineur ou invalidant) : taux de mortalité issue de Li et al. 2015. Ce taux est constant (indépendant du nombre d'AVC récurrent ou du niveau de sévérité mineur ou invalidant) et estimé à 4,5% par an (1,14% par cycle) à partir du	> <u>Estimation des probabilités</u> : La prise en compte du taux d'échec technique en cas de shunt résiduel ne nécessitant pas de réintervention conduit à un double comptage conservateur. En effet, les taux d'AVC et de décès observés dans l'étude RESPECT prennent en compte le taux de patients avec shunt résiduel (taux annuel de 0,58% pour Amplatzer). Comme précisé par l'industriel à la suite de l'échange technique, ces taux ont été estimés sur l'ensemble des patients et non uniquement sur ceux sans shunt résiduel. Néanmoins, ceci a un faible impact sur les résultats (+3% du RDCR). La probabilité de décès depuis l'état « Post-AVC récurrent » (mineur ou invalidant) est issue d'une publication (Li et al. 2015) ou l'âge moyen de la cohorte est en moyenne 24 ans plus âgés que dans l'étude RESPECT. Cette donnée est testée en analyse de sensibilité et a un impact limité sur les résultats. > <u>Effets indésirables (EI)</u> [cf. Annexe 6 – Eléments complémentaires à l'analyse de l'efficacité Tableau 8] De nombreux événements indésirables apparus dans l'essai clinique RESPECT, mais n'entraînant pas de rehospitalisation supplémentaire, ne sont pas inclus dans la modélisation (48%), comprenant entre autres la perforation cardiaque, risque par ailleurs énoncé dans les préconisations de la Société Française Neuro-Vasculaire et de la Société Française de Cardiologie (SFNV et SFC) (Maset al. 2019).

suivi de la mortalité après 10 ans après un AVC cryptogénique rapporté, chez une cohorte de 812 patients d'âge moyen 70 ans.

Probabilités associés AVC et aux décès

Paramètres	Amplatzer	TMS
Probabilité de shunt résiduel [Source : RESPECT]	6,5%*	NA
Probabilités d'AVC ischémique récurrent [Source : RESPECT]	0,58%/an 0,145%/trim.	
Probabilités d'AVC ischémique récurrent, corrigée par la probabilité de shunt résiduel après la pose du DMI [Source : Hypothèse]	0,612%/an 0,153%/trim.	1,07%/an 0,269%/trim.
Sévérité de l'AVC (mineur/invalidant) [Source : avis d'experts]	70% / 30%	
Probabilité de décès [Source : INED]	Selon l'âge et la répartition homme/femme de l'étude RESPECT	
Probabilité de décès après un ou plusieurs AVC récurrent [Source : Li et al. 2015]	4,5%/ an 1,14%/ trimestre	

* Le risque de récurrences d'AVC dans le bras Amplatzer est la moyenne pondérée par le taux d'échec (shunt résiduel) entre les patients avec fermeture et les patients sans fermeture, en faisant l'hypothèse que les patients avec shunt résiduel ont les mêmes risques d'événements que les patients sans fermeture de FOP.

Analyse en scénario : En utilisant les données chez les sous-groupes à haut risque (ASIA et/ou large shunt) de l'essai RESPECT, ainsi que la population de l'essai clinique CLOSE (c.à.d. Etude de supériorité, multicentrique, prospective, randomisée, contrôlée en ouvert, évaluant la pose d'un DMI vs. TMS. L'étude est conduite en France et en Allemagne).

Comparaison des risques annuels d'AVC avec les « haut risque »

Risque d'AVC annuel	RESPECT « All »	RESPECT « Haut risque »	CLOSE « Haut risque »
DM	1,07%	1,31%	1,14%
Traitement médicamenteux	0,58%	0,36%	0%
HR [IC 95%], p-value	0,55 [0,30 ; 1,00], p = 0,046	Large shunt : 0,26 [0,10-0,71], p = 0,005 ASIA : 0,20 [0,06-0,70], p = 0,005	0,04 [0,00–0,27], p <0,001

> Effets indésirables (EI) :

Les EI inclut sont les EI liés :

- à la prise d'anticoagulant (AVK) : les hémorragies majeures reportées dans l'essai RESPECT ;
- à la procédure de fermeture du FOP : les taux sont ceux reportés dans l'étude RESPECT, ayant donné lieu à une hospitalisation supplémentaire (en plus de l'intervention initiale).

Fréquence des hémorragies majeures

	Amplatzer	TMS
Nombre de patients années	3 141	2 669
Nombre d'hémorragies majeures	13	15
Taux par cycle*	0,103%	0,140%

Complications liées à la pose du dispositif Amplatzer retrouvés dans l'étude RESPECT inclus dans le modèle

Evènement indésirable	Population (N = 499) n (%)	Sous-population (N = 318) n (%)
Flutter auriculaire ou fibrillation auriculaire	3 (0,60%)	2 (0,60%)

Shunt résiduel nécessitant une fermeture du FOP supplémentaire	2 (0,40%)	1 (0,30%)	
Embolie pulmonaire	2 (0,40%)	1 (0,30%)	
Episode de septicémie	2 (0,40%)	2 (0,60%)	
Endocardite	2 (0,40%)	2 (0,60%)	
Analyses en scénario : Aucune hémorragie. Probabilité d'AVC ischémique récurrent issue de l'étude RESPECT (sans double comptage de l'échec technique) soit un taux annuel d'AVC de 0,58%.			
Méthode d'extrapolation pour estimer les récurrences d'AVC Une fonction d'extrapolation exponentielle, correspondant à une probabilité constante, a été appliquée sur les données de l'étude RESPECT (et CLOSE en analyse de sensibilité). Les auteurs concluent que l'hypothèse de proportionnalité des risques étant vérifiée et respectée, l'application d'un HR constant entre les deux stratégies pour estimer la courbe de survie sans récurrence d'AVC est possible. La fonction exponentielle a été sélectionnée car elle obtient les meilleurs critères d'information et permet de considérer un risque instantané constant au cours du temps concernant la récurrence d'AVC, et ce, quel que soit le groupe. Analyses en scénario : Augmentation de 50% du taux d'AVC après 5 ans.			Acceptable, bien que la simplification d'un taux de survenue d'AVC constant dans le temps sur 10 ans génère un certain niveau d'incertitude. Une analyse en scénario supposant une augmentation du risque d'AVC après 5 ans a été effectuée par l'industriel conduisant à une diminution du RDCR de 6%.
Mesure et valorisation des utilités			
Source : Les données d'utilité dépendent de l'état de santé, et proviennent de différentes sources. Les sources ont été identifiées à partir d'une revue systématique de la littérature. Aucune publication ne rapporte les utilités chez les patients français dans la population d'intérêt. La source utilisée pour l'état stable est le registre CtE (Willits et al. 2018). Le registre CtE en Angleterre a suivi des patients anglais ayant un FOP. La population est comparable à celle de l'étude RESPECT (cf. Annexe 6 Tableau 6).			Il est possible que l'utilité moyenne des patients nord-américains de l'essai RESPECT dont le mRS médian était de 1 à l'inclusion (c.à.d. pas d'incapacité en dehors des symptômes : activités et autonomie conservées) soit supérieure à celle observée dans la population anglaise du registre CtE. La cohérence et la transposabilité de ces données entre elles et par rapport à la population française ajoute de l'incertitude qui est difficilement mesurable. L'utilité dans l'état stable est le paramètre le plus sensible de l'évaluation médico-économique et l'incertitude sur cette donnée est forte.

L'utilité est évaluée avec un questionnaire EQ-5D avant et après la pose du DMI. Les valeurs moyennes d'utilité étaient les suivantes :

- avant la procédure : 0,87±0,19 (médiane : 0,9,1 IQR [0,82 – 1,00] ;
- à 6 semaines : 0,91 (n = 241, p = 0,02) ;
- à 6 mois : 0,91 (n=207, p = 0,008) ;
- à 1 an : 0,90 (n=125, p = 0,55) ;
- à 2 ans : 0,90 (n=36, p = 0,66).

Les changements d'utilité par rapport à la *baseline* au-delà de 6 mois ne sont pas statistiquement significatifs. L'industriel précise que selon lui « *La non significativité statistique est due à une perte de puissance liée notamment à la baisse du nombre de patients* ».

Il est supposé un gain de la qualité de vie par rapport au groupe Thérapie médicale dans l'état stable jusqu'à 6 ans. La tendance à la baisse, observée entre 0,91 à 6 semaine et 0,90 à 1 an et 2 ans, est affectée au cours du temps avec une baisse de 0,01 tous les 2 ans, afin de retrouver le niveau initial à partir de la 6^e année.

La source utilisée pour les états « post-AVC récurrent mineur » et « post-AVC récurrent invalidant » est la publication de Luengo-Fernandez et al. 2013. L'utilité est évaluée selon les préférences anglaises à partir des questionnaires EQ-5D et n'est pas spécifique aux patients avec un FOP, mais aux patients avec un AVC ou un AIT récidivant. Les auteurs ont évalué les valeurs d'utilité pour des AVC mineurs, modérés et graves sur 5 ans avec le questionnaire EQ-5D. Ces utilités sont appliquées quel que soit le groupe de traitement.

Données d'utilité dans la modélisation

Etat		Utilité Moyenne (Ecart-Type)	Sources
Etat stable	M0-M3	0,87 (0,19)	CtE Registry et hypothèse
	M3-M9	Amplatzer : 0,91 / TMS : 0,87	
	M9-M24	Amplatzer : 0,90 / TMS : 0,87	
	M24-M48	Amplatzer : 0,89 / TMS : 0,87	
	M48-M72	Amplatzer : 0,88 / TMS : 0,87	
	> M72	0,87	
P	M0-M3	Mineur : 0,73 / Invalidant : 0,50	

Les auteurs font l'hypothèse d'une amélioration de la qualité de vie des patients sous Amplatzer liée à la pose du DMI. Pour justifier cette hypothèse, l'industriel se réfère à une étude anglaise (Registre CtE, NHS/NICE) incluant un seul bras de traitement et portant sur 1 126 procédures de fermeture du FOP, dont 45% de dispositifs Amplatzer, sur une période de 2 ans. Les auteurs concluaient que les dispositifs de fermeture du FOP ont permis d'améliorer de manière statistiquement significative la qualité de vie des personnes participant au programme jusqu'à 6 mois après la procédure, mais que cela n'a pas été maintenu lors du suivi effectué après un et deux ans. L'amélioration était associée à une réduction de l'anxiété et de la dépression. En analyse de référence, l'industriel fait l'hypothèse d'un incrément d'utilité associé à Amplatzer pendant une période de 6 ans.

Dans le groupe TMS, l'industriel ne fait pas l'hypothèse d'un gain d'utilité pour les patients. L'industriel propose cependant une analyse de sensibilité où l'utilité sous TMS passe de 0,87 à 0,89 après le 1^{er} cycle (toute chose égale par ailleurs) ; le RDCR passe alors de 62 710€/QALY à environ 140 00€/QALY, soit une hausse d'environ 125%.

Au total, les auteurs font l'hypothèse non conservatrice d'un gain d'utilité jusqu'à 6 ans après la pose du DMI par rapport à la thérapie médicale chez les patients stables. Aucune donnée comparative n'est disponible. **Réserve importante.**

Dans RESPECT 2017, le taux d'évènements indésirables (EI) graves était de 40,3% dans le groupe fermeture du FOP et 36% dans le groupe traitement médical. Il a été rapporté 25 EI graves dans le groupe fermeture du FOP considérés comme liés au dispositif ou à la procédure. Les désutilités associées aux EI ne sont pas prises en compte dans la modélisation. Cependant, une analyse de sensibilité intégrant un décrement d'utilité de 0,04 sur le premier cycle pour l'intervention évaluée montre que l'impact sur le RDCR est de +7%. **Réserve mineure.**

	M3-M6	Mineur : 0,74 /Invalidant : 0,55	Luengo-Fernandez 2013
	M6-M9	Mineur : 0,75 /Invalidant : 0,64	
	M9-M12	Mineur : 0,75 /Invalidant : 0,64	
	> M12	Mineur : 0,73 / Invalidant : 0,61	

Analyse en scenario :

Bénéfice de la fermeture du FOP constant sur tout l'horizon temporel (U=0,9).
L'application de la valeur de 0,87 sur le cycle de 3 mois, sans correction de ½ cycle.

Désutilité de 0,04 appliquée au 1^{er} cycle pour refléter les EI sous Amplatzer, soit sur le cycle M0-M3 une valeur de 0,83 pour Amplatzer et 0,87 pour le bras thérapie médicale.

Données non publiées du modèle américain

Etat Stable	Utilité Moyenne		Sources
	Amplatzer	TMS	
M0-M3	0,76	0,80	Modèle américain
> M3	0,87	0,84	

** Données non publiées et validées par les trois experts cliniques*

Mesure et valorisation des coûts

Tous les coûts sont exprimés en euros 2019 et une perspective collective est considérée.

Coûts directs pris en compte [cf. Annexe 6 – Eléments complémentaires à l'analyse de l'efficacité Tableau 10]

- Coûts des **traitements et de leur administration** pour chacune des stratégies thérapeutiques (incluant le prix du dispositif), à l'hôpital et le suivi en ville ;
- Coûts des **effets indésirables** :
 - à court terme liés à la pose de *Amplatzer™ PFO Occluder* et de leur prise en charge à l'hôpital ;
 - liés aux AVK quel que soit le groupe de traitement ;
- Coûts des **hospitalisations pour AVC récurrents** (mineurs ou handicapants) pour chacune des stratégies thérapeutiques et des coûts de **suivi associés** ;
- Coûts de **transports sanitaires** :

Acceptable.

Les auteurs ont considéré, dans une approche conservatrice, le coût des ENC de niveau 1, 2 ,3 et 4 pour l'hospitalisation initiale alors que la durée moyenne de séjour pourrait être de 1 nuit d'après certains experts.

A plusieurs reprises dans les rapports sont évoqués la « nécessité d'appren- tissage et d'organisation liée à l'introduction de cette procédure » sans que ceux-ci soient pris en compte. L'impact de cette non prise en compte n'es- pas connu. **Réserve mineure.**

- Coûts de prise en charge des décès. Les ressources consommées ont été mesurées, puis un coût leur a été attribué. La mesure des ressources s'est faite sur la base de : - Réalisation d'entretiens auprès d'experts en utilisant un questionnaire sur la prise en charge des patients ayant eu un AVC. Le questionnaire de prise en charge soumis aux experts et le compte rendu des réponses sont joints avec le rapport technique ; - Recommandations de prise en charge ; - Résumés des caractéristiques des produits ; - Données de la littérature. La valorisation des postes de coûts identifiés s'est faite à partir de : - Base de données publiques (coûts ENC, base BdmiT, base CCAM, données de l'assurance Maladie...) ; - Études et rapports publiés sur les coûts de prise en charge. <u>Analyses en scénario :</u> - Variation des coûts de l'intervention Amplatzer (-50%, -25%, +20%). - Coûts indirects liés aux pensions d'invalidité et aux indemnités journalières.	
Validation	
Validation technique (interne) : une phase de validation technique a été effectuée par un second statisticien et portait sur la structure logique du modèle et de la programmation. Les prédictions du modèle en termes de taux de survie sans AVC récurrent à 5 ans ont été comparées aux résultats de l'essai RESPECT et sont cohérents - Amplatzer : 97,4% (modèle) vs 97,4% (RESPECT) - Thérapie médicale : 95,4% (modèle) vs 95,0% (RESPECT). Validation croisée ou externe [cf. Annexe 6 – Eléments complémentaires à l'analyse de l'efficacité Tableau 11. Validation de la survenue d'AVC dans la modélisation vs. la littérature – Population globale - DMI et Tableau 12. Validation de la survenue d'AVC dans la modélisation vs. la littérature – Population à haut risque – DMI] : - Cohérence clinique en général, vérifiée par avis d'expert	Acceptable

- Données cliniques de la sous-population (CLOSE) cohérente avec l'essai clinique DEFENSE-PRO (Lee et al. 2018) - Le taux de récurrence d'AVC ischémique pour les patients sous Amplatzer à 10 ans est probablement surévalué dans le modèle à 10 ans (4,7%). Une étude canadienne Wintzer-Wehekind et al. 2019 rapporte un taux de 1,0% à 10 ans chez 201 patients pour lesquels 77,6% ont reçu Amplatzer. La modélisation est conservatrice pour l'intervention évaluée sur cette donnée.	
Analyse de sensibilité [cf. Annexe 6 – Eléments complémentaires à l'analyse de l'efficience]	
Analyses en scénario : horizon temporel, perspective, taux d'actualisation, structure du modèle, données d'utilités, hémorragie sévère, coûts indirects, médicaments dans le groupe « Thérapie médicale » Analyses de sensibilité paramétrique : analyses déterministes et probabilistes portant sur les principaux paramètres (efficacité, tolérance, âge des patients, coûts, utilité, etc.).	Acceptable Des analyses complémentaires ont été menées sur la valeur d'utilité de l'état stable par la HAS et sont disponibles en annexe Analyses de sensibilité en scénario Tableau 13.

5. Annexe 3 - Synthèse des résultats et des principales sources d'incertitude de l'efficience

Les résultats présentés ci-dessous sont à interpréter dans le cadre strict des choix méthodologiques présentés en annexe 2.

Analyse de référence

> Population générale

L'analyse de référence conduit à un RDCR de 62 710 €/QALY et 465 669 €/AdV avec le dispositif Amplatzer par rapport au groupe « Thérapie Médicale » sur un horizon temporel de 10 ans.

Résultats de l'analyse de référence en termes de QALY et d'AdV

Intervention	Coûts totaux	QALY	AdV	RDCR / QALY	RDCR / AdV
Amplatzer	16 265 €	7,30	8,31	62 710 €/ QALY	465 669 €/ AdV
TM	6 576 €	7,15	8,29		
Incrémental	9 689 €	0,15	0,02		

A la fin de la simulation, la très grande majorité des patients sont vivants (>95%) et le taux de récurrence d'AVC est de 4,7% et 8,0% dans les groupes Amplatzer et TMS, respectivement. Le différentiel en nombre d'AVC pour 1 000 patients (non actualisé) est de 44,6 en faveur d'Amplatzer.

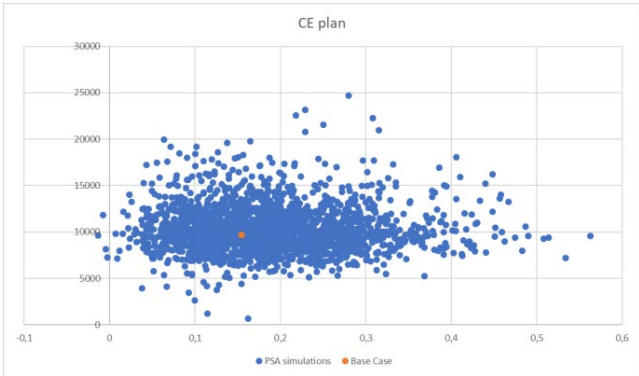
Le nombre de récurrences d'AVC étant en moyenne relativement faible (un risque estimé à environ 1% par an dans le bras Thérapie Médicale), l'état de santé « Stable » après le 1^{er} cycle est l'état dans lequel la proportion de patients est la plus importante et dans lequel les patients restent le plus longtemps quel que soit le bras de traitement (environ 95% des patients en moyenne sont dans cet état sur une période de 10 ans).

Ainsi, les résultats du modèle sont particulièrement sensibles aux données associées à cet état stable et donc à sa valorisation en termes d'utilité, et finalement peu à l'efficacité d'Amplatzer dans sa réduction du risque d'AVC. En effet, le gain d'utilité associé à Amplatzer vs. TMS est de 0,15 QALY cumulés sur 10 ans, dont 0,12 associé à l'état « Stable », et 0,03 aux états « Non stable ».

Analyse de sensibilité probabiliste (ASP)

> Plan coût-efficacité Population générale

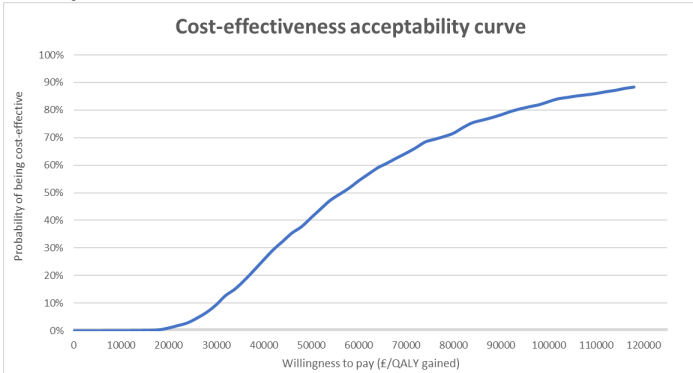
Plan coût-efficacité



> Courbe d'acceptabilité

Pour une disposition à payer de 50 000€/QALY, 80 000€/QALY et 100 000€/QALY, Amplatzer à 41%, 72% et 83% de chance d'être coût-efficace.

Courbe d'acceptabilité



Résultats sur les différents postes de coûts par traitement

	Amplatzer	TMS
DM ou TM	██████ €	██████ €
Hospitalisation fermeture du FOP	5 279 €	NA
TM fermeture du FOP	222 €	NA
Événements indésirables	350 €	316 €
Prise en charge AVC mineur	337 €	587 €
Prise en charge AVC invalidant	148 €	262 €
Suivi	3 903 €	4 471 €
Décès	25 €	30 €
Coût total	██████ €	██████ €

La principale source de coût pour la stratégie Amplatzer est le dispositif en lui-même (██████ €), puis l'hospitalisation pour la fermeture du FOP (5 279 €). Pour la stratégie TMS, c'est le suivi des patients (4 471 €).

> Population à haut risque (sous-population des patients avec un ASIA et/ou un large shunt)

L'analyse en sous-groupe conduit à un RDCR de 42 209 €/QALY avec le dispositif Amplatzer par rapport au groupe TMS sur un horizon temporel de 10 ans.

Résultats de l'analyse de référence en termes de QALY et d'AdV

Intervention	Coûts totaux	QALY	AdV	RDCR / QALY	RDCR / AdV
Amplatzer	15 617 €	7,32	8,32	42 209€/ QALY	206 268 €/ AdV
TMS	7 304 €	7,13	8,28		
Incrémental	8 313 €	0,20	0,04		

Le différentiel en nombre d'AVC pour 1 000 patients (non actualisé) est de 86,4 en faveur de Amplatzer.

Résultats sur les différents postes de coûts par traitement

	Amplatzer	TMS
DM ou TMS	██████ €	██████ €

Amplatzer™ PFO Occluder - Fermeture de tous les types FOP chez les patients présentant des antécédents d'AVC diagnostiqués par échocardiographie avec shunt droite-gauche durant la manœuvre de Valsalva

Hospitalisation fermeture du FOP	5 279 €	NA
TM fermeture du FOP	223 €	NA
Evénements indésirables	382 €	351 €
Prise en charge AVC mineur	233 €	716 €
Prise en charge AVC invalidant	102 €	323 €
Suivi	3 375 €	4 971 €
Décès	23 €	32 €
Coût total	€	€

Analyse de sensibilité en scénario/complémentaire				Analyse de sensibilité déterministe (ASD)			
Analyse de sensibilité en scénario				> Diagramme de Tornado : Diagramme de Tornado			
Paramètres	Modification du paramètre	RDCR (€/QALY)	Δ(%) vs. AR	Diagramme en Tornado RDCR de référence : 62 710 €/QALY			
Référence : 62 710 €/ QALY							
Patients à haut-risque	Données d'efficacité issues de l'étude CLOSE	18 134	%				
Horizon temporel	20 ans	29 334	-53%				
Taux d'actualisation	0%	52 926	-16%				
	2,5%	59 058	-6%				
	6%	73 170	+17%				
Coûts indirects	Prise en compte	62 099	-1%				
Proportion des médicaments utilisés dans le groupe TM	Avis expert	63 755	+2%				
Hémorragies majeures	Non prises en compte	63 786	+2%				
Utilités	Issues du modèle américain (non publié)	51 731	-18%				
Utilité	Décrément de 0,04 sur le premier cycle pour refléter les EIG	67 045	+7%				
Utilité	Incrément de 0,03 « à vie » pour Amplatzer	33 945	-46%				

Variation	Amplatzer	RDCR (€/QALY)
-----------	-----------	---------------

Amplatzer™ PFO Occluder - Fermeture de tous les types FOP chez les patients présentant des antécédents d'AVC diagnostiqués par échocardiographie avec shunt droite-gauche durant la manœuvre de Valsalva

Utilité	Incrément pour Amplatzer appliqué sur 5 ans	71 146	+13%
Taux d'échec	Absence de double comptage	60 705	-3%
Extrapolation du risque d'AVC	Augmentation du risque d'AVC de 50% / 5 ans	59 811	-6%

120%	€	70 508 € (+12%)
100%	€	62 710 €/ QALY (réf.)
85%	€	56 862 € (-10%)
70%	€	51 014 € (-20%)

Lien entre prix et RDCR

Prix du dispositif (€)	RDCR (€/QALY)	Label
~4 200	~51 000	-30%
~5 200	~57 000	-15%
6 000	~63 000	référence
~7 200	~71 000	+20%

6. Annexe 4 – Synthèse de l'analyse sur les choix méthodologiques de l'impact budgétaire

Evaluation déposée par l'industriel		Analyse critique SEESP									
Objectif											
L'objectif est d'évaluer l'impact économique du dispositif <i>Amplatzer™ PFO Occluder</i> (Amplatzer) sur l'horizon d'étude (5 ans dans l'analyse initiale) dans une perspective de l'assurance maladie et comparativement aux stratégies médicamenteuses existantes, chez les patients atteints d'un FOP Le modèle d'impact budgétaire est intégré dans le modèle coût-efficacité. Le modèle d'impact budgétaire utilise les données d'efficacité et de coûts calculées par les traces du modèle coût-efficacité.		Conforme									
Perspective et horizon temporel											
Perspective : Assurance Maladie obligatoire. Horizon temporel : 5 ans (2019 à 2023)		Conforme									
Population d'analyse											
La population d'analyse de l'évaluation d'impact budgétaire correspond à l'indication dans laquelle le remboursement est demandé à savoir les patients, avec un foramen ovale perméable (FOP) âgés de 60 ans ou moins. (Étude RESPECT). N=8 900 patients Une analyse en sous population d'analyse est réalisée sur la sous-population de patients, avec un foramen ovale perméable (FOP) associé à un anévrisme du septum interauriculaire (ASIA> 10 mm) ou avec un shunt important (> 20 microbulles) ou un FOP large (≥ 2 mm) âgés de 60 ans ou moins (étude CLOSE). N=3 177 patients		Absence d'analyse en sous population chez les patients à faible risque, représentant 5 723 patients sur 8 900 patients correspondant à la définition du marquage CE du dispositif Amplatzer. Réserve Importante.									
Comparateurs											
Le comparateur est la Thérapie médicale standard seule (TMS) Médicaments composant la TMS <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>Analyse principale (Etude RESPECT)</th><th>Analyse en scénario (Avis d'expert)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Aspirine seule</td><td>46,60%</td><td>63,00%</td></tr> <tr> <td>Warfarine seule</td><td>25,20%</td><td>25,00%</td></tr> </tbody> </table>			Analyse principale (Etude RESPECT)	Analyse en scénario (Avis d'expert)	Aspirine seule	46,60%	63,00%	Warfarine seule	25,20%	25,00%	Acceptable avec les mêmes commentaires que pour le modèle d'efficience.
	Analyse principale (Etude RESPECT)	Analyse en scénario (Avis d'expert)									
Aspirine seule	46,60%	63,00%									
Warfarine seule	25,20%	25,00%									

<table><tr><td>Clopidogrel seul</td><td>13,90%</td><td>12,00%</td></tr><tr><td>Aspirine + dipyridamole</td><td>8,10%</td><td>0,00%</td></tr><tr><td>Aspirine + clopidogrel</td><td>6,20%</td><td>0,00%</td></tr></table>	Clopidogrel seul	13,90%	12,00%	Aspirine + dipyridamole	8,10%	0,00%	Aspirine + clopidogrel	6,20%	0,00%																																
Clopidogrel seul	13,90%	12,00%																																							
Aspirine + dipyridamole	8,10%	0,00%																																							
Aspirine + clopidogrel	6,20%	0,00%																																							
Scénarios comparés et parts de marché																																									
L'AIB compare 2 scénarios : - L'un où Amplatzer rentre sur le marché. - L'autre où Amplatzer n'a pas accès au marché ou n'est pas remboursé. > <u>Scénario sans Amplatzer</u> : Parts de marché dans la population de référence et dans la sous-population ASIA/large shunt <table><tr><th>Traitement</th><th>%</th></tr><tr><td>TMS</td><td>100%</td></tr></table> > <u>Scénario avec Amplatzer</u> Parts de marché pour la population de référence <table><tr><th>Traitement</th><th>2019</th><th>2020</th><th>2021</th><th>2022</th><th>2023</th></tr><tr><td>Amplatzer</td><td>■</td><td>■</td><td>■</td><td>■</td><td>■</td></tr><tr><td>TMS</td><td>■</td><td>■</td><td>■</td><td>■</td><td>■</td></tr></table> Parts de marché pour la population ASIA/large shunt <table><tr><th>Traitement</th><th>2019</th><th>2020</th><th>2021</th><th>2022</th><th>2023</th></tr><tr><td>Amplatzer</td><td>■</td><td>■</td><td>■</td><td>■</td><td>■</td></tr><tr><td>TM</td><td>■</td><td>■</td><td>■</td><td>■</td><td>■</td></tr></table> Cette évolution des parts de marché tient compte de l'augmentation de la capacité des centres à traiter les patients dans les prochaines années, en parallèle de la courbe d'apprentissage des médecins <u>Analyse en scénario</u> : +20% dans un scénario « optimiste » et de -20% dans un scénario « pessimiste ».	Traitement	%	TMS	100%	Traitement	2019	2020	2021	2022	2023	Amplatzer	■	■	■	■	■	TMS	■	■	■	■	■	Traitement	2019	2020	2021	2022	2023	Amplatzer	■	■	■	■	■	TM	■	■	■	■	■	L'industriel ne fournit aucune part de marché utilisée en pratique courante en France dans l'indication, ni à partir de bases de données administratives, ni à partir d'enquête de prescripteur. Réserve mineure. Les parts de marchés sont donc des hypothèses.
Traitement	%																																								
TMS	100%																																								
Traitement	2019	2020	2021	2022	2023																																				
Amplatzer	■	■	■	■	■																																				
TMS	■	■	■	■	■																																				
Traitement	2019	2020	2021	2022	2023																																				
Amplatzer	■	■	■	■	■																																				
TM	■	■	■	■	■																																				

Méthode d'estimation de la population rejointe (cf. Annexe 7. Eléments complémentaires à l'analyse d'impact budgétaire).						
Population cible relevant de l'indication revendiquée pour Amplatzer						Acceptable. La définition des critères ASIA / Large Shunt est similaire entre les recommandations françaises et l'étude RESPECT.
Population	2019	2020	2021	2022	2023	
Générale	8 900	9105	9314	9528	9748	
ASIA/large shunt	3177	3250	3325	3402	3480	
Coûts pris en compte						
Les coûts pris en compte sont les mêmes que ceux du modèle d'efficience, coûts directs valorisés en fonction de la perspective de l'Assurance maladie. (Cf. Annexe 7. Eléments complémentaires à l'analyse d'impact budgétaire). <u>Analyse en scénario</u> : inclusion des coûts indirects						Acceptable. Les auteurs ont considéré, dans une approche conservatrice, le coût des GHM de niveau 1, 2, 3 et 4 pour l'hospitalisation initiale alors que la durée moyenne de séjour pourrait être de 1 nuit d'après certains experts.
Analyses de sensibilité (cf. Annexe 7. Eléments complémentaires à l'analyse d'impact budgétaire).						
Des analyses de sensibilité déterministes ont été conduites sur la majorité des paramètres Des analyses en scénario ont également été conduites.						L'incertitude est correctement explorée.

7. Annexe 5 - Synthèse des résultats et des principales sources d'incertitude de l'analyse d'impact budgétaire

Les résultats présentés ci-dessous sont à interpréter dans le cadre strict des choix méthodologiques présentés en annexe 4.

> Population globale

L'impact budgétaire net à 5 ans de l'introduction d'Amplatzer est estimé à 127,1 millions d'euros. Il résulte d'une économie de 3,3 millions d'euros ainsi que d'un surcoût de 130,4 millions d'euros par rapport au scénario « sans introduction de Amplatzer ». L'impact budgétaire est essentiellement porté par le coût d'acquisition (60% du total) et de l'hospitalisation initiale (40,5% du total) due à l'introduction d'Amplatzer par rapport à un scénario « sans Amplatzer ».

L'impact budgétaire augmente pour les années 2019 à 2023, en cohérence avec l'augmentation des parts de marché d'Amplatzer (19%, 26%, 28%, 30%, 32% sur 5 ans).

Tableau 1. Synthèse des résultats pour la population générale [Source : Rapport et modèle Excel Abbott octobre 2019]

Si Population cible = 1 395 patients	2019	2020	2021	2022	2023	Cumul à 5 ans
Population générale						
Population cible cumulée	8 900	9 105	9 314	9 528	9 748	-
Population rejointe (initiant Amplatzer)						
Coût total de la prise en charge						
Coût total scénario avec Amplatzer	22 425 037 €	35 055 258 €	43 679 421 €	52 841 242 €	62 515 716 €	216 516 674 €
Coût total scénario sans Amplatzer	5 191 449 €	11 038 286 €	17 392 767 €	24 243 108 €	31 578 323 €	89 443 933 €
Impact budgétaire						
Impact total, dont coûts						
- D'acquisition du DM						
- D'acquisition du TM	-1 069 €	-4 200 €	-9 678 €	-17 612 €	-28 116 €	-60 675 €
- De l'hospitalisation initiale	6 878 484 €	9 629 153 €	10 608 364 €	11 627 524 €	12 687 955 €	51 431 480 €
- Des complications	201 744 €	272 984 €	288 532 €	303 968 €	319 295 €	1 386 522 €
- Du suivi médicamenteux (Amplatzer)	122 597 €	233 286 €	336 551 €	448 596 €	554 748 €	1 695 778 €
- De l'AVC récurrent mineur	-51 635 €	-123 528 €	-202 201 €	-287 868 €	-380 753 €	-1 045 985 €
- De l'AVC récurrent handicapant	-22 269 €	-53 635 €	-88 412 €	-126 719 €	-168 679 €	-459 713 €
- De suivi	-40 323 €	-140 310 €	-293 704 €	-499 666 €	-760 345 €	-1 734 348 €
- De décès	-54 €	-268 €	-673 €	-1 277 €	-2 089 €	-4 360 €

Le paramètre qui a le plus d'influence sur l'impact budgétaire dans l'analyse de sensibilité déterministe univariée par rapport à l'analyse de référence est le coût moyen de l'hospitalisation initiale. Des analyses en scénarios suggèrent que l'impact budgétaire est sensible aux hypothèses de parts de marché et de prix d'Amplatzer.

Figure 2. Diagramme de Tornado, analyse de sensibilité univariée portant sur l'analyse de référence dans la population générale [Source : Rapport Abbott octobre 2019]

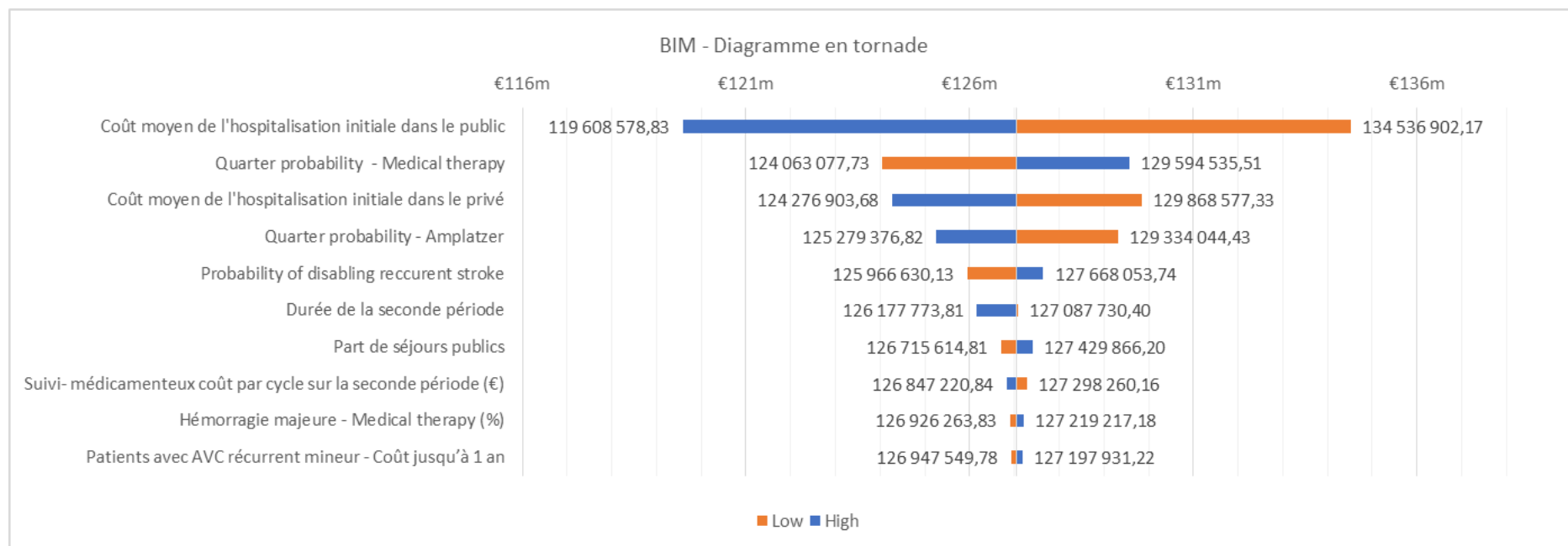


Tableau 2 : Résultats des analyses en scénario dans la population générale

Paramètres	Impact budgétaire sur 5 ans	% de différence avec l'analyse de référence
Analyse de référence dans la population générale	€	-
Variation de +20% des parts de marché de Amplatzer	€	+20%
Variation de -20% des parts de marché de Amplatzer	€	-20%
-50% du prix HT : €	€	-30%
-25% du prix HT : €	€	-15%
+20% du prix HT : €	€	+12%
Parts de marché des traitements médicamenteux selon avis d'un expert	€	+ <1%
Coûts indirects pris en compte	€	-<1%
Non pris en compte des hémorragies sévères	€	+ <1%
Non pris en compte du taux d'échec	€	-<1%

> Population du sous-groupe ASIA/large shunt

L'impact budgétaire net à 5 ans de l'introduction de Amplatzer est estimé à €.

L'impact budgétaire est essentiellement porté par le coût d'acquisition (61% du total) et de l'hospitalisation initiale (41% du total) due à l'introduction de Amplatzer par rapport à un scénario « sans Amplatzer ».

Amplatzer™ PFO Occluder - Fermeture de tous les types FOP chez les patients présentant des antécédents d'AVC diagnostiqués par échocardiographie avec shunt droite-gauche durant la manœuvre de Valsalva

L'impact budgétaire augmente pour les années 2019 à 2023, en cohérence avec l'augmentation des parts de marché de Amplatzer (29%, 36%, 38%, 40%, 42% sur 5 ans).

Tableau 3. Synthèse des résultats pour la population à haut-risque [Source : Rapport et modèle Excel Abbott octobre 2019]

Si Population cible = 1 395 patients	2019	2020	2021	2022	2023	Cumul à 5 ans
Population générale						
Population cible cumulée (1 395 patients/an)	3177	3250	3325	3402	3480	-
Population rejointe (initiant Amplatzer)						
Coût total de la prise en charge						
Coût total scénario avec Amplatzer	11 326 913 €	15 961 284 €	19 162 308 €	22 555 730 €	26 128 028 €	95 134 263 €
Coût total scénario sans Amplatzer	1 974 214 €	4 228 524 €	6 697 894 €	9 376 690 €	12 259 636 €	34 536 959 €
Impact budgétaire						
Impact total, dont coûts						
- D'acquisition du DM						
- D'acquisition du TM	-713 €	-2 708 €	-6 092 €	-10 9000 €	-17 162 €	-37 575 €
- De l'hospitalisation initiale	3 748 050 €	4 759 764 €	5 139 752 €	5 534 702 €	5 945 100 €	25 127 368 €
- Des complications	130 693 €	156 217 €	157 118 €	157 611 €	157 688 €	759 328 €
- Du suivi médicamenteux (Amplatzer)	66 855 €	118 605 €	167 971 €	220 749 €	268 817 €	842 996 €
- De l'AVC récurrent mineur	-54 556 €	-123 416 €	-197 247 €	-276 194 €	-360 409 €	-1 011 822 €
- De l'AVC récurrent handicapant	-23 533 €	-53 629 €	-86 348 €	-121 767 €	-159 968 €	-445 245 €
- De suivi	-42 602 €	-142 693 €	-291 461 €	-487 870 €	-732 969 €	-1 697 594 €
- De décès	-57 €	-275 €	-674 €	-1 258 €	-2 029 €	-4 294 €

Le paramètre qui a le plus d'influence sur l'impact budgétaire dans l'analyse de sensibilité déterministe univariée par rapport à l'analyse de référence est le coût moyen de l'hospitalisation initiale. Des analyses en scénarios suggèrent que l'impact budgétaire est sensible aux hypothèses de parts de marché et de prix de Amplatzer.

Figure 3. : Diagramme de Tornado, analyse de sensibilité univariée portant sur l'analyse de référence dans le sous-groupe ASIA/large shunt [Source : Rapport Abbott octobre 2019]

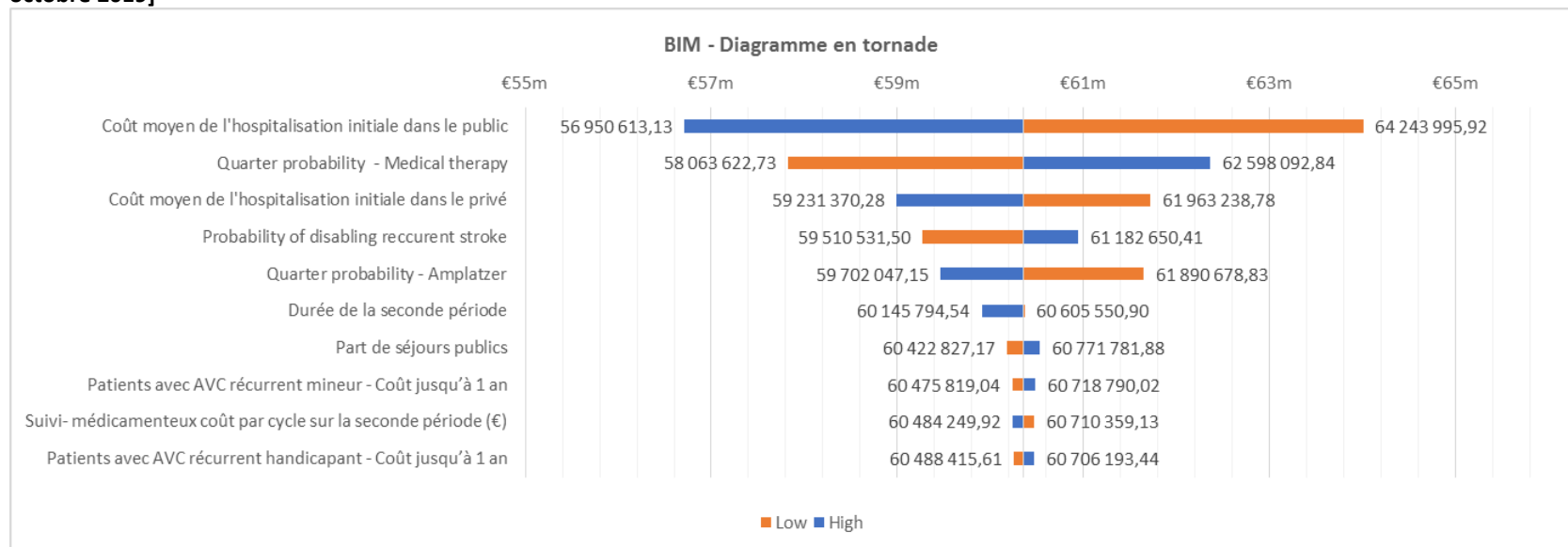


Tableau 4 : Résultats des analyses en scénario dans la population générale

Paramètres	Impact budgétaire sur 5 ans	% de différence avec l'analyse de référence
Analyse de référence dans le sous-groupe ASIA/large shunt		-
Variation de +20% des parts de marché de Amplatzer		+20%
Variation de -20% des parts de marché de Amplatzer		-20%
-50% du prix TTC : [REDACTED] €		-31%
-25% du prix TTC : [REDACTED] €		-15%
+20% du prix TTC : [REDACTED] €		+ 12%
Parts de marché des traitements médicamenteux selon avis d'un expert		+ <1%
Coûts indirects pris en compte		-<1%
Hémorragies sévères non intégrées		+ <1%
Données cliniques CLOSE		-5,0%
Non pris en compte du taux d'échec		-<1%

8. Annexe 6 – Éléments complémentaires à l'analyse de l'efficience

► Population

Tableau 5. Définition et taille de la population [Source : échange technique Abbott octobre 2019]

Population	Définition	Taille
Marquage CE	Fermeture de tous les types foramens ovales perméables (PFO) (classiques, mais aussi ceux présentant un anévrisme de la cloison) chez les patients présentant des antécédents d'accidents vasculaires cérébraux ou d'accidents ischémiques transitoires (AIT) diagnostiqués par échocardiographie avec shunt droite-gauche durant la manœuvre de Valsalva.	>8900 patients
Remboursement (ASA II revendiquée)	Patients adultes de moins de 60 ans atteints de FOP et présentant des antécédents d'accidents vasculaires cérébraux cryptogéniques Age moyen : 45,90 ans % d'homme : 54,7%	8900 patients
Population d'analyse		
Population simulée		
Population ASIA/large shunt simulée	Patients adultes de moins de 60 ans atteints de FOP <u>associé à un ASIA/large shunt</u> et présentant des antécédents d'accidents vasculaires cérébraux cryptogéniques	3177 patients

Tableau 6. Comparaison de la population de l'essai RESPECT (utilisée dans le modèle) par rapport à la population anglaise du registre CtE et celles de l'essai SOLO, dans le bras fermeture du FOP [Source : échange technique Abbott octobre 2019]

Caractéristiques	Modèle – Etude RESPECT (Bras fermeture de FOP) N=499	Registre CtE N = 940	Etude CLOSE (Bras fermeture de FOP) N=238
Critères d'inclusion	- patients âgés entre 16 et 60 ans ; - patients ayant déjà eu un accident vasculaire cérébral (ou AVC) ischémique cryptogénique dans les 270 jours - patients ayant un FOP identifié par échocardiographie transoesophagienne.	<i>"Patients should be considered for PFO closure if they fulfil the following criteria:</i> <i>- clinical syndrome comprising one or more neurovascular event(s) confirmed by brain imaging demonstrating changes consistent with ischemia.</i> <i>- clinical syndrome believed by the MDT to be highly likely to be due to right-to-left intra-cardiac shunting.</i> <i>- thorough investigation has demonstrated no other likely source of the clinical syndrome.</i> <i>- demonstration of a PFO with significant right to left shunting either spontaneously or during Valsalva."</i>	- patients âgés entre 16 et 60 ans ; - patients ayant déjà eu un AVC ischémique dans les 6 mois précédant la randomisation sans identification d'une cause autre qu'un FOP associé à un anévrisme du septum interauriculaire ou un shunt droite-gauche. *
Age	45,9 ans en moyenne	45 ans en médiane (Q1=36 ; Q3=51)	42,9 ans en moyenne (±écart-type10,1)
Hommes (%)	536 (54,7%)	535 (56,9%)	137 (57,6%)
IMC	NA	26,5 en médiane (Q1 =23,5 ; Q3=29,6)	32 (13,4%) ≥30
Nb antécédents d'AVC**	104 (10,6%)	13,40%	10 (4,2%)
% FOP associé à un ASIA/large shunt	350 (35,7%)	Atrial septal aneurysm 88 (10,2%) Large shunt : ND	100%

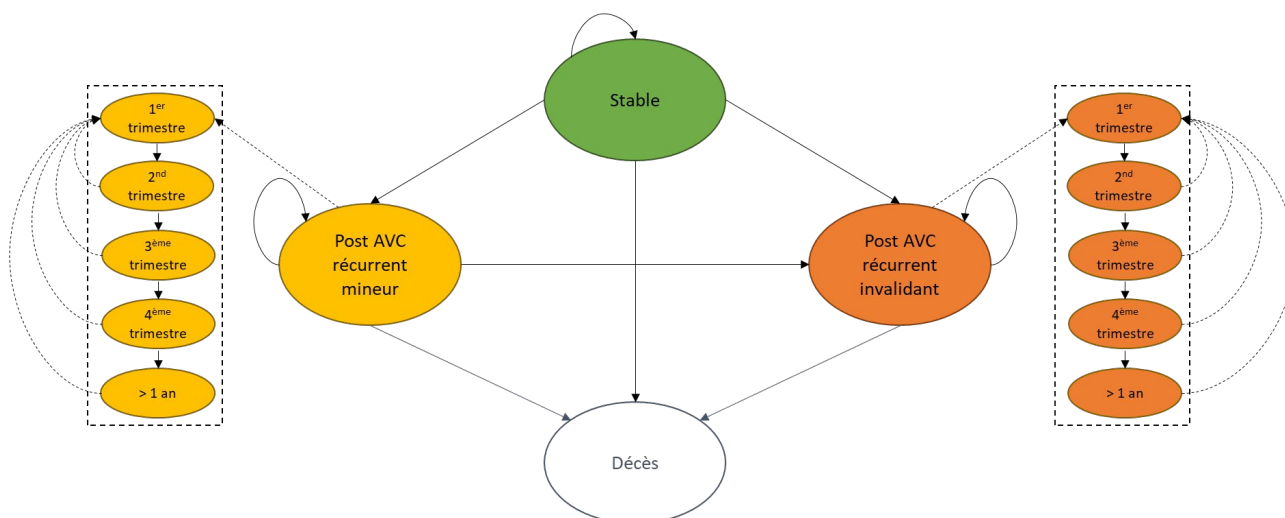
MDT : Multi-disciplinary team ; ND : non disponible

* « L'anévrisme du septum interauriculaire était diagnostiqué par un seuil d'excursion du septum primum supérieur à 10 mm, identifié par ETO (échocardiographie transoesophagienne). Un large shunt était défini par la présence de plus de 30 microbulles dans l'oreillette gauche survenant dans les 3 cycles cardiaques suivant l'opacification de l'oreillette droite »

** « antécédents d'AVC avant l'AVC ischémique cryptogénique qualifiant pour l'étude clinique. »

► Structure du modèle

Figure 4. Structure du modèle et description des états de santé tel que présenté par l'industriel
[Source : Rapport Abbott mai 2019]



► Estimation des probabilités

A chaque cycle, le nombre de patients qui transitent d'un état à l'autre est calculé de la façon suivante :

Depuis l'état stable (1) :

- vers l'état « post-AVC récurrent mineur » = nombre de patients dans l'état stable, multiplié par la probabilité d'avoir un AVC récurrent, multiplié par la probabilité que cet AVC soit mineur ;
- vers l'état « post-AVC récurrent invalidant » = nombre de patients dans l'état stable, multiplié par la probabilité d'avoir un AVC récurrent, multiplié par la probabilité que cet AVC soit invalidant ;
- vers l'état « décès » = nombre de patients dans l'état « stable », multiplié par la probabilité de décéder au cours du cycle (=probabilité pour la population générale, ajusté sur l'âge et la répartition homme/femme de l'étude RESPECT) ;
- vers l'état « stable » = nombre de patients, multiplié par 1-(probabilité « post-AVC récurrent mineur + probabilité « post-AVC récurrent invalidant » + probabilité de décéder) ;

Depuis l'état « post-AVC récurrent mineur » (2) :

- vers l'état « post-AVC récurrent invalidant » = nombre de patients vivants, multiplié par la probabilité d'avoir un AVC récurrent, multiplié par la probabilité que cet AVC soit invalidant) ;
- vers l'état « décès » = nombre de patients vivants, multiplié par la probabilité de décéder au cours du cycle (=probabilité de décéder après un ou plusieurs AVC récurrent) ;
- vers l'état « post-AVC récurrent mineur » (état tunnel 1) : nombre de patients dans l'état « post-AVC récurrent mineur », multiplié par la probabilité d'avoir un AVC récurrent, multiplié par la probabilité que cet AVC soit mineur ;
- vers l'état « post-AVC récurrent mineur » (état tunnel suivant) : nombre de patients dans l'état « post-AVC récurrent mineur » (état tunnel précédent), multiplié par 1-(probabilité « post-AVC récurrent invalidant » + probabilité de décéder + probabilité « post-AVC récurrent mineur » (état tunnel 1)) ;

Depuis l'état « post-AVC récurrent invalidant » (3) :

- vers l'état « décès » = nombre de patients vivants, multiplié par la probabilité de décéder au cours du cycle (=probabilité de décéder après un ou plusieurs AVC récurrent) ;

- vers l'état « post-AVC récurrent invalidant » (état tunnel 1) : nombre de patients vivants, multiplié par la probabilité d'avoir un AVC récurrent ;
- vers l'état « post-AVC récurrent invalidant » (état tunnel suivant) : nombre de patients dans l'état « post-AVC récurrent invalidant » (état tunnel précédent), multiplié par 1-(probabilité « post-AVC récurrent invalidant » (état tunnel 1) + probabilité de décéder).

► Méthode pour estimer les récurrences d'AVC

Tableau 7. Comparaison des critères d'adéquation

Fonction	Amplatzer		Thérapie médicale	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponential	211,160	215,372	286,731	290,905
Weibull	208,904	217,329	285,320	293,667
LogLogistic	208,975	217,400	285,424	293,771
Logistic	255,592	264,021	354,168	362,524
LogNormal	209,922	218,347	285,892	294,239
Normal	253,235	261,664	350,593	358,949
Gamma	210,833	223,471	287,218	299,739

AIC : Critère d'information d'Akaike (en anglais *Akaike information criterion*) ; BIC : Critère d'information bayésien (en anglais *bayesian information criterion*)

► Effets indésirables (EI)

Tableau 8. Fréquence des événements indésirables de l'étude RESPECT non pris en compte dans la modélisation [Source : rapport Abbott mai 2019]

	Nombre de patients avec EI (N=499) n (%)	Nombre total d'EI n
Réaction allergique à un médicament	1 (0,2)	1
Perforation cardiaque	1 (0,2)	1
Thrombus cardiaque	2 (0,4)	2
Oppression thoracique	1 (0,2)	1
Thrombose veineuse profonde	1 (0,2)	1
AVC ischémique	2 (0,4)	2
Effusion péricardique	1 (0,2)	1
Tamponnade péricardique	2 (0,4)	2
Tachycardie ventriculaire non soutenue	1 (0,2)	1
Complications vasculaires majeures : Hémorragie	2 (0,4)	2
Complications vasculaires majeures : Hématome	1 (0,2)	1
Réaction vasovagale	1 (0,2)	1

► **Hypothèses simplificatrices**

Tableau 9. Synthèse des hypothèses et des choix de modélisation [Source : Rapport Abbott mai 2019]

Libellé	Hypothèse	Justification/référence	Analyses de sensibilité
Modélisation			
Modélisation des transitions - transitions possibles	Le passage de l'état « post-AVC récurrent invalidant » à l'état « post-AVC récurrent mineur » n'est pas possible	Pas de justification	Non
Modélisation des transitions – prise en compte de la mortalité	Risque de décès : - Différent entre l'état de santé « stable » et les « Post-AVC récurrent ». - Constant quel que soit le délai depuis l'AVC cryptogénique initial, ou le nombre de récurrence d'AVC	Pas de justification	Oui.
Modélisation des complications à court termes	Les EI graves liés à la procédure ou au dispositif ont lieu au cours du premier cycle (3 mois). Pas de valorisation économique des EI liés à PFO n'entraînant pas de réhospitalisations.	Déjà comptabilisées par le niveau de gravité du GHS dans lequel se trouve le patient	Non
Modélisation des hémorragies	Le risque instantané est constant tant que le patient est sous AVK	Non	Non
Modélisation des AVC récurrents > 1	Il est fait l'hypothèse qu'un patient consommera les mêmes ressources et aura la même qualité de vie qu'un patient faisant son premier AVC récurrent.	Non	Non
Population simulée			
Age moyen à l'entrée	45.9 ans	Etude RESPECT	Non
% d'hommes à l'entrée du modèle	54,7%	Etude RESPECT	Non
Gestion de la dimension temporelle			
Durée de simulation	10 ans	Non	5 ans (disponibilité moyenne des données cliniques) 20 ans
Extrapolation des probabilités de transitions	Fonction exponentielle	Oui	Non
Extrapolation des fréquences des suivis des complications à	Fréquences observées à court terme appliquées aux sujets vivants tout au long du suivi	Hypothèse conservatrice	Non

court terme			
Valorisation des utilités			
Incréments d'utilité pour Amplatzer	L'utilité dans l'état stable au 1 ^{er} cycle du modèle est équivalente dans les deux groupes. Aux cycles suivants, les utilités du registre CtE sont utilisés pour calculer un incrément de qualité de vie pour les patients du groupe « Amplatzer » pendant 6 ans	Non	Oui
Décrément d'utilité pour les EIG	Non pris en compte	Non	Oui, indirectement, en appliquant un décremént de 0,04 sur le premier cycle
Evaluation des coûts			
Proportion d'utilisation des médicaments dans le bras comparateur	Etude RESPECT (analyse de référence)	Données disponibles dans l'essai clinique	Variation des pourcentages de $\pm 20\%$; Analyse en scénario avec les proportions estimées par l'expert neurologue
Coûts liés aux événements indésirables	Les seuls EI graves valorisés sont l'embolie pulmonaire, la septicémie, l'endocardite, le Shunt résiduel et le Flutter auriculaire ou la fibrillation auriculaire ; les autres EI étant pris en charge au sein des GHM d'administration considérés pour Amplatzer	Afin d'être conservateur, le coût d'hospitalisation pour la pose de Amplatzer provient d'une moyenne pondérée des GHM 05K22 de niveau 1, 2, 3 et 4 dans le public, et le privé dont la durée de séjour dépasse fortement 1 nuit. Or en pratique clinique les experts ont estimé que la durée de séjour ne devrait pas dépasser 1 nuit.	Le coût associé aux événements d'intérêts sélectionnés variait de $\pm 20\%$
Coût des transports sanitaires	Lors de l'hospitalisation pour la fermeture du FOP, 10% des patients utilisent un transport sanitaire.	Avis d'experts	8% et 20%
Coût d'hospitalisation pour un AVC	Le modèle ne différencie pas le coût d'un AVC mineur ou handicapant	Scénario conservateur en l'absence de données disponibles	Le coût associé varie de $\pm 20\%$
Coût suivi des patients en ville	Le coût de suivi des patients en ville est différent selon la sévérité de suivi	Les patients avec un AVC handicapant ont des séquelles plus lourdes que ceux avec un AVC mineur. Ils devraient donc bénéficier d'une prise en charge totale, sous ALD	Le coût associé au suivi des patients faisant un AVC récurrent majeur varie de $\pm 20\%$
Durée de suivi dans l'état stable	5 ans en analyse de référence	Entre 1 à 5 ans selon avis d'experts	1 an ou à vie
Durée de suivi post AVC récurrents	5 ans en analyse de référence	Entre 5 à 10 ans selon avis d'experts	1 an ou à vie

► **Données de coûts**

Tableau 10. Type de coûts valorisés et sources – Perspective collective [Source : Rapport Abbott mai 2019]

	Type de coût	Coût actualisé 2019	Référence
Amplatzer	Coût du dispositif	██████ TTC	Prix revendiqué par Abbott Medical SAS
	Coût de l'intervention initiale (incluant les coûts de transports chez 10% des patients)	5 279 €	Tarifs ENC 2016 GHM 05K22 niveau 1,2,3,4 dans le public et le privé Coût complet du GHM hors structure moins le coût des DM facturés en sus. Pondération par l'effectifs ATIH Avis d'experts ATIH
	Coût du suivi médicamenteux post-fermeture du FOP	Cycle1 : 46,53 € (aspirine 75 mg/j et clopidogrel 75 mg/j) Cycle 2 à 20 : 0,74 € (aspirine 75 mg/j)	BdmIT, RCP Littérature (Detournay B 2016)
	Coûts des effets indésirables	1. Embolie pulmonaire : 8 248 € 2. Episode de septicémie : 13 673 € ; 3. Endocardite : 16 535 € ; 4. Shunt résiduel nécessitant une fermeture du FOP : ██████ € ; 5. Flutter auriculaire ou fibrillation auriculaire : 1 891 € ; 6. Hémorragies sévères : 6 782 €.	1. Coûts ENC 2016 /GHM 04M03 2. Littérature (Dupuis 2017) 3. Littérature (Sunder 2015) 4. Application du coût d'une nouvelle prothèse de ██████ € 5. Coûts ENC 2016/GHM 05M08 6. Coûts ENC 2016 /GHM 16M13
Stratégie médicamenteuse	Coût d'acquisition, incluant le dosage INR des patients sous warfarine	27 €	BdmIT, RCP Proportion d'utilisation des médicaments observée dans RESPECT (analyse de référence) Littérature (Detournay 2016)
	Coûts des effets indésirables	Hémorragies sévères : 6 782 €.	Coûts ENC 2016 /GHM 16M13 Effectifs scansanté pour le diagnostic D683

Suivi état stable	Suivi clinique : consultations chez le neurologue et le cardiologue Suivi échographique : électrocardiogramme et ETT	124 €	Préconisations SFNV Site de l'Assurance Maladie. Données statistiques sur l'activité et les honoraires des professionnels de santé. Base de données CCAM Avis d'experts
AVC récurrent	Hospitalisation initiale pour AVC mineur ou handicapant (incluant les coûts de transports chez 100% des patients)	9 666 €	Chevreul 2013
	Suivi AVC mineur	1 950 € la première année, puis 929 € les années suivantes	Chevreul 2013
	Suivi AVC handicapant	3 438 € la première année, puis 2 542 € les années suivantes	Chevreul 2013
Coût de décès		813 €	Statistiques d'état civil de décès de l'INSEE Données de l'Assurance Maladie ENC 2016 GHM 05M22E
Coût de transports		104 € (aller/retour)	Begrache 2016
Coûts indirects		232 €	DREES 2019 Colinot

► Validation

Tableau 11. Validation de la survenue d'AVC dans la modélisation vs. la littérature – Population globale - DMI

DMI		Modèle AR	RESPECT 2017	YHEC - CtE	Wintzer-Wehekind 2019
Caractéristiques population		Américain ou canadien Pop. de l'essai RESPECT 2017 < 60 ans % femme : 45,3% ASIA : 35,7% Large shunt : 48,8% Closure indication : AVC cryptogénique (100%)	Américain ou canadien < 60 ans % femme : 45,3% mRS < 3 ASIA : 35,7% Large shunt : 48,8% Previous stroke : 10,6% Closure indication : AVC cryptogénique (100%)	Anglais Pas de limite d'âge % femme : 43,2% ASIA : 11,0% Large shunt : 7,6% Previous stroke : XX% Closure indication : cryptogenic stroke (77.6%) or TIA (13.5%)	Canadien (Quebec) 47 ± 12 years % femme : 50,8% ASIA : 38,3% Large shunt : 18,4% Previous stroke : XX% Closure indication : Stroke (76.1%) ; AIT (32.3%) ; Peripheral embolism (1.5%)
Dispositif		Amplatzer : 100%	Amplatzer : 100%	St. Jude Medical (AMPLATZER range) : 53,4% GORE CARDIOFORM Septal Occluder : 31,6% Occlutech (Figulla Flex range) : 13,0% Other (incl. combination) : 2,0%	Amplatzer PFO : 77.6% Amplatzer ASD : 13.4% Amplatzer cribriform : 0.5% Premere : 8.5%
Durée		HT = 10 ans	Suivi médian : 5,9 ans	Suivi : 2 ans	Suivi médian : 12 ans
AVC* Device	1 an	0,5%	1,2%		
	2 ans	1,1%	1,6%		
	3 ans	1,6%	1,6%		
	5 ans	2,6%	2,6%		0,5%
	10 ans	4,7%	5,0%		1,0%
AVC* TMS	1 an	0,9%	1,8%		
	2 ans	1,9%	3,2%		
	3 ans	2,9%	3,7%		
	5 ans	4,6%	5,0%		
	10 ans	8,0%	12,5%		

* 1- taux de survie sans AVC

Tableau 12. Validation de la survenue d'AVC dans la modélisation vs. la littérature – Population à haut risque – DMI

DMI		Modèle AS (RESPECT)		Modèle AS (CLOSE)	ESSAI CLOSE	DEFENSE-PFO
Caractéristiques population		- Américain ou canadien - Pop. de l'essai RESPECT 2017 - < 60 ans - ASIA >10mm - shunt inter-auriculaire important (>20 microbulles) ou FOP large (≥ 2 mm) -		- Français ou allemand - < 60 ans - % femme : 41,8% - mRS < 3 - ASIA : 33,5% - Large shunt : 93,3% - Closure indication : AVC cryptogénique (100%)		- Sud-coréen - Haut risque
Dispositif		- Amplatzer : 100%		Amplatzer PFO occluder : 51,5% Intrasept PFO occluder : 13,2% Premere : 9,4% Starflex septal occluder system : 8,9% Amplatzer cribriform occluder : 6,4% Figulla Flex II PFO occluder : 6,4% Autres : 4,3%		Amplatzer : 100%
Durée		HT = 10 ans	Suivi médian : 5,9 ans	HT = 10 ans	Suivi moyen = 2,8 ans	Suivi moyen = 5,4 ans
AVC* Device	1 an	0,36%	0,65%			
	2 ans	0,76%	0,98%			
	3 ans	1,13%	0,98%			
	5 ans	1,83%	1,72%			
	10 ans	3,26%	2,94%			
AVC* TMS	1 an	1,1%	2,8%			
	2 ans	2,4%	4,3%			
	3 ans	3,5%	5,1%			
	5 ans	5,6%	6,5%		3,8%	
	10 ans	9,7%	12,7%			

* 1- taux de survie sans AVC

► **Analyses de sensibilité en scénario**

Tableau 13 : RDCR en fonction des hypothèses sur le gain d'utilité à la suite de la pose d'Amplatzer

Si stable Amplatzer	Registre CtE	AR	AS1 (Abbott)	AS2 (Abbott)	AS4 (Abbott)	AS5 (HAS)	AS6 (HAS)	AS7 (HAS)
M0 – M1,5*	0,91 (p=0,02)	0,87†	0,83	0,87	0,87	0,91‡	0,87	0,87
M1,5* – M3	0,91 (p=0,008)							
M3 – M6		0,91	0,91	0,91	0,91	0,91	0,91	0,91
M6 – M9	0,90 (p=0,55)					0,90	0,90	0,90
M9 - M12		0,90	0,90	0,90	0,90			
M12 - M24	0,90 (p=0,66)					0,89	0,89	0,90
M24 - M48	NA	0,88	0,88	0,90	0,87	0,87	0,87	0,87
M48 - M72		0,87	0,87	0,90	0,87	0,87	0,87	0,87
> M72		62 710 € / QALY	67 045 € / QALY	33 945 € / QALY	71 146 € / QALY	89 607 € / QALY	98 728 € / QALY	139 111 € / QALY
RDCR** si  €		47 992 € / QALY	51 309 € / QALY	25 978 € / QALY	54 448€ / QALY	68 576 € / QALY	75 556 € / QALY	106 461 € / QALY
RDCR** si  €								

Amplatzer : Amplatzer™ PFO Occluder ; AR : analyse de référence ; AS : analyse de sensibilité ; CtE : Commissioning through Evaluation ; Mi : Mois i depuis la pose du dispositif ; NA : Non applicable ; RDCR : ratio différentiel coût-résultat

* 6 semaines.

** RDCR en QALY sur 10 ans actualisé à 4%.

† Un décretement sur les 3 premiers mois (cycle trimestriel) est appliqué pour prendre en compte les complications post-opératoires (p.ex. fatigue, oppressions thoraciques, palpitations dans les 6 semaines suivant la fermeture du FOP).

‡ En ne supposant pas de décretement associé aux complications post-opératoires, et en reprenant sans ajustement les données observées dans la cohorte anglaise.

► **Analyses de sensibilité déterministes**

Tableau 14. Analyse de sensibilité déterministe

Valeur dans l'analyse de référence	Analyse de sensibilité
Choix de modélisation	
Age moyen (45,9 ans)	45,3 et 46,5 ans 2*Standard error
Variable des coûts	
Hospitalisation AVC récurrent (9562,09€)	[7649,67€ - 11474,51€]*
Transport : Cout aller-retour (103,99€)	[83,19€ - 124,79€]*
Coût de suivi – Etat stable De l'inclusion à 5 ans (124,11€)	[99,28€ - 148,93€]*
Coût de suivi – AVC récurrent mineur De l'inclusion à 1 an (1950,13€) Au-delà 1 an (929,31€)	[1560,10€ - 2340,16€]* [743,45€ - 1 115,17€]*
Coût de suivi – AVC récurrent invalidant De l'inclusion à 1 an (3437,56€) Au-delà 1 an (2542,49€)	[2750,05€ - 4125,08€]* [2033,99€ - 3050,99€]*
Hémorragie majeure (liée à la Warfarine) (6781,86€)	[5425,48€ - 8138,23€]*.
Coût s indirects Pensions d'invalidité par cycle AVC invalidant*(462,75€) Arrêt de travail par cycle AVC mineur** (231,81€) Arrêt de travail par cycle AVC invalidant** (231,81€)	[316,95€ - 1 122,01€]* *par cycle [185,45€ - 339,87€]* ** cout unique [185,45€ - 651,98€]* ** cout unique
Décès (813,40€)	[650,72€ - 976,07€]*
Coût du dispositif Amplatzer™ PFO Occluder Coût moyen de l'hospitalisation initiale : Dans le public (5494,94€) Dans le privé (4634,45€) Suivi médicamenteux additionnel Coût 1er cycle (46,53€) Coût par cycle sur la seconde période (10,74€)	. [4395,95€ - 6593,92€]* [3707,56€ - 5561,34€]* [37,22€ - 55,84€]* [8,59€ - 12,89€]*
Complications liées à l'intervention Embolie pulmonaire (8248,15€) Septicémie (13672,79€) Endocardite (16535,07€) Fibrillation/Flutter auriculaire (1891,08€) Shunt nécessitant une fermeture du FOP supplémentaire (██████ €)	. [6598,52€ - 9897,78€]* [7326,05€ - 23343,41€]* [13228,05€ - 19842,08€]* [1512,86€ - 2269,30€]* -
Coûts liés à la Thérapie médicale Aspirine seule (10,74€) Warfarine seule (20,40€) Warfarine - Suivi INR - coût par cycle (25,80€) Clopidogrel seul (35,79€) Coût Aspirine + dipyridamole (36,66€) Coût Aspirine + clopidogrel (46,53€)	. [8,59€ - 12,89€]* [16,32€ - 24,48€]* [20,64€ - 30,96€]* [28,63€ - 42,95€]* [29,33€ - 43,99€]* [37,22€ - 55,84€]*
Variable des utilités	
Utilités du groupe Thérapie médicale - Etat Stable De l'inclusion à 3 mois (0,87) Au-delà de 3 mois (0,87)	[0,85 – 0,89]* [0,85 – 0,89]*
Utilités du groupe Amplatzer - Etat Stable De l'inclusion à 3 mois (0,87) Au-delà de 3 mois (0,91)	[0,85 – 0,89]* [0,88 – 0,93]*
Utilités - Post-AVC récurrent mineur M0-M3 (0,73)	[0,70 - 0,76]*

M3-M6 (0,74)	[0,71 - 0,77]*
M6-M9 (0,75)	[0,72 - 0,78]*
M9-M12 (0,75)	[0,71 - 0,79]*
M12 et plus (0,73)	[0,69 - 0,76]*
Utilités - Post-AVC récurrent mineur	
M0-M3 (0,50)	[0,43 - 0,57]*
M3-M6 (0,55)	[0,47 - 0,62]*
M6-M9 (0,64)	[0,58 - 0,69]*
M9-M12 (0,64)	[0,55 - 0,72]*
M12 et plus (0,61)	[0,50 - 0,72]*
Fréquence des évènements à court terme liés à l'intervention	
Embolie pulmonaire (0,40%)	[0,32% - 0,48%]*
Septicémie (0,40%)	[0,32% - 0,48%]*
Endocardite (0,40%)	[0,32% - 0,48%]*
Fibrillation/Flutter auriculaire (0,60%)	[0,48% - 0,72 %]*
Shunt nécessitant une fermeture du FOP supplémentaire (0,40%)	[0,32% - 0,48%]*
Fréquence des hémorragies sévères	
Thérapie médicale (0,14%)	[0,11% - 0,17%]*
Amplatzer™ PFO Occluder (0,10%)	[0,08% - 0,11%]*
Fréquence des évènements liés aux coûts	
Part de patients utilisant les transports	
Thérapie médicale (100,0%)	[80,0% - 100,0%]*
Amplatzer™ PFO Occluder (10,0%)	[8,0% - 20,0%]*
Hospitalisation initiale pour fermeture du FOP	
Part de séjours publics (74,0%)	[59,0% - 88,0%]*
Prise en charge médicamenteuse	
Aspirine seule (47,0%)	[0% - 63,0%]
Warfarine seule (25,0%)	[0% -
Clopidogrel seul (14,0%)	[0% - 12,0%]
Aspirine + dipyridamole (8,0%)	0%
Aspirine + clopidogrel (6,0%)	0%
Probabilités de transitions	
Probabilité de post-AVC récurrent invalidant (30%)	[0%-86%]
Post-AVC récurrent - Probabilité trimestrielle	
Thérapie médicale (0,27%)	[0,18%-0,38%]*
Amplatzer™ PFO Occluder (0,15%)	[0,08 %-0,23%]*
Décès après au moins un post-AVC récurrent (1,14%)	[0,03%-4,22%]*

*Percentiles 2.5% et 97.5% d'une distribution Bêta

► **Analyses de sensibilité probabilistes**

Tableau 15. Analyse de sensibilité probabiliste

Valeur dans l'analyse de référence	Analyse de sensibilité
Age à l'entrée du modèle	Normale ($\mu=45,9$, $\sigma=9,9$)
Part de séjour public	Gamma ($\alpha=4$, $\beta=0,2$)
Part de patients utilisant les transports	Gamma ($\alpha=4$, $\beta=0,03$)
Probabilité de post-AVC récurrent invalidant	Bêta ($\alpha=0,7$, $\beta=1,7$)
Probabilité d'AVC récurrent (trimestrielle)	
Thérapie médicale	Bêta ($\alpha=1$, $\beta=369,3$)
Amplatzer	Bêta ($\alpha=1$, $\beta=685,2$)
Probabilité de décédé après un post-AVC récurrent	Bêta ($\alpha=1$, $\beta=84,4$)
Prise en charge médicamenteuse	Beta
Paramètres de coûts	Gamma
Paramètres d'utilités	Bêta
Fréquence de survenues des événements à court terme (Embolie pulmonaire, Septicémie, Endocardite, Shunt)	Bêta ($\alpha=2$, $\beta=497$)
Fréquence de survenues des événements à court terme (Flutter auriculaire/Fibrillation auriculaire)	Bêta ($\alpha=3$, $\beta=496$)
Hémorragie majeure (Amplatzer)	Bêta ($\alpha=0,5$, $\beta=498,5$)
Hémorragie majeure (Thérapie médicale)	Bêta ($\alpha=0,7$, $\beta=498,3$)

9. Annexe 7. Eléments complémentaires à l'analyse d'impact budgétaire

► Estimation de la population cible [Source : Rapport Abbott mai 2019]

D'après les données InVS le nombre de patients domiciliés en France ayant fait l'objet d'au moins une hospitalisation complète pour AVC ou AIT en 2014 était de 143 070 patients (INVS et Le-coiffre. 2016). Parmi ces patients, 80 % étaient atteints d'AVC ischémiques d'après les données de l'InVS. Ainsi on peut estimer à **114 456 le nombre de patients atteints d'AVC ischémiques chaque année en France**. Parmi les 114 456 patients atteints d'AVC ischémique, la proportion de patients âgés de 18 à 65 ans est de 30 % d'après les données de l'InVS. Il n'existait pas de données spécifiques pour les patients âgés de 60 à 65 ans. **Ainsi le nombre de patients atteints d'AVC ischémique âgés de 18 à 60 ans est de 34 337 patients en France.**

D'après une étude publiée dans le Lancet (Li et al, 2015), parmi les 226 patients atteints d'AVC ischémiques et âgés de moins de 55 ans, 48 % étaient atteints d'un AVC cryptogénique. Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients dans l'étude Lancet (Li et al, 2015) étaient relativement similaires aux patients de RESPECT, en termes de proportion Homme/Femme et d'antécédents cardio-vasculaires (statut tabagique, hypercholestérolémie, diabète). La population dans RESPECT était toutefois plus jeune (45,9 ans versus 70,4 ans), avec une proportion plus faible de patients atteints d'hypertension, de trouble vasculaire périphérique, et d'infection du myocarde.

L'industriel fait l'hypothèse que la proportion d'AVC cryptogénique chez les patients âgés de moins de 60 ans atteints d'AVC ischémique est de 48 %. **Ainsi le nombre de patients de moins de 60 ans atteints d'AVC cryptogénique est estimé à 16 482 patients en France.**

D'après une étude réalisée à l'hôpital Bichat, la proportion de patients atteints de FOP parmi les patients atteints d'AVC cryptogénique est de 54 % (Juliard). **Ainsi le nombre de patients atteints d'AVC cryptogénique avec un FOP est estimé par l'industriel à 8 900 patients en France.**

D'après les données de l'InVs, l'évolution standardisée sur la population des patients de moins de 65 ans atteints d'AVC ischémique est estimée à 14,6 % sur la période 2008 à 2014 (INVS et Le-coiffre. 2016).. En émettant l'hypothèse d'une évolution annuelle constante, on peut estimer à 2,3 % l'évolution annuelle de la population cible des patients relevant de l'indication revendiquée pour l'Amplatzer.

Dans l'étude RESPECT, 35,7 % des patients avec un FOP avaient un anévrisme septal auriculaire/large shunt (Saver et al.2017). **En conclusion, on peut estimer à 3177 le nombre de patients éligibles à la pose de Amplatzer dans la population ASIA/large shunt.**

Le

Tableau 16 récapitule le calcul de la population générale éligible à Amplatzer.

Tableau 16- Calcul de la population générale éligible à Amplatzer

Données de prévalence	2019	2020	2021	2022	2023
Population atteinte d'AVC en France	143 070	146361	149727	153171	156694
Population atteinte d'AVC ischémique en France	114 456	114456	117088	119782	122536
Population AVC ischémique 18-60 ans en France	34 337	34337	35127	35934	36761
Population AVC cryptogénique 18-60 ans en France	16 482	16482	16861	17249	17645
Population atteinte d'AVC cryptogénique avec une FOP en France	8 900	8900	9105	9314	9528
Population générale éligible à Amplatzer	8 900	9105	9314	9528	9748
Population ASIA/large shunt éligible à Amplatzer	3177	3250	3325	3402	3480

► **Coûts – Perspective AM [Source : Rapport Abbott mai 2019]**

Tableau 17. Type de coûts valorisés et sources – Perspective AM [Source : Rapport Abbott mai 2019]

	Type de coût	Coût actualisé 2019	Référence
Amplatzer	Coût du dispositif	██████ € TTC	Prix revendiqué par Abbott Medical SAS
	Coût de l'intervention initiale (incluant les coûts de transports chez 10% des patients)	4 068 €	Tarifs GHS 05K22 niveau 1,2,3,4 dans le public et le privé Pondération par l'effectifs ATIH Avis d'experts
	Coûts des effets indésirables	1.Embolie pulmonaire : 4 888 € 2.Episode de septicémie : 8 462 € ; 3.Endocardite: 7 379 € ; 4.Shunt résiduel nécessitant une fermeture du FOP : ██████ €; 5. Flutter auriculaire ou fibrillation auriculaire : 1 478 € ; 6. Hémorragies sévères : 3 788 €.	Tarifs GHS 2019 dans le public et le privé Pondération par les effectifs ATIH
Stratégie médicamenteuse	Coût d'acquisition, incluant le dosage INR des patient sous warfarine	24€	BdmIT, RCP Proportion d'utilisation des médicaments observée dans RESPECT (analyse de référence) Littérature (Detournay 2016)
	Coûts des effets indésirables	Hémorragies sévères : 3 788 €.	Coûts GHS 16M13 Effectifs scansanté pour le diagnostic D683

Suivi état stable	Suivi clinique : consultations chez le neurologue et le cardiologue Suivi échographique : électrocardiogramme et ETT	101 €	Préconisations SFNV Site de l'Assurance Maladie. Données statistiques sur l'activité et les honoraires des professionnels de santé. Base de données CCAM Avis d'experts
AVC récurrent	Hospitalisation initiale pour AVC mineur ou handicapant (incluant les coûts de transports chez 100% des patients)	9 487 €	Chevreul 2013
	Suivi AVC mineur	1 679 € la première année, puis 636 € les années suivantes	Chevreul 2013
	Suivi AVC handicapant	3 426 € la première année, puis 2 542 € les années suivantes	Chevreul 2013
Coût de décès		427 €	Statistiques d'état civil de décès de l'INSEE Données de l'Assurance Maladie ENC 2016 GHM 05M22E
Coût de transports		104 € (aller/retour)	Begrèche 2016
Coûts indirects		232 €	DREES 2019 Colinot

► **Analyses de sensibilité déterministes [Source : Rapport Abbott mai 2019]**

Tableau 18. Paramètres pris en considération dans l'analyse de sensibilité déterministes [Source : Rapport Abbott mai 2019]

Paramètres pris en considération dans l'analyse de sensibilité	Valeurs de référence	Borne inférieure	Borne supérieure	Valeur minimale	Valeurs maximale
Age moyen	45.9	-2*SE	+2*SE	45.27	46.53
Hospitalisation AVC mineur (€)	9 383 €	-20%	+20%	7 506,46 €	11 259,69 €
Hospitalisation AVC handicapant (€)	9 383 €	-20%	+20%	7 506,46 €	11 259,69 €
Coût d'un aller-retour	104 €	-20%	+20%	83,19 €	124,79 €
Part de patients utilisant les transports	100%	-20%	+20%	80%	100%
Patients stables- Coût de suivi	101 €	-20%	+20%	80,70 €	121,05 €
Patients stables – Durée de suivi	5 ans	Avis d'experts	Avis d'experts	1,00 an	100,00 ans

Patients avec AVC récurrent mineur - Coût jusqu'à 1 an	1 679 €	-20%	+20%	1 343,15 €	2 014,72 €
Patients avec AVC récurrent mineur - Coût après 1 an	636 €	-20%	+20%	508,50 €	762,75 €
Patients avec AVC récurrent handicapant - Coût jusqu'à 1 an	3 426 €	-20%	+20%	2 740,73 €	4 111,09 €
Patients avec AVC récurrent handicapant - Coût après 1 an	2 542 €	-20%	+20%	2 033,99 €	3 050,99 €
Patients avec AVC récurrent mineur ou handicapant - Durée après 1 an	5 ans	Avis d'experts	Avis d'experts	1.00 an	100.00 ans
Hémorragie majeure - Coût (€)	3 788 €	-20%	+20%	3 030,40 €	4 545,60 €
Pensions d'invalidité par cycle AVC handicapant - coût par cycle	463 €	Données alternatives dans la littérature	Données alternatives dans la littérature	317,00 €	1 222,00 €
Arrêt de travail par cycle AVC mineur - coût unique au moment de l'AVC	232 €	-20%	Données alternatives dans la littérature	185,45 €	339,87 €
Arrêt de travail par cycle AVC handicapant - coût unique au moment de l'AVC	232 €	-20%	Données alternatives dans la littérature	185,45 €	651,98 €
Décès - Coût (€)	427 €	-20%	+20%	341,66 €	512,49 €
Coût moyen de l'hospitalisation initiale dans le public	4 007 €	-20%	+20%	3 205,42 €	4 808,13 €
Coût moyen de l'hospitalisation initiale dans le privé	4 198 €	-20%	+20%	3 358,78 €	5 038,18 €
Part de séjours publics	0.74	-20%	+20%	0.59	0.88
Coût d'un aller-retour	104€	-20%	+20%	83.19€	124.79€
Part de patients utilisant les transports	0.10	-20%	Avis d'experts	0.08	0.20
Embolie pulmonaire (€)	4 888 €	-20%	+20%	3 910,27 €	5 865,40 €
Septicémie (€)	8 462 €	-20%	+20%	6 769,24 €	10 153,85 €
Endocardite (€)	7 379 €	-20%	+20%	5 903,04 €	8 854,56 €
Flutter auriculaire (€)	1 478 €	-20%	+20%	1 182,57 €	1 773,85 €
Fibrillation auriculaire (€)	1 478 €	-20%	+20%	1 182,57 €	1 773,85 €
Shunt nécessitant une fermeture du FOP supplémentaire (€)	██████ €	-20%	+20%	██████ €	██████ €

Suivi médicamenteux - coût 1er cycle (€)	45 €	-20%	+20%	36,02 €	54,04 €
Suivi- médicamenteux coût par cycle sur la seconde période (€)	9 €	-20%	+20%	7,39 €	11,09 €
Durée de la seconde période	5ans	Avis d'experts/ Reco	Avis d'experts/Reco	1an	100ans
Coût Aspirine seule	9 €	-20%	+20%	7,39	11,09
Part de la population prenant de l'Aspirine seule	47%	NR	Avis d'experts	0%	63%
Coût Warfarine seule	19 €	-20%	+20%	15,12€	22,68€
Warfarine Suivi INR - coût par cycle	26 €	-20%	+20%	20,64€	30,96€
Part de la population prenant du Warfarine seule	25%	NR	Avis d'experts	0%	25%
Coût Clopidogrel seul	34 €	-20%	+20%	27,43€	41,15€
Part de la population prenant du Clopidogrel seul	14%	NR	Avis d'experts	0%	12%
Coût Aspirine + dipyridamole	9 €	-20%	+20%	7,39€	11,09€
Part de la population prenant de l'Aspirine + dipyridamole	8%	NR	Avis d'experts	0%	0%
Coût Aspirine + clopidogrel	45 €	-20%	+20%	36,02€	54,04€
Part de la population prenant de l'Aspirine + clopidogrel	6%	NR	Avis d'experts	0%	0%
Probability of disabling recurrent stroke	30%	Beta distribution	Beta distribution	0%	86%
Quarter probability - Medical therapy	0.27%	Beta distribution	Beta distribution	0.01%	0.99%
Quarter probability - Amplatzer	0.15%	Beta distribution	Beta distribution	0.00%	0.54%
Quarter probability of death post recurrent stroke	1.14%	Beta distribution	Beta distribution	0.03%	4.22%
Embolie pulmonaire (%)	0.40%	-20%	+20%	0.32%	0.48%
Septicémie (%)	0.40%	-20%	+20%	0.32%	0.48%
Endocardite (%)	0.40%	-20%	+20%	0.32%	0.48%
Shunt nécessitant une fermeture du FOP supplémentaire (%)	0.40%	-20%	+20%	0.32%	0.48%
Flutter auriculaire/Fibrillation auriculaire (%)	0.60%	-20%	+20%	0.48%	0.72%
Hémorragie majeure - Medical therapy (%)	0.14%	-20%	+20%	0.11%	0.17%
Hémorragie majeure - Amplatzer (%)	0.10%	-20%	+20%	0.08%	0.12%
Number of patients experiencing a stroke in France	143070	-20%	+20%	171684	114456

Annual increase in stroke incidence (aged 18-65)	2%	-20%	+20%	3%	2%
% of stroke patients with ischaemic strokes in France	80%	-20%	+20%	96%	64%
% of ischaemic stroke patients aged 18-65	30%	-20%	+20%	36%	24%
% of ischaemic stroke patients aged under 55 experiencing cryptogenic strokes	48%	-20%	+20%	58%	38%
% of cryptogenic stroke patients requiring a PFO	54%	-20%	+20%	65%	43%
% of PFO patients with atrial septal aneurysm	36%	-20%	+20%	43%	29%

► **Analyses en scénario [Source : Rapport Abbott mai 2019]**

Tableau 19 : Paramètres testés dans une analyse en scénario et les valeurs à tester

	Paramètres	Analyse de référence	N°	Analyses en scénario
Population générale	Parts de marché de Amplatzer	Voir Tableau de synthèse	1	Variation de +/-20 %
	Prix de Amplatzer	██████ € TTC	2	-50% du prix TTC : ████████ €
			3	-25% du prix TTC ████████ €
			4	+20% du prix TTT : ████████ €
	Parts de marché des traitements médicamenteux	Etude RESPECT	5	Avis d'expert neurologue
	Coûts indirects	Non pris en compte	6	Pris en compte
	Hémorragies sévères	Pris en compte	7	Non intégrées
Population ASIA/ large shunt	Parts de marché de Amplatzer dans la population ASIA/large shunt	Voir Tableau de synthèse	1	Variation de +/- 20 %
	Prix de Amplatzer	██████ € TTC	2	-50% du prix TTC : ████████ €
			3	-25% du prix TTC : ████████ €
			4	+20% du prix TTT : ████████ €
	Parts de marché des traitements médicamenteux	Etude Respect	5	Avis d'expert neurologue
	Coûts indirects	Non pris en compte	6	Pris en compte
	Hémorragies sévères	Pris en compte	7	Non intégrées
	Source de données Clinique utilisée dans la population ASIA/large shunt Section Erreur ! Source du renvoi introuvable.	Données d'efficacité de l'étude RESPECT	8	Les résultats de l'étude CLOSE sont utilisés pour l'analyse en scénario dans le sous-groupe des patients à haut risque (ASIA et/ou large shunt).

Documents support de la demande

L'analyse critique est fondée sur les documents transmis par l'industriel à la HAS le 02/08/2019, tels que décrits dans le Tableau 20 ci-dessous,

Une liste de questions techniques a été adressée à l'industriel le 11/10/2019, Une réponse écrite a été fournie le 28/10/2019, L'analyse critique tient compte de ces réponses,

L'analyse critique évalue la recevabilité de l'évaluation économique au regard des guides méthodologiques en vigueur (HAS 2011 et AIB : HAS 2016),

Tableau 20. Documents support de la demande

Documents support	Soumis à la HAS	Date de dépôt initial	Date de mise à jour
Rapport de présentation pour soumission à la CEESP	Oui	02/08/2019	28/10/2019
Rapport technique de l'analyse de l'efficience	Oui		28/10/2019
Version électronique du modèle d'efficience	Oui		28/10/2019
Rapport technique de l'AIB	Oui		28/10/2019
Version électronique du modèle de l'AIB	Oui		28/10/2019
Bibliographie du dossier	Oui		28/10/2019
Dossier soumis à la CNEDIMTS	Oui		-
Annexe	Oui		-
Note d'intérêt économique soumise au CEPS	Non	-	-
Réponses aux questions techniques du 11/10/2019	Oui	-	28/10/2019

10. Annexe 9 – Echange avec l'industriel

La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel, L'industriel a adressé des réponses écrites à la HAS

Analyse médico-économique de Amplatzer™ PFO Occluder dans la fermeture de tous les types foramens ovales perméables (FOP) chez les patients présentant des antécédents d'accidents vasculaires cérébraux diagnostiqués par échocardiographie avec shunt droite-gauche durant la manœuvre de Valsalva

Lors de cet échange technique, les auteurs sont invités à expliquer ou justifier certains choix, et faute d'arguments solides, à les modifier dans l'analyse de référence. Les éléments en gras doivent être traités en priorité. Lorsque des modifications de l'analyse de référence sont demandées dans le modèle d'efficience, l'ensemble des analyses de sensibilité doivent être mises à jour ainsi que le modèle d'impact budgétaire le cas échéant. Le(s) rapport(s) technique(s) mis à jour suite à l'échange technique doit(ont) être fourni(s), en identifiant clairement les éléments modifiés, ainsi que le(s) modèle(s) Excel.

NB : Dans l'ensemble du document, par soucis de simplification, l'appellation « Amplatzer » fait référence à « Amplatzer™ PFO Occluder ».

Analyse coût-efficacité

Synthèse des modifications proposées pour l'analyse de référence

1. En analyse de référence (AR) : les auteurs sont invités à justifier certains choix, et faute d'arguments solides, à les modifier en AR. Les demandes de modification de l'AR sont résumées dans le Tableau ci-dessous.

Le ou les numéro(s) de la ou des question(s) posée(s) correspondante(s) sont reportés dans la colonne de droite.

Tableau 1. Résumé des demandes de modifications de l'AR

	AR actuelle	AR recommandée	Q.
Modélisation	Taux d'échec technique à 1 an associé à Amplatzer nul	Taux d'échec technique à 1 an associé à Amplatzer non nul	Q.8
Qualité de vie	Incrément d'utilité de 0,04 après 3 mois dans l'état stable sous Amplatzer sur tout l'horizon temporel (10 ans)	Incrément d'utilité dans l'état stable sous Amplatzer appliqué sur une période limitée	Q.15
	Aucun décremént d'utilité associé aux EIG (ex : complications post-opératoires)	Intégrer un décremént d'utilité associé aux complications liées à la pose d'Amplatzer suivant l'opération (cf. modèle américain)	Q.17

AR : analyse de référence ; AVC : accident vasculaire cérébral ; EIG : évènement indésirable grave

Général

2. Merci de transmettre à la HAS dans la mesure du possible les documents suivants :
- le *Clinical Study Report* (CSR) de l'étude REPORT ;
 - le rapport Abbott non publié présentant les données d'utilité utilisées dans le modèle américain mentionné p.100 du rapport technique ;
 - le poster par Ahn *et al.* 2018.
-

Population

3. Pouvez-vous fournir les informations telles que reportées dans le Tableau 2 ci-dessous. Merci de discuter de l'ensemble des différences de populations éventuelles et des leurs impacts dans l'interprétation des résultats de l'analyse.

Tableau 2. Définition et taille de la population

Population	Définition	Taille
Marquage CE		
Remboursement (ASA II revendiquée)		
Population d'analyse (caractéristiques des patients à traiter en France)		
Population simulée (caractéristiques des patients intégrés en analyse de référence)		
Population ASIA/large shunt simulée (caractéristiques des patients intégrés en analyse de sensibilité)		

4. Il est attendu que l'ensemble des données qui permettraient de discuter de la représentabilité des patients inclus dans l'essai par rapport aux patients à traiter en France soient présentées clairement dans un tableau (cf. Tableau 3 ci-dessous à titre d'exemple).

Les différences observées doivent être discutées au regard de leur impact potentiel sur l'estimation de l'efficacité et sa transposition en condition réelle d'utilisation.

Tableau 3. Comparaison population de l'essai vs. population cible

Caractéristiques	Essai/Modèle	Population française
Age moyen / médian		
Sexe (% femmes)		
Poids / IMC		
Nb antécédents d'AVC		
...		

5. Au regard de la sous-population à « haut-risque » (ASIA et/ou large shunt), pourriez-vous comparer les critères retenus :
- par Saver *et al.* 2017 dans l'étude RESPECT pour sélectionner les patients présentant un ASIA et/ou un large shunt inter-auriculaire ;
 - par Mas *et al.* 2017 dans l'étude CLOSE pour sélectionner les patients incluent dans l'essai clinique et dans les préconisations de la Société Française Neuro-Vasculaire pour recommander la pose d'un dispositif dans l'indication de fermeture du FOP ?

Choix structurants

Intervention et comparateurs :

6. Merci de préciser la thérapie médicale associée au bras Amplatzer?

Il est attendu que soit précisé la répartition des médicaments de la thérapie médicale incluse dans le modèle ainsi que celles dans l'essai RESPECT 2017.

Explication de la question : En fonction des sources, l'information paraît contradictoire :

- Dans le rapport p.71, il est mentionné le recours à des anticoagulants pendant les 5 premières années, ou à vie pour les patients récidivant, dans le groupe Amplatzer ;
 - Par la suite dans la Section « 6.8. Identification, mesure et valorisation des coûts », il est mentionné l'association « aspirine et clopidogrel » pendant 3 mois puis « aspirine seule » pendant 5 ans ou à vie pour les patients avec des AVC récidivant ;
 - Dans le descriptif de l'essai RESPECT 2017 (Rapport p.39) il est mentionné que « Tous les patients ont reçu un traitement antiplaquettaire ou anticoagulant, au choix de l'investigateur. Les patients traités par fermeture du FOP commençaient généralement un traitement antiplaquettaire (100 g/j d'aspirine combiné à 75 mg/j de clopidogrel) pendant au moins 6 mois après la procédure » ;
 - Dans le modèle Excel, il n'y a pas de coût associé à la thérapie médicale pour le bras Amplatzer. Dans l'onglet « Trace-Amplatzer », il existe une colonne « Suivi médicamenteux additionnel - Fermeture du FOP » [colonne BW] liée à l'onglet « Param » et la source « Avis d'experts et BdmlT » (valeur 46,53€ au 1^{er} cycle puis 10,74€ par la suite).
7. Il est attendu que soit fournies les parts de marché actuelles en France dans l'indication concernée de la prévention de la récurrence d'AVC chez les personnes avec un FOP (dispositifs et traitements médicamenteux confondus) et que les parts de marché des traitements médicamenteux soient comparées avec le bras comparateur du modèle. Il est attendu que ce également discuté les points suivants :
- a. **GORE™ Cardioform Septal Occluder** : il est précisé dans le rapport p. 20 que ce dispositif n'est pas recommandé dans l'indication. Cependant, comme précisé par un des experts, « le dispositif GORE a aussi un bon niveau de preuve » [cf. Essai REDUCE ; Sondergaard et al. 2017 ; un taux de réduction de récurrence d'AVC statistiquement significatif par rapport aux traitements médicamenteux (antiplaquettaires) : 1,4% vs 5,4 % ; p=0,002]. Si ce dispositif est utilisé en pratique réelle en France hors indication, il est attendu qu'il soit intégré à l'analyse dans le cadre de la perspective collective.
 - b. **AOD** : Selon les experts, le traitement AOD (Xarelto™, Eliquis™ et Pradaxa™) a une efficacité similaire aux dispositifs de fermeture de FOP. Les arguments selon lesquels les AOD sont supposés plus chers et seraient moins envisagés par les patients ne sont pas suffisants pour les exclure de la frontière d'efficacité. Comme pour GORE, il est attendu des données sur les parts de marché de leurs utilisations potentielles en France dans l'indication évaluée. Si le traitement AOD est utilisé, la question de la disponibilité des données comparatives devra alors se poser pour l'inclure ou non comme comparateur.

Modélisation

Structure du modèle

8. Sauf justification contraire, il est attendu qu'un taux d'échec technique à 1 an de la fermeture complète du FOP soit implémenté dans la modélisation. Les impacts en termes d'efficacité, d'utilité et de coût devront être décrits.

Explication de la question :

- En annexe 2, p. 13, à la question « *Les dernières recommandations européennes stipulent que les succès techniques approchent 100%, et la fermeture complète est observée chez 93-96% à 1 an. Ce taux est-il cohérent avec vos pratiques ?* » ; l'expert répond « *Non c'est beaucoup moins si on fait une ETT de contraste à distance mais peu de gens le font.* ».
- De plus, dans les résultats de 2013 de l'essai RESPECT il est mentionné que « *à 6 mois de suivi, 72,7% des patients du groupe fermeture du FOP ont observé une fermeture du FOP complète et 93,5% une fermeture effective* ». Ces résultats ne sont pas fournis en 2017.
- Dans le registre anglais CtE, 10% des patients ont toujours un shunt résiduel après 1 an de suivi.
- Finalement, dans l'essai CLOSE, chez des patients français à haut risque, incluant 51,5% d'Amplatzer parmi les dispositifs de fermeture du FOP, le taux de succès de la fermeture du FOP était de 88% (202/228), il est donc attendu que ce taux soit également ajusté dans les analyses en sous population chez les patients à haut risque.

Ce taux devra être testé en analyse de sensibilité pour les 2 populations.

9. Concernant l'état « Stable » du modèle :
- a. Il est attendu une discussion concernant l'éventuelle hétérogénéité entre les patients dans cet état (p.ex. en termes d'handicap lié à leur précédent AVC).
 - b. En quoi la population anglaise à partir de laquelle est valorisé cet état est représentative de la population simulée ?
10. Merci de préciser la signification des flèches allant des états tunnels vers l'état « 1^{er} trimestre » sur la Figure 5 p. 68 du rapport.

Données cliniques

11. Concernant les méta-analyses identifiées dans la littérature dans le Tableau 3 p.48-49 du rapport, pourriez-vous inclure le temps de suivi des études ainsi que le détail des prises en charges médicamenteuses ?
12. Pouvez-vous fournir la distribution à la « baseline » de l'essai RESPECT en termes de mRS (modified Rankin Score) ?

Effets indésirables

13. Les auteurs font l'hypothèse que les EI graves liés à la procédure ou au dispositif ont lieu au cours du premier cycle (3 mois) et n'ont pas de conséquence par la suite. Merci de justifier en quoi cette hypothèse est vraie pour une perforation cardiaque (0,2% des cas) ou autre « complications » ?

Extrapolation des données

14. Pouvez-vous expliciter l'utilisation de la fonction d'extrapolation exponentielle présentée dans l'Annexe 2 : « *Estimation des fonctions d'extrapolation* » ?

Explication de la question : Dans l'annexe 2 p.145, il est stipulé :

- « Une fonction d'extrapolation paramétrique est nécessaire afin d'estimer les taux de d'AVC récurrent au-delà de la période d'observation de l'étude RESPECT. »

Il ne semble pas que cela ait été le cas dans la modélisation.

- « Les fonctions d'extrapolation les plus courantes ont été estimées sur ces données. »

A quelles données est-il fait référence ici ?

- « En effet les extrapolations sont nécessaires dans le modèle de Markov uniquement »

A quoi renvoie le « En effet » dans cette phrase ? Il semble qu'une partie de l'explication soit manquante.

- « et il est cohérent avec la pathologie de considérer un risque de récurrence d'AVC constant sur la période de suivi ?

Sur quel rationnel clinique et scientifique s'appuie cette affirmation ?

Mesure et valorisation de la qualité de vie

15. Quels sont les preuves permettant d'appliquer un incrément d'utilité constant pour Amplatzer dans l'état stable au-delà de 6 mois suivant la pose ?

Sauf justification contraire, il est attendu en analyse de référence que l'incrément dans l'état stable associé au dispositif soit limité dans le temps.

Explication de la question : L'application de cet incrément d'utilité pour Amplatzer sur l'horizon temporel de 10 ans n'est ni justifié ni testé en analyse de sensibilité. L'incrément de qualité de vie lié à la pose du DMI devrait être reflété par la prise en compte de la diminution des AVC. Sauf justification clinique, il ne semble pas raisonnable de modéliser un incrément supplémentaire associé à l'anxiété ou à la dépression sur 10 ans.

Dans le registre CtE (étude du NHS/NICE de 2017), le gain d'utilité associé à la fermeture du FOP était statistiquement significatif uniquement jusqu'à 6 mois (principalement lié à l'anxiété et la dépression) après la procédure, mais pas après 1 an (p-value = 0,55) ou 2 années (p-value = 0,66).⁵

16. Il est attendu que cette hypothèse soit testée en analyse de sensibilité, en faisant varier la valeur de l'incrément annuel et la durée de cet incrément après la fermeture du FOP.

17. Pourquoi ne pas avoir retenu dans la modélisation les complications liées à la pose du dispositif médical implantable comme des éléments impactant la qualité

⁵ NICE. Commissioning through Evaluation Project Report Percutaneous patent foramen ovale closure (PFOC). 2018. URL : :

- P.3 : "PFOC improved the quality of life of people in the scheme for up to 6 months after the procedure, but this was not sustained at the 1- and 2- year follow-up. The improvement was associated with a reduction in anxiety and depression";
- P.10 : "There was a numerical improvement in the utility score during the follow-up period, however this was only statistically significant at 6 weeks and 6 months post-procedure";
- P.26 : "Is patent foramen ovale closure associated with an improved quality of life for these patients?" [Réponse] : "There was a numerical improvement in the utility score during the follow-up period, however this was only statistically significant at 6 weeks and 6 months after the PFOC procedure. [...] No data were identified from the literature to answer this question."

de vie des patients ?

**Sauf justification contraire, il est attendu en analyse de référence qu'un décré-
ment d'utilité post-opération, soit appliqué dans le bras Amplatzer.**

Explication de la question : Cette hypothèse forte en faveur d'Amplatzer ne semble pas trouver de justification clinique. Dans RESPECT 2017, le taux d'événements indésirables (EI) graves était de 40,3% dans le groupe fermeture du FOP et 36% dans le groupe traitement médical. Il a été rapporté 25 EI graves dans le groupe fermeture du FOP considérés comme liés au dispositif ou à la procédure.

De plus, en Annexe 2, un expert précise clairement : « *Il est à noter qu'un patient sur deux ressent de la fatigue, des oppressions thoraciques, des palpitations dans les 6 semaines suivant la fermeture du FOP (événements mineurs, sans aucune complications majeures). Ces événements mineurs sont rarement reportés dans la littérature. Ceux-ci disparaissent totalement après les 6 semaines post intervention* ». Ce point semble d'autant plus important qu'il est repris comme conclusions principal de l'expert : « *Les complications mineures lors des 6 semaines suivant l'intervention doivent être intégrées* ».

Dans le modèle américain, il a été fait les hypothèses à l'inclusion d'une utilité de 0,8 associé à la cohorte *Traitement médicamenteux* et de 0,76 à la cohorte fermeture du FOP (soit un décrétement de 0,04).

Cette valeur devra être testée en analyse de sensibilité.

18. Dans le tableau 14 p.79 du rapport technique, pourriez-vous inclure l'extraction des valeurs d'utilité présentes dans les différentes publications ?
19. Dans le rapport final - *Newcastle and York External Assessment Centre* (Willits et al. 2018) – il fait référence en page 43 au "*supplementary material – table 8*". Pourriez-vous partager avec nous cette référence si vous y avez accès ?

Mesure et valorisation des coûts

20. Pouvez-vous préciser à quoi correspond les coûts des dispositifs médicaux facturés en sus présentés dans le Tableau 20 p. 87 du rapport ?
21. A plusieurs reprises dans les rapports sont évoqués la « *nécessité d'apprentissage et d'organisation liée à l'introduction de cette procédure* ». Comment justifier la non prise en compte de ce coût dans la modélisation ?

Validation

22. Dans le rapport p.78 il est mentionné que « *Les prédictions à 5 ans du modèle sont donc cohérentes avec les résultats de l'étude RESPECT* », cependant il est observé des écarts de plus de 1% entre les taux de survenue d'AVC modélisés et ceux observés dans l'essai à 5 ans, et ce pour un taux annuel moyen de 0,5% à 1%, soit donc plus d'une année entière d'écart (3,8% vs. 2,6% pour Amplatzer, 6,1% vs. 5,0% pour Traitement médicamenteux). Le modèle semble donc surestimer les risques d'AVC. Merci de discuter ces écarts et leur impact éventuel sur les résultats.

Une possibilité pour éclaircir la discussion serait de présenter ces données sous forme de tableaux (ex. Tableau 4-Tableau 7 ci-dessous) permettant de comparer avec la littérature le risque de survenue d'AVC sur 10 ans à différents moments dans le temps (ex : 1 an, 2 ans, 3 ans, 5 ans, 10 ans), pour les 2 populations (tous patients, et patient à haut risque).

NB : Le format, les informations et les valeurs présentés dans les tableaux ci-dessous ne sont donnés qu'à titre informatif et d'exemple. Il est attendu que ces données soient modifiées/corrigées/complétées par l'industriel le cas échéant.

Tableau 4. Validation de la survenue d'AVC dans la modélisation vs. la littérature – Population globale - DMI

DMI		Modèle AR	RESPECT 2017	YHEC - CtE	Wintzer-Wehekind 2019	Autres
Caractéristiques population		- Américain ou canadien - Pop. de l'essai RESPECT 2017 - < 60 ans	- Américain ou canadien - Pop. de l'essai RESPECT 2017 - < 60 ans	- Anglais	- Canadien (Québec)	
Dispositif		- Amplatzer : 100%	- Amplatzer: 100%	- Amplatzer : 45,5% - Gore Cardioform Septal Occluder : 30,1% - Figulla Flex : 13,1%	- Amplatzer : 77,6% - XXX	
Durée		HT = 10 ans	Médiane de suivi = 5,9 ans	Suivi : 2 ans	Suivi médian : 12 ans	
AVC*	1 an	0,7%				
	2 ans	1,5%				
	3 ans	2,3%				
	5 ans	3,8%	2,6%			
	10 ans	8,1%			1,0%	

* 1- taux de survie sans AVC

Tableau 5. Validation de la survenue d'AVC dans la modélisation vs. la littérature – Population à haut risque - DMI

DMI		Modèle AS (RESPECT)	ESSAI RESPECT 2017	Modèle AS (CLOSE)	ESSAI CLOSE	DEFENSE-PFO	Autre
Caractéristiques population		- Américain ou canadien - Pop. de l'essai RESPECT 2017 - < 60 ans - ASIA >10mm - shunt inter-auriculaire important (>20 microbulles) ou FOP large (≥ 2 mm)		- Français ou allemand - Haut risque - XXXX		- Sud-coréen - Haut risque - XXXX	
Dispositif		- Amplatzer : 100%		- Amplatzer : 51,5% - XXXX : X% - XXXX : X%		- XXXX	
Durée		HT = 10 ans	Médiane de suivi = 5,9 ans	HT = 10 ans	Suivi moyen = 2,8 ans	Suivi moyen = 5,4 ans	
AVC*	1 an	0,5%		0,2%			
	2 ans	1,1%		0,4%			
	3 ans	1,6%		0,6%	~ 0,8%		
	5 ans	2,8%		1,0%		~1,6%	
	10 ans	6,1%		2,7%			

* 1- taux de survie sans AVC

Tableau 6. Validation de la survenue d'AVC dans la modélisation vs. la littérature – Population globale – Traitement médicamenteux

Traitement médicamenteux		Modèle AR	RESPECT 2017	Autres
Caractéristiques population		- Américain ou canadien - Pop. de l'essai RESPECT 2017 - < 60 ans	- Américain ou canadien - Pop. de l'essai RESPECT 2017 - < 60 ans	
Dispositif		- Aspirine seule : 47% - Warfarine seule : 25% - Clopidogrel seul : 14% - Aspirine + dipyridamole : 8% - Aspirine + clopidogrel :6%	- Aspirine seule : 47% - Warfarine seule : 25% - Clopidogrel seul : 14% - Aspirine + dipyridamole : 8% - Aspirine + clopidogrel :6%	
Durée		HT = 10 ans	Médiane de suivi = 5,9 ans	
AVC*	1 an	1,10%		
	2 ans	2,40%		
	3 ans	3,60%		
	5 ans	6,10%	5,00%	
	10 ans	12,50%		

* 1- taux de survie sans AVC

Tableau 7. Validation de la survenue d'AVC dans la modélisation vs. la littérature – Population haut risque – Traitement médicamenteux

Traitement médicamenteux		Modèle AS (RESPECT)	ESSAI RESPECT 2017	Modèle AS (CLOSE)	ESSAI CLOSE	DEFENSE-PFO	Autre
Caractéristiques population		- Américain ou canadien - Pop. de l'essai RESPECT 2017 - < 60 ans - ASIA >10mm - shunt inter-auriculaire important (>20 microbulles) ou FOP large (≥ 2 mm)		- Français ou allemand - Haut risque - XXXX		- Sud-coréen - Haut risque - XXXX	
Dispositif		- Amplatzer : 100%		- Amplatzer : 51,5% - XXXX : X% - XXXX : X%		- XXXX	
Durée		HT = 10 ans	Médiane de suivi = 5,9 ans	HT = 10 ans	Suivi moyen = 2,8 ans	Suivi moyen = 5,4 ans	
AVC*	1 an	1,3%		1,2%			
	2 ans	2,8%		2,5%			
	3 ans	4,3%		3,8%			
	5 ans	7,2%		6,4%			
	10 ans	14,6%		13,1%			

* 1- taux de survie sans AV

23. Il est attendu une comparaison détaillée par rapport au modèle développé par l'agence HTA norvégienne (Hagen et al. 2019, cité dans la section Méta-analyses du rapport p.50), en particuliers en termes de structure du modèle, d'hypothèses et de sources concernant l'identification, la mesure et la valorisation des utilités, ainsi qu'une discussion en termes de comparaisons des résultats notamment en projection d'AVC évités, et d'incrément d'utilité (les coûts pouvant être difficilement comparables).
24. Merci de discuter le nombre d'EIG, en particuliers les fibrillations atriales ou flutters dans l'essai CLOSE vs. le modèle (onglet « AEs »).
- Explication de la question : dans le rapport p.46 le nombre de fibrillations atriales ou flutter dans le bras fermeture FOP (Groupe 1 et 2) est égale à 11 vs. 7 dans le modèle (cellule G36 onglet « Aes »).
-

Résultats et Analyses de sensibilité

Analyse en scénario :

25. Il est attendu un scénario modifiant l'hypothèse d'un risque annuel de survenue d'AVC récurrent constant au cours du temps pendant 10 ans.
26. Il est attendu un scénario en utilisant le score mRS (modified Rankin Score) de l'essai RESPECT pour définir la répartition entre AVC mineur et invalidant.
27. Il est attendu un scénario incluant uniquement les patients non à haut risque de l'essai RESPECT.
28. Sauf justification contraire, il est attendu une analyse supplémentaire en scénario reprenant les données de l'essai clinique CLOSE (patients à haut risques) en séparant les comparateurs anticoagulants et antiagrégants plaquettaires.

Probabilistes :

- 29. Il est attendu que les intervalles de confiances retrouvés dans l'essai RESPECT pour l'efficacité relative d'Amplatzer soient pris en compte dans l'exploration de l'incertitude et en particuliers que cela soit reflété dans les analyses de sensibilité probabilistes ?**
- Explication de la question : L'intervalle de confiance à 95% du critère principal d'efficacité d'Amplatzer vs. Traitement médical est large dans les résultats de l'essai RESPECT 2017 utilisés dans la modélisation ; c.à.d. HR = 0,55 [0,30 ; 1,00], p = 0,046. Il n'est pas clair comment ces valeurs et cette incertitude sont prises en compte dans le modèle en analyses de sensibilité.

Analyse d'impact budgétaire

Contexte général

30. Il attendu que l'ensemble des modifications demandées et prises en compte dans l'analyse de l'efficience s'appliquant à l'analyse d'impact budgétaire soient également considérées comme une demande de modification pour cette analyse (ex. taux d'échec des DM, thérapie médicamenteuse associée à l'Amplatzer, intégration d'autres comparateurs si utilisés en pratique réelle même hors indication, etc.).

Analyse de sensibilité

31. Des analyses en scénario sont attendues permettant de refléter les parts de marché utilisées en pratique courante en France dans l'indication.
Explication de la question : Dans les analyses proposées par les auteurs, la répartition des traitements est issue de l'essai RESPECT et d'avis d'experts.

Bibliographie

- Assurance Maladie, "Tarif des actes CCAM 2019." <https://www.ameli.fr/accueil-de-la-ccam/index.php>.
- Begrache J., L. Marty, and A. Dessimond, "Etude réalisée pour le compte de la Fédération nationale des transporteurs sanitaires (sur la période 2008-2014)." 08-Sep-2016.
- Chevreur K., I. Durand-Zaleski, A. Gouépo, E. Fery-Lemonnier, M. Hommel, and F. Woimant, "Cost of stroke in France," *Eur. J. Neurol.*, vol. 20, no. 7, pp. 1094–1100, Jul. 2013.
- Colinot N., "Arrêts de travail pour maladie : exemples de travaux à partir des données du Sniiram." CNAMTS.
- Detournay B., "Coût direct des AVK en France," *Arch. Cardiovasc. Dis. Suppl.*, vol. 8, no. 2, pp. 174–179, 2016.
- Dupuis C., "Septic shock in France from 2009 to 2014: incidence, outcome, and associated costs of care." 2017.
- DREES, "Les bénéficiaires d'une pension d'invalidité," 2014. [Online]. Available: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/15.pdf>. [Accessed: 17-Jul-2019].
- Hagen, G. A. Huitfeldt, and P. O. Vandvik, "Patent foramen ovale closure, antiplatelet therapy or anticoagulation therapy alone for management of cryptogenic stroke," Norwegian Institute of Public Health, Health technology assessment, Mar. 2019.
- HAS, Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS, Saint-Denis la Plaine 2011: HAS, Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf
- HAS. Recommandation de bonne pratique émise par la HAS relative à la prévention vasculaire après un infarctus cérébral ou un accident ischémique transitoire. (2018).
- HAS. Guide méthodologique : Choix méthodologiques pour l'analyse de l'impact budgétaire à la HAS. (2016).
- INSEE, "Données détaillées des statistiques d'état civil sur les décès en 2017." [Online]. Available: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/3596210?sommaire=3596218>. [Accessed: 11-Mar-2019].
- InVS & Lecoffre, C. Bulletin épidémiologique hebdomadaire -L'accident vasculaire cérébral en France : patients hospitalisés pour AVC en 2014 et évolutions 2008-2014. (2016).
- Juliard, J.-M. & Département de cardiologie, Hôpital Bichat, Paris, France. Foramen ovale perméable : quand intervenir ? Disponible : <https://www.rev-mal-respir.com/rmr/module/displayarticle/article/146702/impression/vue3>.
- Lee P. H. et al., "Cryptogenic Stroke and High-Risk Patent Foramen Ovale: The DEFENSE-PFO Trial," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 71, no. 20, pp. 2335–2342, May 2018.
- Lin, K. Fu, C. Wu, and C. Hsieh, "Assessing the Stroke-Specific Quality of Life for Outcome Measurement in Stroke Rehabilitation: Minimal Detectable Change and Clinically Important Difference," *Health Qual. Life Outcomes*, vol. 9, no. 1, p. 5, 2011.
- Li L. et al., "Incidence, outcome, risk factors, and long-term prognosis of cryptogenic transient ischaemic attack and ischaemic stroke: a population-based study," *Lancet Neurol.*, vol. 14, no. 9, pp. 903–913, Sep. 2015.
- Luengo-Fernandez R. et al., "Quality of life after TIA and stroke: Ten-year results of the Oxford Vascular Study," *Neurology*, vol. 81, no. 18, pp. 1588–1595, Oct. 2013.
- Mas J.-L., L. Derex, and B. Guillon, "Infarctus Cérébral et Foramen Ovale Perméable - Préconisations de la Société Française Neuro-Vasculaire et de la Société Française de Cardiologie," 2018
- Mas J.-L. et al., "Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulation vs. Antiplatelets after Stroke," *N. Engl. J. Med.*, vol. 377, no. 11, pp. 1011–1021, 14 2017.
- Saver J. L. et al., "Long-Term Outcomes of Patent Foramen Ovale Closure or Medical Therapy after Stroke," *N. Engl. J. Med.*, vol. 377, no. 11, pp. 1022–1032, 14 2017.
- Société Française Neuro-Vasculaire, "Préconisations de la Société Française Neuro-Vasculaire et de la Société Française de Cardiologie : infarctus cerebral et foramen ovale permeable." 12-2018.

- Sunder S. et al., “Clinical and economic outcomes of infective endocarditis,” *Infect. Dis. Lond. Engl.*, vol. 47, no. 2, pp. 80–87, Feb. 2015.
- Tirschwell D. L. et al., “Cost-effectiveness of percutaneous patent foramen ovale closure as secondary stroke prevention,” *J. Med. Econ.*, vol. 21, no. 7, pp. 656–665, Jul. 2018.
- Willits D. I. et al., “Newcastle and York External Assessment Centre (NY EAC),” p. 87.
- Wintzer-Wehekind J. et al., “Long-Term Follow-Up After Closure of Patent Foramen Ovale in Patients With Cryptogenic Embolism,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 73, no. 3, pp. 278–287, Jan. 2019.
- York Health Economics Consortium. Systematic Literature Review. 2014



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

ISBN N° 978-2-11-155611-9