

Commission Évaluation Économique et Santé Publique

9 mars 2021

TRANSCRIPTION DES DÉBATS

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire.

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du code de la sécurité sociale.

Audition ECO-EFFI 401 : SAPIEN 3 MODELE 9600 TFX (Edwards LifeSciences)

Un Chef de Projet, pour la HAS. - Du coup nous allons avoir énormément de temps, mais avant l'audition nous voulions simplement vous redonner les éléments principaux de ce dossier pour que vous puissiez comprendre tous les enjeux et les éléments que vont apporter les industriels. C'était surtout pour donner des éléments de compréhension, de rappel et de mémoire. Ce n'est pas très ancien, ce dossier a été présenté en CEESP le 9 février dernier. C'est juste un petit point de mémoire.

Je ne sais pas si vous avez tous la présentation. Nous sommes sur le dispositif SAPIEN 3 dans le traitement de la sténose aortique sévère symptomatique chez les patients à faible risque chirurgical. Pour mémoire, l'industriel a déposé une demande d'extension d'indication de son dispositif chez les patients à faible risque chirurgical. L'indication est la suivante. Il s'agit de la sténose aortique sévère symptomatique à faible risque chirurgical évalué par une équipe multidisciplinaire pour des patients d'un âge supérieur à 65 ans présentant un orifice tricuspide et sans indication chirurgicale valvulaire mitrale ou coronaire associée.

Les revendications de l'industriel sont également rappelées sur cette diapositive. L'industriel revendiquait une ASA de niveau II auprès de la CNEDiMTS et a obtenu une ASA de niveau III, attribuée en février 2021.

Le prix revendiqué pour ce dispositif est de 17 175 euros TTC. En termes d'impact attendu, l'industriel revendique un impact sur les conditions de prise en charge des malades et l'organisation des soins. La population cible a été estimée à 6 800 patients pour l'année 2021.

Au prix revendiqué, le chiffre d'affaires prévisionnel de SAPIEN 3 pour l'ensemble de ses indications a été estimé par l'industriel à un peu plus de [REDACTED] TTC sur la période correspondant à la deuxième année pleine suivant l'introduction de cette nouvelle indication. La part du chiffre d'affaires relative à l'indication étudiée dans ce dossier s'élève à plus de [REDACTED] d'euros TTC.

Le 9 février dernier, comme je vous le disais, la CEESP a voté l'avis qui portait sur ce dispositif SAPIEN 3. Pour mémoire, concernant la conformité méthodologique de l'analyse de l'efficacité, elle a accordé une réserve majeure portant d'une part sur la source des données de qualité de vie qui ont été utilisées dans l'analyse de référence, et d'autre part sur la robustesse de la méthode qui a été proposée pour estimer les scores d'utilité des deux états considérés dans le modèle, « fibrillation atriale » et « accident vasculaire cérébral invalidant ».

Elle a par ailleurs accordé cinq réserves importantes et deux réserves mineures. Au cours de la phase contradictoire, parmi les autres observations, la demande principale de l'industriel est la

levée de la réserve majeure mentionnée et son déclassement en réserve importante. Il a également demandé la suppression des éléments d'analyse critique qui portent sur les événements intercurrents. Cette demande de suppression a pour conséquence le déclassement de deux réserves importantes en réserves mineures, l'une qui avait été formulée dans le cadre de la modélisation et l'autre sur la mesure et la valorisation des coûts.

Concernant la conformité méthodologique de l'analyse d'impact budgétaire, cinq réserves importantes et deux réserves mineures ont été votées lors de l'avis de la CEESP. L'industriel demande un déclassement de quatre des réserves importantes en réserves mineures. Ce sont notamment les réserves qui portent sur la population cible, les scénarios comparés, les coûts et l'analyse de l'incertitude.

Comme l'industriel va principalement argumenter la demande de levée de réserve majeure portant sur l'utilité, je vais peut-être laisser le chef de projet revenir sur les éléments qui nous ont conduits à formuler cette réserve majeure. Je te laisse la parole.

Un Chef de Projet, pour la HAS. - Merci. Effectivement, je fais un deuxième rappel sur les aspects qui ont conduit à proposer et à voter une réserve majeure concernant la mesure et la valorisation des utilités. Dans un premier temps, je vous rappelle les aspects et dans un second temps je rappellerai le texte de la réserve tel qu'il a été formulé dans l'avis actuel.

La réserve porte sur deux éléments, deux aspects qui sont liés et qui ne sont pas séparés, à savoir les choix non appropriés des données de qualité de vie, concernant notamment l'état principal du modèle, « vivant et bien portant », et l'estimation non cohérente des utilités associées aux états « fibrillation atriale » et « AVC invalidant ».

Ces deux grands aspects sont liés. Pourquoi ? Parce que dans un premier temps, il y a un choix non approprié des données de qualité de vie, en termes de conformité par rapport à nos recommandations. Les données utilisées ne portent pas sur le 5L ni sur un mapping du 5 L, compte tenu de la soumission de l'industriel avant l'adoption de la nouvelle version du guide de la HAS d'évaluation économique. Surtout, elles sont issues d'une publication non spécifique à SAPIEN 3, qui ne porte pas sur des patients atteints d'une sténose aortique. L'industriel va sûrement parler de l'étude de Szende et collaborateurs de 2014. Notre objectif n'est pas de critiquer cette étude, mais elle ne porte pas sur des patients malades dont l'âge correspond à l'indication.

Nous avons donc deux éléments concernant les choix, un élément strictement méthodologique et un second élément, qui est aussi méthodologique mais qui est aussi de bon sens et de robustesse économique. Les données utilisées ne portent pas sur les patients atteints de sténose aortique mais sur la population française générale.

En plus, il y a l'estimation non cohérente des utilités associées aux autres états du modèle, déjà puisque ces scores combinent des utilités et des décréments calculés à partir de classes d'âge différentes, notamment pour la fibrillation atriale. Vous allez voir cela dans la présentation de l'industriel, avec un âge de 55 à 65 ans, et qui porte donc sur des patients jeunes et pas sur l'âge de l'indication.

Par ailleurs, avant pondération, ce sont des populations différentes. Les populations de ces décréments ne sont pas transposables à la population de l'indication parce qu'à part l'âge, qui n'est pas tout à fait concordant, nous n'avons aucune caractéristique clinique qui prouve la transposabilité de ces populations qui ont permis d'extraire les valeurs d'utilité. À cela s'ajoutent les pondérations anglaises, mais ce n'est pas le plus important. Le plus important, dans ce second aspect, est l'absence de caractéristiques démographiques et cliniques des populations des décréments, donc il y a un problème de transposabilité de ces populations.

Avec ce faisceau de limites méthodologiques interdépendantes, nous avons abouti à la formulation de la réserve majeure dans l'analyse critique de la CEESP, qui porte d'une part sur la source des données et d'autre part sur la robustesse. Tous ces aspects que je viens d'expliquer ont été reformulés de la manière suivante.

« Premièrement, les données de qualité de vie utilisées dans l'analyse de référence ne sont pas conformes aux recommandations de la HAS. »

L'industriel disposait des données du questionnaire 5 L. Il aurait pu les utiliser directement et les transformer en 3L via un mapping, puisqu'au moment de la soumission du dossier par l'industriel, l'utilisation du 3L était recommandée par la HAS.

« De plus, ces données sont issues d'une publication non spécifique au dispositif SAPIEN 3, et qui ne correspond pas à des patients atteints d'une sténose aortique. »

Il y a ensuite l'autre élément sur l'estimation des utilités associées aux états de santé « fibrillation atriale » et « AVC invalidant », qui n'est pas cohérente puisqu'elle combine des utilités et des décréments selon des classes d'âge de populations non comparables entre elles et de matrices de pondération différentes.

Tout cela a abouti à l'invalidation de la robustesse de l'estimation du QALY dans l'évaluation de l'industriel.

Je ne sais pas si vous voulez que nous vous donnions des éléments complémentaires. Comment procédons-nous ? Il est 9 heures 55. Donnons-nous nos arguments ? Tout à l'heure, vous aurez les arguments de l'industriel et nous en discuterons ensuite, c'est comme vous voulez.

Un Chef de Projet, pour la HAS. - Il m'aurait semblé plus logique que nous écoutions d'abord l'industriel avant de revenir sur les éléments, parce qu'un certain nombre d'entre eux vont évidemment être présentés par l'industriel. Il aurait été plus logique que nous rebondissions sur ces éléments. Maintenant, nous avons beaucoup de temps devant nous.

M^{me} PARIS. - Je pense que nous avons quand même intérêt à l'utiliser, à moins de nous déconnecter et de revenir plus tard.

M^{me} FERRETTI, pour la HAS. - Ne pourrions-nous pas déjà avancer sur ce qui a été modifié dans le projet d'avis et qui ne fera pas l'objet d'un échange dans le cadre de l'audition, puisque ce sont seulement les questions des réserves qui vont être vraiment débattues ? Souhaitez-vous partager les modifications apportées ?

Un Chef de Projet, pour la HAS. - Nous pouvons éventuellement faire du linéaire sur l'avis avec les modifications. Très objectivement, il n'y a pas des tonnes de choses. Il faut quand même être assez objectif, nous avons plus de cent pages d'observations, ce qui nous a bien occupés, mais en dehors du fait de bien nous occuper, il n'y a pas vraiment de fondement scientifique ou de remise en cause des éléments d'analyse critique qui ont été formulés.

Je vais laisser notre chef de projet compléter, mais nous avons un certain nombre d'observations qui sont fondées sur des éléments qui nous ont été fournis en phase contradictoire et que nous n'avons pas du tout vus ni au moment du dépôt initial ni suite à l'échange technique. C'est assez simple.

Au-delà de cela, elles ne sont pas de nature à remettre en cause l'analyse critique. Nous n'avons pas de justification scientifique d'un certain nombre des propositions de reformulation ou de modification qui ont été faites. Nous en avons accepté quelques-unes qui sont relativement mineures, mais si vous souhaitez que nous vous les fassions défiler, il n'y a absolument aucun problème.

M^{me} PARIS. - Nous pourrions effectivement regarder les requalifications des réserves, celles que vous avez acceptées. Il y a une chose sur laquelle je m'interrogeais aussi, qui est l'un des premiers commentaires que vous avez refusés, qui est de mentionner l'analyse coût-efficacité dominante.

Un Chef de Projet, pour la HAS. - Nous pouvons faire défiler le document Word, mais il est un peu long.

M^{me} PARIS. - Ce n'est pas très facile à lire. Peut-être que nous pouvons juste résumer cette affaire. Je crois que c'est tout au début de leurs remarques. Je suis en train de défiler dans mon document. Cela doit être dans les informations générales. C'est dans les revendications de l'industriel, qui voulait que l'on ajoute cette histoire d'analyse coût-efficacité dominante, qui pour le coup n'est

pas touchée, et vous dites plutôt « non, elles n'ont pas à être mentionnées ici, elles sont présentées plus loin dans la conclusion ». C'est cela ? C'est juste une question d'emplacement.

Un Chef de Projet, pour la HAS. - Oui, c'était plus pour une question de format. Je vais laisser le chef de projet compléter, mais habituellement ce n'est pas à cet endroit que nous présentons ces éléments. Là, nous avons une analyse coût-utilité, et c'est plutôt sur ces aspects que nous donnons des éléments de conclusion. Comme nous l'avions fait ensemble lors de la dernière CEESP, nous avons essayé de mettre en valeur et en évidence les conclusions qui portaient sur les années de vie gagnées, puisque là il y avait des éléments importants à prendre en compte pour le CEPS. Sauf si la CEESP estime qu'il faut les faire ressortir, ici c'est plutôt une question de démarche habituelle.

M^{me} PARIS. - Non, c'est très bien. C'est juste que comme j'ai regardé le tableau sans retourner à l'avis, je pensais que nous étions plutôt dans les conclusions. Si nous le mettons bien en évidence dans les conclusions, cela me va très bien. Nous ne sommes pas obligés de le répéter à chaque page.

Un Chef de Projet, pour la HAS. - Je fais peut-être un complément par rapport aux observations de l'industriel. Je vais essayer de donner des éléments complémentaires à ceux évoqués par notre chef de projet. L'industriel va plus ou moins répéter les mêmes éléments que la dernière fois et essayer un peu de s'orienter vers une direction plutôt clinique. Pour nous, en ce qui concerne la documentation, il y a certains éléments qui n'ont pas été fournis lors de la soumission initiale et de l'échange technique.

Même si nous analysons ces éléments, par exemple sur les utilités, elles ne représenteront pas un contre-argument méthodologique. L'industriel va reconnaître, et il reconnaît les limites, comme vous l'avez peut-être constaté à la lecture des observations. Il reconnaît notre analyse et les limites identifiées dans notre analyse critique sur les utilités, donc il essaie de rebondir sur des éléments qui n'ont pas forcément été abordés, même par la CNEDiMTS, sur des échelles non spécifiques et sur des comparaisons statistiques qui n'ont rien à voir avec des utilités et des estimations. Nous le verrons dans sa présentation.

Même si nous analysons ces présentations statistiques, nous pouvons les critiquer puisqu'elles ne sont pas présentables d'un point de vue statistique, dans la mesure où elles présentent plusieurs biais. La preuve est que l'industriel lui-même n'a pas essayé dès le départ de différencier les scores d'utilité entre les groupes. Ça, c'est pour les utilités.

Pour la modélisation, l'industriel a essayé de se tourner vers la dimension clinique. Ce qui est important pour nous, ce sont les événements intercurrents, par rapport à nos guides, par rapport à nos procédures et par rapport à la cohérence de tout ce que nous avons fait. Nous regardons la

documentation des événements intercurrents en termes de sévérité, comme nous le faisons pour toutes les études.

L'industriel va essayer de jouer un peu sur les différences non significatives, alors que ce qui est important pour nous n'est pas forcément de jouer sur les différences statistiques significatives ou non qui ont été évaluées d'un point de vue clinique. Il va essayer d'aborder cet aspect. Or, cet aspect n'est pas très lié à la modélisation.

D'ailleurs, dans la modélisation nous ne proposons pas une réserve majeure. Tout ce que nous proposons, c'est l'incertitude liée à un choix, d'un point de vue économique et pas d'un point de vue clinique. Nous insistons pour qu'on ne puisse pas répéter les mêmes choses que la dernière fois, quand nous avons parlé de l'articulation. Ces éléments entraînent des réserves importantes qui ne sont pas majeures, et qui sont in fine acceptées, mais avec ce niveau de réserve.

Pour certaines réserves importantes sur les coûts et l'impact budgétaire, je laisse parler notre chef de projet pour donner cet élément complémentaire, où nous avons pris en compte certains de leurs éléments qui nous paraissent acceptables, et nous avons fait les modifications nécessaires dans la reformulation des réserves. Je laisse la parole à notre chef de projet à ce propos, si elle peut ajouter quelques éléments avant la fin de cette partie.

Un Chef de Projet, pour la HAS. - Tout à fait. Sur les coûts, il y avait une demande de requalification de deux réserves importantes en réserves mineures. Nous avons accepté de requalifier l'une d'elles, celle qui porte sur les séjours des patients à faible risque chirurgical, donc sur la valorisation des séjours de ces patients. Nous avons effectivement des coûts issus du PMSI sur la période 2017-2018.

Sur cette période, le risque chirurgical des patients qui sont pris en compte peut difficilement être déduit des séjours dont nous disposons, puisque jusque-là les TAVI étaient réservés essentiellement aux patients inopérables et à risque chirurgical élevé.

L'industriel a précisé que la sévérité de ces séjours était plus élevée que celle des patients à faible risque que nous considérons dans ce dossier, et donc que la valorisation de leurs coûts était probablement surestimée. Effectivement, nous sommes d'accord avec cet argument.

En revanche, nous souhaitons conserver une réserve mineure, puisque la répartition des séjours du bras chirurgical, donc des séjours chirurgicaux en fonction du risque chirurgical, n'est pas connue dans cette base. Nous n'avons pas la possibilité de les distinguer et de les différencier. Pour nous, il était donc difficile de déduire, des données du PMSI sur la période considérée, les coûts en lien avec les séjours des patients à faible risque chirurgical. Nous avons donc requalifié la réserve importante sur cet élément en réserve mineure.

En revanche, il y avait également une demande de requalification de la réserve importante sur le coût des événements intercurrents. Dans la même logique que ce que vient d'expliquer notre chef de projet, nous souhaitons conserver cette réserve importante puisque le défaut de documentation sur les événements intercurrents en fonction de leur sévérité crée une incertitude sur l'absence d'événements sévères et importants, qui n'ont pas été intégrés dans l'analyse de l'efficacité. Pour nous, cette réserve importante doit donc être maintenue. Voilà.

Je peux aussi revenir sur l'AIB, si vous voulez que je continue. Je continue sur ma lancée. Sur l'analyse d'impact budgétaire, nous avons formulé cinq réserves importantes. L'industriel souhaite que quatre d'entre elles soient requalifiées en réserves mineures.

Pour nous, la demande de requalification de trois d'entre elles n'est pas recevable, tout d'abord celle qui porte sur les scénarios comparés. L'analyse de référence ne prend pas en compte le dispositif COREVALVE ni même d'autres dispositifs potentiels éventuels. L'industriel admet que ce dispositif est susceptible d'arriver sur le marché au cours de l'horizon temporel de l'AIB. Des résultats cliniques qui portent sur COREVALVE chez les patients à faible risque chirurgical ont été publiés en mars 2019, donc ils existent, et ce dispositif fait par ailleurs l'objet d'une demande d'inscription dans le traitement de la sténose aortique sévère symptomatique en France chez les patients à faible risque chirurgical. Pour nous, il n'est donc pas recevable de requalifier cette réserve importante en réserve mineure.

Sur les coûts, de la même manière, aucune justification ni aucune argumentation ne permet de requalifier cette réserve importante en réserve mineure, donc nous ne sommes pas revenus sur cette réserve.

M^{me} FERRETTI, pour la HAS. - Je vous remercie d'avoir apporté des précisions. Je pense qu'à ce stade, cela nous a permis de clarifier. Après, ce que nous ferons au final nécessitera d'avoir entendu l'industriel et l'ensemble de son argumentaire. Je ne sais pas s'il y avait des points de précision, mais en ce qui concerne la requalification nous nous prononcerons.

Un Chef de Projet, pour la HAS. - Sauf que l'industriel ne va pas revenir sur ces éléments, Carine. Ce sont des éléments sur lesquels il n'est pas censé revenir au regard de sa présentation. C'est comme tu le souhaites. Nous pouvons nous arrêter. Il ne va pas revenir sur son analyse d'impact budgétaire ni sur sa requalification relative aux coûts, mais c'est comme tu le souhaites.

M^{me} FERRETTI, pour la HAS. - Je propose que nous discutons de ce qui a été exposé dans les nombreuses pages du dossier. Si au vu de la présentation qui nous a été transmise vous pensez que ce ne sera pas du tout discuté, nous pouvons avancer. Ensuite, sans aller au-delà d'un échange qui doit avoir lieu avec l'industriel, je pense que nous pourrions nous permettre de nous

accorder une pause-café avant de nous reconnecter à 10 heures 35 avec l'industriel sur l'autre fil. Je ne vous interromps pas plus longtemps.

Un Chef de Projet, pour la HAS. - Souhaitez-vous que je continue ou que je m'arrête ?

Un Chef de Projet, pour la HAS. - Avez-vous des remarques par rapport aux observations ?

Un Chef de Projet, pour la HAS. - Très objectivement, je ne vois pas l'intérêt de reprendre les cent pages d'observations les unes après les autres. Concernant l'audition à laquelle l'industriel va se soumettre, je pense que vous avez les éléments essentiels. Sauf surprise de leur part s'ils abordent des questions qui ne figurent pas dans leur présentation, je pense que vous avez tous les éléments qui vous permettent la compréhension du dossier.

Un Chef de Projet, pour la HAS. - Je ne sais pas si les rapporteurs veulent dire un petit mot, Lionel ou Sophie.

M^{me} PARIS. - Du coup, je ne sais pas si nous vous avons interrompu dans ce que vous aviez l'intention de présenter avant l'audition sur des éléments qui a priori ne seront pas abordés durant l'audition, sans présenter les cent pages de commentaires, nous sommes d'accord. Aviez-vous encore des choses à présenter ?

Un Chef de Projet, pour la HAS. - Très objectivement, sur les éléments que nous souhaitons vous présenter avant l'audition, nous avons terminé à 10 heures, donc il n'y a pas de problème. C'était les éléments essentiels pour nous. Après, le reste, c'était plus si vous souhaitiez revenir sur certains points qui vous paraîtraient nécessaires au fil de la discussion. Une fois encore, je pense que pour l'audition, sauf si évidemment vous avez des questions de votre côté, et nous sommes bien sûr à votre disposition, nous n'avons pas forcément besoin de vous donner plus d'éléments à ce stade.

M^{me} PARIS. - D'accord. Je ne sais pas s'il y a une main levée. Jacques ?

M. ORVAIN. - C'est pour bien comprendre le dossier. Si j'ai bien compris, je ne sais pas s'il est énorme, mais en termes d'efficacité il y avait un petit avantage du nouveau dispositif en survie globale. Pour que nous n'ayons pas les mêmes résultats sur les utilités, il faudrait donc qu'il y ait des désutilités qui soient associées au nouveau dispositif. Ce que j'aimerais comprendre de façon un peu plus concrète, c'est quelles seraient ces désutilités.

Un Chef de Projet, pour la HAS. - Je n'ai pas bien compris la question. Pouvez-vous la répéter ?

M. ORVAIN. - Dans l'utilité, il y a forcément une partie liée au gain de l'espérance de vie.

Un Chef de Projet, pour la HAS. - Tout à fait.

M. ORVAIN.- Si nous voulions avoir un résultat qui soit inversé, en termes d'utilités, par rapport à l'efficacité, il faudrait que le dispositif présente des désutilités dans son administration, qu'il y ait une perte de qualité de vie qui vienne détériorer le bilan global en termes d'utilité.

M^{me} PARIS. - Inverser, cela ne me paraît pas tellement possible.

M. ORVAIN.- Ou diminuer. J'aimerais comprendre concrètement. Par exemple, y a-t-il plus de fibrillations auriculaires ? Y a-t-il plus d'AVC ? Y en a-t-il moins ? Il y a un gain d'utilité net, c'est la diminution d'hospitalisations au tout début de la prise en charge. Je crois que le dispositif conduit à 24 heures d'hospitalisation, sinon ce sont des interventions beaucoup plus lourdes, donc nous voyons bien que là il y a un gain d'utilité clair du nouveau dispositif. Quelles seraient les désutilités associées au dispositif ?

Un Chef de Projet, pour la HAS. - Il serait peut-être intéressant de projeter la diapositive. Le raisonnement que vous avez est à trente jours. Nous sommes d'accord, à trente jours il y a effectivement une différence, notamment en termes de durée du séjour hospitalier et de retour à domicile sans doute plus rapide, plus précoce et facilité pour les patients qui ont eu un TAVI.

En revanche, à un an et à deux ans, nous voyons que ce n'est plus tout à fait la même chose. L'horizon temporel sur lequel nous raisonnons, comme vous le savez, est un horizon temporel de quinze ans. Nous sommes en évaluation médicoéconomique. Nous n'avons pas la même approche que la CNEDiMTS, par exemple, puisque nous sommes sur un horizon temporel différent et des paramètres différents. Je ne sais pas si tu peux revenir sur ces éléments et sur la diapositive.

Un Chef de Projet, pour la HAS. - Oui. En fait, il y a deux choses importantes. Il y a les états de santé qui sont valorisés par l'industriel dans le modèle et qui sont définis en termes d'utilités, dont deux qui sont la fibrillation atriale et les AVC.

Par ailleurs, il y a des utilités qui sont associées aux événements indésirables, qu'ils soient sévères ou graves. L'industriel ne les prend pas en compte. Il le dit. C'est déjà l'une des parties que nous critiquons. Pour répondre à cette question, l'industriel a pris en compte tout ce qui est généré comme perte de qualité de vie par rapport à ces deux événements dans son modèle, dans deux états.

M. ORVAIN.- Parce qu'il y a plus de fibrillations auriculaires avec le TAVI ?

Un Chef de Projet, pour la HAS. - Non, avec la chirurgie, et même plus d'AVC. L'industriel a pris cela en compte.

M. ORVAIN.- Y a-t-il des événements qui font que le TAVI aurait un bilan moins bon, en termes d'utilité ?

Un Chef de Projet, pour la HAS. - Exactement, Jacques. Quand on utilise l'argument de la CNEDiMTS, qui est un argument purement clinique, nous avons un critère composite à trente jours et à un an composé des hospitalisations, combinées simultanément aux décès et aux AVC. À très court terme, d'un point de vue clinique, je pense que c'est ce qui a amené la CNEDiMTS à donner une ASA III.

En revanche, dans notre analyse, comme nous l'avons dit la dernière fois, la robustesse des estimations en termes de préférences de patients est critiquable, parce que non seulement il y a les sources de données, mais les estimations ne sont pas robustes. Du coup, nous avons du mal à analyser la qualité de vie telle qu'il faut l'analyser dans l'analyse économique.

M. ORVAIN.- Que pourrait-il se passer à horizon de dix ans ? Il faut mettre des anticoagulants alors qu'il n'y en a pas besoin avec la chirurgie, par exemple ?

Un Chef de Projet, pour la HAS. - C'est l'incertitude. Nous étions impartiaux avec l'industriel. Nous avons dit « en termes de QALY, il y a beaucoup de choses qui remettent en question la robustesse de la méthodologie. En revanche, en termes d'années de vie gagnées, il y a certainement de l'incertitude mais cela n'invalide pas la dominance en termes d'années de vie gagnées à long terme ».

M. ORVAIN.- S'ils avaient fait du coût-efficacité, ils étaient gagnants. C'est un mauvais choix, quoi.

Un Chef de Projet, pour la HAS. - Oui, justement. C'est pour cette raison qu'au début ils ont proposé que nous ajoutions qu'en termes de coût-efficacité l'analyse était dominante, sauf que selon l'approche de la HAS et de notre évaluation médicoéconomique, nous utilisons l'analyse principale parce que le TAVI touche la qualité de vie en premier lieu et en second lieu l'autre critère d'efficacité que nous avons exprimé. Pour nous, la conclusion de la CEESP était très claire. Suite aux dernières discussions, elle ne remet pas en question les bénéfices en termes d'années de vie gagnées.

En revanche, en termes de qualité de vie, comme vous allez le voir tout à l'heure, c'est un peu anecdotique lorsqu'on voit les variations des comparaisons statistiques à trente jours, et vous allez voir une droite horizontale entre six mois et un an pour les critères de qualité de vie, qui ne sont bien sûr pas utilisés dans l'évaluation économique.

Du coup, ce qui bloque pour nous, c'est la pertinence et la robustesse de mesures que l'on peut proposer au décideur et au lecteur français s'il lit un rapport de la HAS et qu'il voit que ce n'est pas robuste. Nous avons donc mis l'accent là-dessus sans remettre en question ce que peut apporter ce dispositif.

L'horizon aurait pu être à trente jours. Je me souviens de la phrase de Jacques de la dernière fois. « On ne devrait même pas faire d'évaluation médicoéconomique ». C'est sûr, quand quelqu'un fait une intervention par rapport à un TAVI, à trente jours il est normal que les dégâts soient plus importants en termes de qualité de vie, sauf que nous extrapolons et que l'univers de l'évaluation économique est à un an, deux ans, trois ans, et ainsi de suite. Je ne sais pas si vous avez des éléments là-dessus, Jacques.

M. ORVAIN.- J'ai toujours du mal à voir quelles seraient les pertes à dix ans, en termes d'utilité.

Un Chef de Projet, pour la HAS. - Nous ne pouvons pas les connaître, parce que nous n'avons pas les données et nous ne pouvons même pas spéculer dessus.

M. ORVAIN.- Voilà, nous ne savons pas. D'un point de vue clinique, on se dit qu'au moins sur trente jours, la vie des patients doit être complètement transformée dans le bon sens, et cela coûte moins cher. Je ne vais pas reprendre les discussions de la dernière fois.

Un Chef de Projet, pour la HAS. - Je veux bien apporter juste un complément. Si on se fonde sur les résultats à deux ans pour les patients à bas risque de l'étude PARTNER 3, on se rend compte que des complications spécifiques à chacune des techniques ont été mises en évidence, que ce soit la chirurgie ou SAPIEN 3, notamment davantage de thromboses et de fuites paravalvulaires de grade supérieur à 2+ dans le groupe SAPIEN, et davantage de fibrillations auriculaires dans le groupe chirurgie. Il y a donc quand même des complications au-delà des trente jours dont il faudrait tenir compte et sur lesquelles nous n'avons pas d'élément.

Par ailleurs, la durabilité de la valve SAPIEN 3 reste inconnue, et c'est quand même un souci lorsqu'on s'adresse à des patients à faible risque chirurgical et à des patients jeunes.

M. ORVAIN.- J'entends parfaitement ces arguments, effectivement.

M^{me} PARIS. - D'accord. S'il n'y a pas d'autres observations, je propose que nous nous déconnectons. Carine, confirmes-tu que nous devons nous reconnecter pour l'audition à 10 heures 35 ?

M^{me} FERRETTI, pour la HAS. - Oui, c'est bien cela. Ce sera sur l'autre lien de réunion.

M^{me} PARIS. - À tout de suite.

(La séance est suspendue de 10 heures 25 à 10 heures 35.)

(Les représentants de l'industriel rejoignent la séance.)

M^{me} PARIS. - Bonjour, je suis Valérie Paris. Gérard, je ne savais pas que nous te recevions ce matin.

M. de POUVOURVILLE. - Salut, Valérie.

M^{me} PARIS. - Je vais attendre un signal pour commencer. Je vais essayer de compter les participants. Je pense que nous pouvons commencer, Carine.

M^{me} FERRETTI, pour la HAS. - Nous allons pouvoir commencer. Je ferai entrer les éventuels retardataires.

M^{me} PARIS. - Nous vous écoutons, si vous voulez brièvement vous présenter pour ceux que nous ne connaissons pas. Gérard, je pense que c'est inutile.

M. de POUVOURVILLE. - Merci. Aujourd'hui, avec les réseaux sociaux, je ne sais pas si ce que tu dis est positif ou négatif.

M^{me} PARIS. - Tu peux peut-être nous préciser quel rôle tu as joué dans ce dossier. Peut-être que tout le monde ne le sait pas.

M. de POUVOURVILLE. - Tu veux que je le fasse tout de suite ? Tout le monde est là ? La séance est ouverte ?

M^{me} PARIS. - C'est comme vous voulez. En tout cas, nous vous donnons la parole.

M. de POUVOURVILLE. - Je le préciserai tout à l'heure.

M. ROUSSEL. - En ce qui me concerne, je suis Christophe Roussel, en charge de l'accès au marché pour Edwards LifeSciences France.

M. CANDOLFI. - Je suis Pascal Candolfi, en charge de l'accès au marché pour l'Europe pour la division transcathéter aortique chez Edwards LifeSciences. Merci d'être là.

M. ROUSSEL. - Je vous propose que nous commençons immédiatement notre présentation.

Madame la Présidente, Mesdames et Messieurs les membres de la commission, Madame la Directrice, Mesdames et Messieurs les membres du service, nous avons souhaité être entendus par la CEESP dans le cadre de l'évaluation économique de SAPIEN 3. Il s'agit ici de l'extension d'indication aux patients souffrant d'une sténose aortique sévère symptomatique à faible risque chirurgical.

Cette technologie permettant de remplacer la valve aortique à cœur battant par voie percutanée, avec tout au plus une sédation consciente, a en effet bénéficié d'une ASA III renouvelée, en comparaison à la technique de référence, qui est un geste chirurgical à cœur ouvert avec circulation extracorporelle et bien entendu anesthésie générale.

Pascal Candolfi et moi-même serons accompagnés par Gérard de Pouvourville, à qui nous avons demandé une évaluation externe puisqu'il n'a pas participé à l'élaboration du modèle.

La commission a invalidé l'analyse de référence basée sur les années de vie gagnées ajustées par la qualité de vie au motif principal que les données d'utilité ne sont pas conformes au guide méthodologique. Ce faisant, conformément à sa doctrine, la CEESP invalide l'ensemble du dossier d'efficience.

Elle s'est toutefois prononcée sur la validité du modèle basé sur les années de vie gagnées brutes, montrant que SAPIEN 3 est dominant. SAPIEN 3 permettrait une économie de plus de 7 700 euros et un gain de quatre mois de vie sur un horizon de quinze ans, nonobstant plusieurs réserves importantes, dont l'absence de prise en compte de l'ensemble des événements indésirables importants.

Nous souhaitons aujourd'hui consacrer nos échanges à la réserve majeure afin d'argumenter en faveur de sa levée et d'apporter des éclaircissements concernant la prise en compte des événements indésirables graves et sévères, car nous pensons avoir mal compris les demandes des évaluateurs lors des échanges techniques. Il s'agira donc ici d'une synthèse complémentaire des données déjà fournies.

M. CANDOLFI. - Merci, Christophe. Nous aimerions vous présenter notre démarche à propos des données de qualité de vie, notamment pourquoi nous n'avons pas retenu les données de l'essai PARTNER 3. Les données d'utilité génériques de l'essai PARTNER 3 sont disponibles jusqu'à un an de suivi et comportent deux limites importantes.

Premièrement, la taille des effectifs par état de santé introduisait une variabilité importante dans l'estimation des utilités par état. Par exemple, parmi les six patients rapportés dans l'essai avec un AVC invalidant à un an de suivi, un dans le bras SAPIEN 3 et cinq dans le bras chirurgical, nous n'avions des données disponibles que pour un seul patient, du bras chirurgical.

Deuxièmement, les données converties en utilités françaises avec l'algorithme 5L sont discordantes avec les données de la population générale, qui étaient disponibles uniquement en 5 L. C'est pourquoi nous avons pris une approche différente qui nous semble plus robuste en nous basant sur les utilités de la population générale en 3L, en appliquant des désutilités spécifiques aux états de santé « AVC invalidant » et « fibrillation atriale », ou FA. Ces désutilités ont été estimées en considérant les sources d'information les plus adéquates et robustes qui étaient disponibles dans la littérature.

Notre démarche est contestée par la CEESP avec une réserve majeure. Nous reconnaissons que cette approche n'était pas adaptée et justifiait une réserve. Néanmoins, nous contestons le fait que nos démarches invalident notre modèle d'efficience. En effet, les autres résultats et analyses de sensibilité déterministes et probabilistes demandés par la CEESP nous conduisent à remettre en cause la conclusion que l'efficience de l'intervention n'est pas établie sur ce dossier.

Regardons. Dans l'analyse de référence, la CEESP a validé les résultats suivants : des coûts avec SAPIEN 3 réduits par rapport à la chirurgie, avec des économies de plus de 7 700 euros par patient sur un horizon de quinze ans, et 0,33 année — ou 4 mois — de vie gagnée. Ces résultats, qui ont été soumis comme il se doit à une analyse de sensibilité déterministe et probabiliste, dans 70 % des cas se situent dans le quadrant sud-est.

Parmi les 34 scénarios proposés, 4 prenaient en compte les données d'utilité issues de l'étude PARTNER 3. Le scénario 22 est intéressant puisqu'il ne fait varier que ce paramètre, ce qui permet de quantifier l'impact de la prise en compte des utilités de l'étude PARTNER 3 sur l'efficacité en QALY. Comme on peut le voir, les économies et les gains en AVG sont inchangés. Seuls les QALY sont impactés. Le différentiel reste positif, avec un bénéfice de 0,24 QALY.

La conclusion reste donc inchangée, puisque SAPIEN 3 demeure la stratégie dominante, quadrant sud-est.

Vous nous avez demandé, lors des échanges techniques, de produire un scénario qui neutralise les bénéfices observés sur la survie après la deuxième année. Ainsi, le scénario 24 considère un rapport de risque instantané égal à 1 au lieu de 0,75, et en même temps prend en compte les données d'utilité de l'étude PARTNER 3.

Dans ce scénario, il n'y a donc plus de modèle de Markov mais uniquement des taux observés de mortalité jusqu'à deux ans, puis des courbes de survie égales, ainsi que des données observées de qualité de vie jusqu'à un an de suivi qui restent ensuite inchangées tout au long de l'horizon temporel.

Ce scénario conservateur réduit les différentiels de gain en AVG et en QALY mais augmente le différentiel de coût. SAPIEN 3 reste dominant, avec des gains mineurs en AVG de 0,09 et des gains mineurs en QALY de 0,06.

Il est intéressant de noter que plusieurs analyses publiées ou présentées retrouvent des bénéfices similaires après un an de suivi :

- l'étude canadienne de Tam, avec 0,10,
- le HTA norvégien, NIPH, avec 0,05,
- ou encore l'étude récente des UK avec 0,068.

Ces différentes analyses en scénario sont toutes cohérentes. SAPIEN 3 est la stratégie dominante qui apporte des bénéfices en termes de coûts, de gain en années de vie gagnées et en QALY.

Regardons maintenant les données de la qualité de vie de l'essai PARTNER 3, et pour commencer celles basées sur une échelle spécifique à la pathologie, le KCCQ. Nous voyons bien les avantages

du TAVI à court terme, à trente jours, par rapport à la chirurgie. Ce différentiel s'estompe à six mois et un an. Il demeure toutefois un léger gain, qui est d'ailleurs statistiquement significatif.

Si nous nous basons maintenant sur des échelles génériques, SF-36 ou EQ-5D, nous observons les mêmes tendances, à savoir un gain net à court terme, à trente jours, et des valeurs qui se rejoignent à partir du suivi à six mois.

Lors des échanges techniques, vous avez fait référence à l'étude PARTNER 2 S3i pour les patients à risque intermédiaire avec SAPIEN 3. Là aussi, nous observons exactement les mêmes tendances et bénéfices. Ces données sont convergentes avec l'ensemble de la littérature du TAVI.

La qualité de vie n'a jamais été remise en question, ce qui n'est finalement pas surprenant pour une technologie de traitement :

- qui évite une thoracotomie et une CEC,
- qui permet une sédation consciente pour la majorité des patients, donc pas besoin d'anesthésie générale,
- qui réduit de façon importante les durées de séjours, que ce soit en réanimation, soins intensifs ou en durée hospitalière totale,
- et qui permet un retour direct à domicile quasiment systématique sans passage en SSR.

Ces données sont dans le dossier d'efficience.

Ces résultats ont d'ailleurs été confirmés par le dernier avis de la CNEDiMTS pour le renouvellement des indications. Je cite, en page 22, « ces résultats cliniques s'accompagnent d'une amélioration plus rapide de la qualité de vie des patients et de leur statut fonctionnel tout en ayant une durée de séjour réduite et un retour à domicile quasiment systématique », et en page 25, « l'implantation par voie transfémorale d'une valve Edwards SAPIEN 3 s'accompagne d'une amélioration de la qualité de vie plus rapide et présente l'intérêt d'être une technique mini-invasive ». Ce faisceau de preuves conforte la démonstration que la technologie TAVI améliore la qualité de vie des patients. Christophe, je te repasse la parole.

M. ROUSSEL. - Au total, nous comprenons que nos choix concernant les utilités en analyse de référence ne sont pas conformes aux recommandations et que cela puisse avoir un impact sur les résultats. Toutefois, en prenant une hypothèse conservatrice d'absence de gain de qualité de vie, l'analyse de référence reviendrait à ne considérer que les années de vie gagnées, analyse qui a été qualifiée d'acceptable par la CEESP et qui conclut à la dominance de SAPIEN 3.

Or, comme nous l'avons vu, cette technologie percutanée TAVI a démontré un gain en qualité de vie par rapport à la chirurgie à cœur ouvert réalisée, je vous le rappelle, sous anesthésie générale.

Nous pensons donc que si nos choix concernant les utilités en analyse de référence, non conformes aux recommandations il est vrai, peuvent avoir un impact sur les résultats, ils n'invalident pas pour autant le fait que par rapport à la chirurgie, TAVI est moins invasif et procure des bénéfices, en termes de qualité de vie, qui sont par ailleurs confirmés par toutes les études cliniques réalisées sur cette technologie.

En invalidant l'analyse coût-utilité par une réserve majeure tout en reconnaissant que l'analyse coût-efficacité est acceptable, la commission ne permet pas au CEPS d'utiliser cette information dans sa prise de décision. En qualifiant cette réserve d'importante, la commission permettrait au décideur de considérer le résultat économique de SAPIEN 3 tout en le mettant en garde sur l'existence d'une incertitude.

Pascal, peux-tu à présent nous apporter un éclairage complémentaire sur la prise en compte des événements indésirables ?

M. CANDOLFI. - Bien entendu. Voici tout d'abord les événements indésirables imputables à l'intervention, tels que présentés dans la publication de PARTNER 3 dans le New England. Nous avons suivi une règle de sélection des EIG, considérant uniquement ceux qui sont différenciants et/ou qui peuvent avoir un impact sur la mortalité et la qualité de vie sur le long terme. Ces hypothèses ont été validées par le comité scientifique.

En encadré noir, vous trouverez les EIG pris en considération comme états de santé ou événements intercurrents. Sur cette première partie de tableau, nous avons la mortalité, les AVC invalidants et les réhospitalisations.

En encadré gris, vous avez les EIG qui n'ont pas été pris comme états de santé ou événements intercurrents, car de fréquence faible et non statistiquement différents, à savoir les complications vasculaires majeures et infarctus du myocarde.

En vert, vous trouverez les saignements majeurs, qui n'ont pas été pris en considération et qui sont en faveur de SAPIEN 3.

Dans la deuxième partie du tableau, en suivant la même règle, nous avons pris les EIG suivants comme états de santé ou événements intercurrents : la FA, les implantations de pacemakers et la réintervention sur la valve aortique.

Les EIG qui n'ont pas été pris en considération, d'incidence faible inférieure ou égale à 1 % et sans différence significative, sont les suivants : dialyse, obstruction coronaire demandant une intervention, liaisons myocardiques et thromboses de la valve.

Nous avons un seul EIG en faveur de la chirurgie qui n'a pas été directement pris en compte, le bloc de branche gauche. Cette complication a été prise en compte indirectement à travers les coûts dans les cas où elle a nécessité l'implantation d'un pacemaker.

Enfin, nous aimerions rappeler qu'en plus des états de santé, l'ensemble de ces complications étaient considérées dans les coûts des séjours initiaux. Les coûts des IDM ont été considérés jusqu'à un an de suivi, et ceux relatifs aux pacemakers tout au long de l'horizon temporel.

Enfin, pour éclairer la commission à l'aide de toute l'information disponible, voici un tableau qui synthétise l'ensemble des EI, répartis en deux catégories, issus du rapport clinique déjà fourni. Premièrement, nous avons les EI sans rapport avec l'intervention, qui sont faibles et bien équilibrés entre les deux stratégies. Deuxièmement, nous avons l'ensemble des EIG et EIS potentiellement imputables à l'intervention. Sans faire d'inférence statistique, nous pouvons constater que les taux sont systématiquement inférieurs dans le bras SAPIEN 3.

En conclusion, sur les EIG et EIS provenant de l'essai clinique, en dehors de la FA et des AVC invalidants, l'impact sur la qualité de vie n'a pas été pris en compte, certes, mais ceci conduit à une approche conservatrice en termes de différentiel de QALY car les EI sont systématiquement moins fréquents avec SAPIEN 3.

En revanche, le coût était documenté à partir des données PMSI. Sur les données de sécurité issues du rapport clinique, qui je le rappelle proviennent d'une obligation réglementaire de signalement de tous les événements observés, qu'ils soient attribuables ou non à la maladie ou au traitement et sur lesquels on ne peut pas s'autoriser une inférence statistique post hoc, soit ils ne sont pas imputables à la maladie et au traitement et ils présentent une fréquence semblable et faible dans les deux bras, soit ils pourraient être imputables à la maladie et au traitement et dans ce cas, ils ont une fréquence systématiquement moins élevée avec SAPIEN 3.

M. ROUSSEL. - Finalement, en cohérence avec ce que nous venons de vous exposer, nous vous proposons de modifier la conclusion de l'avis en qualifiant l'analyse coût-utilité d'acceptable et en reprenant les réserves importantes qui l'entourent. Par ailleurs, nous proposons de reconsidérer également la non-prise en compte des événements indésirables, comme Pascal vient de nous le démontrer. Nous aimerions maintenant donner la parole à Gérard de Pouvourville pour une synthèse avant de vous donner la parole.

M. de POUVOURVILLE. - Bonjour. Madame la Présidente, Madame la Vice-Présidente, Mesdames et Messieurs de la commission, mon propos va être très bref et va juste insister sur un point qui a été évoqué dans la présentation de Pascal Candolfi et de Christophe Roussel.

Il est incontestable que la méthodologie utilisée par Edwards pour estimer le différentiel de qualité de vie en termes de QALY n'est pas conforme aux recommandations de la commission, et il est évidemment légitime que la commission ait posé une réserve sur ce point. D'ailleurs, Edwards a reconnu, dans la présentation qui vient d'être faite, ce constat de l'inadéquation de leur méthode et des données utilisées.

Par ailleurs, vous savez mieux que moi qu'une réserve majeure invalide l'ensemble du dossier et toutes les informations qu'il apporte au décideur. Or, dans votre projet d'avis, vous avez aussi conclu que les résultats en termes d'années de vie gagnées et d'économies réalisées étaient acceptables même s'ils sont eux aussi sujets à incertitude et donnent lieu à une réserve importante.

Mon point est le suivant. Exprimer une réserve majeure sur la qualité de vie revient à invalider l'ensemble du dossier, donc l'ensemble des informations fournies par Edwards LifeSciences sur l'efficacité du dossier, et donc pour le CEPS à ne considérer aucun de ces éléments, ou dans le meilleur des cas à considérer que l'impact de la technique sur la qualité de vie n'est pas démontré sur cette population, et que donc les autres résultats ne doivent pas être retenus.

Or, comme cela ressort du dossier qui a été présenté par Christophe Roussel et Pascal Candolfi, ce sont des données présentes dans le dossier d'efficacité initiale. Ce ne sont pas des données complémentaires. Les scénarios présentés en réponse aux questions techniques conduisent à conclure qu'au pire pour TAVI, dans cette population, SAPIEN 3 est équivalent à la chirurgie en termes de survie mais génère des économies pour la collectivité et l'Assurance maladie.

Dans son dernier rapport de mandature, je me permets de vous citer, la CEESP a rappelé que dans le contexte actuel, sa mission était la suivante. « La particularité de l'organisation française est de n'avoir positionné l'évaluation de l'efficacité des produits de santé qu'exclusivement dans l'aide à la négociation des prix entre le CEPS et l'industriel. »

Dans le cas d'espèce, cela ne justifie-t-il pas que l'ensemble des bénéfices comparatifs de TAVI, comparés à ceux de la chirurgie dans cette indication, y compris le faisceau de preuves publiées sur l'impact de la technique sur la qualité de vie des patients, soient pris en compte et soient fournis au comité économique des produits de santé pour préparer sa discussion de prix avec la société Edwards ?

De mon point de vue, et c'est pour cela que j'ai accepté de participer à cette plaidoirie, au vu des arguments d'Edwards sur le faisceau de preuves existant sur l'impact positif de cette technique sur la qualité de vie et des clarifications apportées en matière d'événements indésirables tout en gardant bien entendu les arguments critiques de l'évaluation des gains en QALY du projet d'avis, transformer cette réserve majeure sur la qualité de vie en réserve importante ne permettrait-il

pas d'apporter au décideur, le CEPS, plus d'informations utiles que d'invalider l'ensemble du dossier ?

J'introduis évidemment dans cette discussion la notion que connaissent bien les évaluateurs en santé, à savoir la distinction entre l'assessment et l'appraisal. Votre assessment a invalidé la donnée de qualité de vie. Pour autant, l'appraisal conduirait à dire qu'au vu de l'ensemble des éléments empiriques apportés dans ce dossier, au pire il n'y a pas d'impact sur la qualité de vie et sur la survie et une dominance en matière de coûts de TAVI, et au mieux, ou plutôt sur la base des informations publiées, à la fois un impact sur la qualité de vie, un impact sur la survie et un impact en termes d'économies, même si les gains en survie et en qualité de vie peuvent être considérés comme très faibles.

Je vous remercie de m'avoir écouté.

M. ROUSSEL. - Merci, Gérard. Nous avons terminé notre présentation. Nous vous remercions de nous avoir écoutés. Nous sommes maintenant à l'écoute de vos questions.

M^{me} PARIS. - Merci beaucoup pour cette présentation très claire. Des membres de la CEESP ou les chefs de projet souhaitent-ils poser des questions ?

Je peux peut-être commencer par faire une remarque. D'ailleurs, ce que tu disais à la fin m'a posé une question, Gérard. J'essayais de revenir à l'accord-cadre DM. Il y a une chose que je devrais sans doute savoir mais que je ne sais pas encore, c'est-à-dire si les résultats de l'évaluation médicoéconomique ont un impact aussi déterminant, dans l'accord-cadre DM en cours, que dans l'accord-cadre médicament actuel. C'est en relation partielle avec le dossier que nous étudions.

Vous le verrez quand les débats de la CEESP seront retranscrits, nous avons en ce moment des réflexions sur l'importance que l'on apporte à la réserve majeure. Pour nous, deux questions se posent. La première est que nous nous devons d'être cohérents, en tout cas sur une période donnée, sur le traitement de l'ensemble des dossiers pour ne pas avantager ou désavantager les industriels qui présentent des dossiers. À ce titre, nous en avons discuté, la réserve majeure s'imposait. De toute façon, nous sommes là pour en discuter.

Néanmoins, il est vrai que nous avons eu une longue discussion à propos de ce dossier et à propos d'autres dossiers sur la portée de cette réserve majeure. Il est clair que la réserve qui porte sur cette question de l'utilité n'invalide pas d'autres éléments dossier qui sont importants et qui sont utiles pour le décideur, et que je pense le CEPS appréciera d'avoir à sa disposition.

Le message que nous aimerions porter est qu'une réserve majeure sur un aspect du dossier ne disqualifie pas l'ensemble du dossier. C'est un message général que nous aimerions essayer de porter. Évidemment, tout dépend des éléments sur lesquels porte la réserve majeure, mais en

l'occurrence c'est vrai que cela n'invalide pas l'analyse coût-efficacité et le fait que cette analyse est utile, ainsi que certains aspects de l'analyse budgétaire.

Voilà ce que je voulais dire en introduction. Je ne sais pas s'il y a d'autres questions. Christophe, souhaitez-vous répondre ?

M. ROUSSEL. - Oui, Madame la Présidente. Je fais partie des personnes de la délégation, au sein du SNITEM, qui est chargé de la négociation avec le CEPS de l'accord-cadre.

Je peux vous dire qu'effectivement, l'accord-cadre qui est en cours de discussion — et je ne parle pas du précédent, qui date de 2011 et qui n'a pas été revu depuis malgré les lettres d'orientations ministérielles successives — l'accord qui est en cours fait la part belle à l'importance de la mobilisation de l'évaluation économique pour le dispositif médical en miroir de ce qui vient d'être publié pour le médicament.

M^{me} PARIS. - D'accord, mais jusqu'à présent, dans le droit qui s'applique actuellement, nous n'avons pas un circuit ou un format de négociation différent en fonction du fait qu'il existe une réserve majeure ou non ?

M. ROUSSEL. - Pour avoir fait plusieurs négociations, puisque c'est le cœur de mon métier, je peux vous dire qu'il est de coutume que dans le cas d'une réserve majeure, si celle-ci n'invalide pas le dossier par une règle explicite définie qu'il serait d'ailleurs bon de clarifier, en tout cas le CEPS se saisit en général de cet aspect pour ne pas tenir compte des résultats.

Je les comprends, parce qu'ils disent « ce n'est pas notre rôle d'aller au-delà des mots et d'interpréter, donc nous prenons la conclusion et nous utilisons l'avis ». Bien sûr, nous connaissons tous Catherine Rumeau-Pichon et son passé. Je ne doute pas un seul instant qu'elle saura lire l'avis avec attention, mais elle est aussi dans son rôle au CEPS. Si j'avais l'habitude de traiter avec Monsieur Tanti, j'ai maintenant l'habitude de discuter avec elle, et une fois qu'elle a revêtu l'habit du CEPS elle doit bien changer et adopter la doctrine du CEPS, si vous voulez.

C'est tout l'objet de notre discussion. Vous l'aurez compris, nous ne remettons pas en question le fait qu'il y a des réserves. Nous avons cherché à comprendre, en revenant à la définition même de la réserve majeure. Dans tous les cas, que la réserve soit mineure, importante ou majeure, il y a une non-conformité. Nous la reconnaissons parfaitement.

Nous avons fait en pensant bien faire, mais manifestement ce n'est pas réussi de ce côté-là. En revanche, que cela invalide la conclusion de tout ou partie du dossier — et ici ce serait la partie coût-utilité — c'est là que nous ne sommes pas d'accord avec cet aspect, parce que pour nous la conclusion est la dominance, donc c'est un peu binaire.

Vous citez d'autres dossiers qui étaient dans l'efficience avec un RDCR. S'il y avait une efficience, s'il y avait un RDCR, on pourrait dire qu'il y a une invalidité sur la valeur, précisément parce que nous n'avons pas pris la bonne valeur. Or, sur la conclusion, on ne peut pas conclure autrement qu'à la dominance puisque vous avez validé les années de vie gagnées, le modèle. Je pense que tout le monde a compris que du percutané, par rapport à un thorax ouvert, améliore la qualité de vie. Cela est confirmé par les études.

Cela ne peut qu'aller en mieux, et cela ne peut donc pas modifier la conclusion. Si je devais résumer, pour nous c'est vraiment cela. Nous admettons qu'il y a des réserves et que nous avons fait le mauvais choix, mais cela ne peut pas changer la conclusion sur la dominance, donc cela ne répond pas à la définition de la réserve majeure de notre point de vue, bien qu'il y ait des réserves importantes que nous comprenons parfaitement, et nous ferons mieux la prochaine fois.

M^{me} PARIS. - Tout à fait. Je vois que normalement nous arrivons à la fin, mais Catherine avait demandé la parole. Je te laisse poser la question, Catherine. Nous essayons de ne pas prendre beaucoup de temps en plus pour des questions d'équité.

M^{me} LE GALES. - Bien sûr. C'était plus une réflexion qu'une question. Je pense que nous sommes assez d'accord sur le fait qu'il ne faut pas réduire l'avis d'efficience à la production d'un niveau de RDCR. Je pense qu'en tout cas, dans le champ du médicament, et dans le cas particulier de votre avis, il y a bien d'autres éléments dans la conclusion, y compris dans la conclusion de l'avis, pour que si le CEPS et vous-mêmes souhaitez vous en saisir, vous puissiez le faire.

Après, il est clair que la règle à laquelle vous faites référence est une règle à l'élaboration de laquelle nous n'avons pas participé, donc il est un peu compliqué pour nous de prendre une position ou même d'exprimer une option quelconque sur cette règle.

Cela fait très longtemps que dans le champ du médicament, qui est celui sur lequel de manière factuelle nous travaillons le plus souvent, et quand bien même certains n'ont pas toujours trouvé que c'était une bonne idée, le CEPS utilise beaucoup d'autres informations que la présence d'un seul chiffre qui serait une espèce de Graal ou je ne sais quoi.

Nous sommes dans une situation où nous sommes tout à fait d'accord avec vous sur le fait qu'au plan méthodologique, la mesure de l'utilité et donc des QALY ne peut pas être validée, et que de fait le ratio ne peut pas être validé. Après, je suis assez confiante dans le fait qu'il sera fait le meilleur usage de tous les autres éléments qui sont dans ce dossier et sur lesquels je pense qu'il n'y a pas vraiment de contestation de votre part.

J'aurais donc tendance à dire qu'il sera important que la règle soit clarifiée, mais je crois qu'en tant que commission nous ne sommes pas habilités à participer ou à discuter de cette règle. C'est

vraiment à un autre niveau que cela se passe, mais nous sommes complètement d'accord avec vous sur le fait que la manière de mesurer l'utilité est méthodologiquement non conforme et que cela a donc un impact sur le jugement méthodologique que l'on porte sur le niveau de RDCR qui pourrait être construit à partir de cette mesure d'utilité.

M. ROUSSEL. - Si je peux me permettre, Madame la Vice-Présidente, je suis d'accord et c'est ce que je disais à l'instant. S'il s'agissait d'un niveau de RDCR, je serais d'accord sur le fait qu'étant donné qu'il y a une incertitude sur les valeurs d'utilité prises, par définition il y a une incertitude sur le niveau de RDCR qui en découle.

Ici, nous sommes dans une situation de dominance, donc il n'y a pas de valeur de RDCR mais une conclusion, qui est la dominance ou pas. Après on peut aller un peu plus dans le détail, mais en tout cas sur la conclusion, l'erreur méthodologique ou la non-conformité ne peut pas atteindre le fait que nous avons un faisceau qui nous montre qu'il y a une supériorité sur la qualité de vie, et j'espère que nous avons été suffisamment clairs sur les éléments cliniques et les études publiées dans des revues de qualité, à comité de lecture et fort impact factor. C'est vraiment sur cet aspect que nous souhaitons porter la réflexion aujourd'hui, Madame la Vice-Présidente.

S'il s'agissait d'une efficience avec un RDCR, nous accepterions parfaitement. Je vous accorde que c'est exceptionnel, puisque je ne suis pas sûr qu'il y ait déjà eu le cas en tout cas dans les quelques dossiers de dispositifs médicaux que vous avez eus à évaluer, c'est une situation exceptionnelle et dont je comprends qu'elle pose question mais la conclusion ne peut pas être autre que la dominance.

Par conséquent, s'il y a une réserve à faire, cette réserve ne doit pas induire en erreur les personnes qui se saisissent de cette information en leur disant qu'il y a une incertitude sur le fait que ce soit dominant. Il y a une incertitude sur le niveau parce que la valeur n'est pas bonne, mais pas sur la conclusion qui finalement est binaire, si on fait gagner trois mois de vie sur un horizon de quinze ans, avec à l'évidence des patients qui sont en ambulatoire.

D'ailleurs une publication qui vient de sortir ces jours-ci montre que du fait de la Covid, on a fait passer des patients en ambulatoire qui sont ressortis à J0. C'est vraiment le cœur de l'apport de la technologie. C'est vrai que pour nous il y a une incohérence, dans le message envoyé, à dire que si on reconnaît qu'il y a une amélioration en AVG, il y a une incertitude sur la dominance.

Il n'y a pas d'incertitude sur la dominance. Il y a autant de réserves importantes que vous en avez listées et nous ne les démentons pas, mais sur la conclusion de dominance cela envoie un signal qui de notre point de vue induit en erreur le lecteur et la personne qui se saisira de ce dossier.

M. CANDOLFI. - Peut-être que nous devrions laisser parler Gérard sur ce point. Gérard, avez-vous quelque chose à ajouter ?

M^{me} PARIS. - Vraiment en une minute, parce que nous avons écoulé notre temps.

M. de POUVOURVILLE. - C'est une minute, parce que je n'ai pas grand-chose à ajouter à ce que vient de dire Christophe. J'ai bien entendu ce qu'ont dit Catherine et Valérie. Il est important de ne pas faire passer le message que TAVI n'a pas d'impact démontré sur la qualité de vie des patients. C'est cela qui m'embête, parce que comme l'a dit Pascal, on est dans le faiblement invasif et l'histoire du faiblement invasif montre que c'est un progrès majeur des vingt dernières années, à la fois thérapeutique et en termes d'impact sur la qualité de vie des patients. Je m'arrête là.

M^{me} PARIS. - D'accord. Merci beaucoup. Catherine, je ne sais pas si tu voulais ajouter une phrase. Sinon, je pense que nous allons clore la question.

M^{me} LE GALES. - Je pense qu'il y a beaucoup de points qui ont été développés sur lesquels nous avons une analyse assez proche. Je pense d'ailleurs que d'autres commissions ont reconnu également l'effet sur la qualité de vie, donc je pense qu'il n'y a pas de difficulté particulière. Non, je n'ai pas de question précise à ce moment de la discussion. Merci, en tout cas.

M. ROUSSEL. - Merci à vous de nous avoir écoutés. Nous espérons que nous aurons fait entendre cet aspect. J'en termine juste avec cela, je suis aussi très actif au niveau du SNITEM et de l'interface avec la HAS et je suis un défenseur de l'évaluation économique. J'ai été l'un des premiers à être évalué par la CEESP du temps de Lise Rochaix et je ne me satisfais pas d'une situation où toute cette belle mécanique que nous avons mise en place est sous-utilisée.

J'appelle de mes vœux que l'on puisse mobiliser cette information pour avoir une négociation qui soit basée sur des éléments scientifiques. Vous le permettez, il faut que le message soit clair. Ce sera mon dernier mot.

M^{me} PARIS. - Très bien. Merci beaucoup. Bonne journée, au revoir.

(Les représentants de l'industriel quittent la séance.)

M^{me} PARIS. - Nous pouvons peut-être commencer.

Je vais bien sûr vous laisser la parole à notre chef de projet. Ce que j'ai retenu de cette audition, c'est qu'ils ne contestent pas tellement la légitimité d'avoir mis une réserve majeure sur le fond. Par contre, ils sont évidemment gênés par la réserve majeure et ils disent qu'il y a un faisceau d'indices pour indiquer que la qualité de vie est supérieure avec le TAVI qu'avec la chirurgie et que si nous sommes d'accord avec ce faisceau d'indices, nous devrions trouver un moyen

d'indiquer que la stratégie est dominante, que nous ne savons pas de combien mais que malgré tout elle est dominante. C'est ce que j'ai retenu de la présentation. Maintenant, vous n'êtes peut-être pas d'accord. Comment procédons-nous ? Est-ce que les chefs de projet commencent par commenter ce que nous avons entendu ?

M^{me} FERRETTI, pour la HAS. - Normalement, oui.

M^{me} PARIS. - Allez-y.

Un Chef de Projet, pour la HAS. - Merci, Valérie. La discussion a été un peu longue et nous vous avons laissé échanger avec l'industriel, avec Catherine. Nous avons reçu tous les éléments et nous connaissons les arguments de l'industriel, donc nous n'avons pas voulu intervenir. Je pense que l'industriel a insisté. Il y a eu plusieurs tentatives d'essayer d'orienter les choses dans leur sens, ce qui est tout à fait normal.

M^{me} PARIS. - Oui, ils sont là pour cela.

Un Chef de Projet, pour la HAS. - Premièrement, comme nous l'avons signalé, nous ne parlons pas de la qualité de vie. Nous parlons du QALY. Il y a une différence entre la qualité de vie au sens général et le QALY, qui est extrait à partir des préférences, qui sont elles-mêmes extraites à partir d'états de santé, qui eux sont extraits à partir d'un questionnaire. Ils ont joué sur cet aspect, mais nous avons vu toutes les données qu'ils ont proposées dans la revue de la littérature.

Même pour valider leur modèle, ils auraient pu utiliser des données de qualité de vie de SAPIEN ancienne version. Cela aurait pu être un excellent scénario conservateur pour nous convaincre de ne pas faire tout cet effort pour les critiquer, voire même de proposer une réserve importante ou mineure. Je pense qu'en termes de qualité de vie, ils ont essayé d'utiliser des arguments et au-delà de l'évaluation économique ils ne tiennent pas.

Pourquoi ? Les analyses et les graphiques qu'ils ont utilisés sont exploratoires. Aujourd'hui, l'avis de la CNEDiMTS est en cours. Il n'y a pas d'avis final qui mentionne ce qu'ils ont dit, parce que nous n'avons pas la version finale. Pour certaines données, par exemple sur les QALY à trente jours, et cela me rappelle une discussion avec Jacques au début quand il parlait du très court terme, nous n'avons jamais eu les données du QALY à trente jours. Finalement ils les ont fournies, et quand ils les ont fournies, il n'y avait aucune information sur les AVC. Comment peut-on concevoir une modélisation économique quand on sait d'avance que recueillir des informations auprès des patients qui ont présenté des AVC invalidants est impossible ?

Déjà, nous voyons très bien le raisonnement de stratification, qui n'est pas probant parce qu'il montre leurs défauts, et ils valident encore nos critiques sur leur modélisation et sur leur choix

exclusif des événements, dont nous disons qu'ils ne montrent pas une amélioration de la qualité de vie.

Même si vous observez les graphiques, après trente jours vous avez une droite horizontale pour tout : le spécifique, l'EQ-5D, le générique SF-36 qui n'est pas comme l'EQ-5D. Déjà, même dans les données cliniques, ils ne démontrent pas, mais ce n'est pas notre problème. Ce n'est pas grave s'ils ne démontrent pas une amélioration à partir de ces critères statistiques, puisque dans la CNEDiMTS ces critères statistiques sont purement exploratoires et ne représentent pas le critère principal, qui est un critère purement clinique qui n'a rien à voir avec l'évaluation économique, qui est un critère composite.

Du coup, c'était une façon d'essayer de dire « voilà pour la CNEDiMTS ». Cela ne tient pas, parce que comme le montrent les graphiques qu'ils vous ont montrés, la comparaison ne tient pas. Vous pouvez encore vérifier. Je ne parle pas du taux d'attrition, qui dans ces analyses de qualité de vie est au profit de SAPIEN, parce que parmi les gens qui ont été opérés il y a un pourcentage d'attrition, de valeurs manquantes, considérable au cours du temps. Je ne parle pas de l'évaluation économique.

Si nous voulons parler de ce qu'ils ont répété trois fois y compris Gérard, en disant « s'il s'agit d'un RDCR on peut invalider mais là il y a une dominance », nous connaissons les leçons très élémentaires en évaluation économique. Ce n'est pas parce qu'on est en dominance que l'on ne va pas descendre. Quand on est en dominance, on peut descendre dans le quadrant sud-ouest. D'ailleurs, ils ont un scénario où ils sont dans un quadrant sud-ouest, c'est-à-dire qu'il y a une différence de coût et qu'il n'y a pas de différence sur le critère de qualité de vie.

Cela est faux. En effet, ce n'est pas parce qu'ils ont essayé de montrer la dominance que quelle que soit l'invalidation méthodologique, le raisonnement de la dominance reste valable. Il suffit de voir les manuels d'économie de la santé, même des années 1980, pour comprendre qu'une analyse de dominance est aussi vulnérable et fragile qu'une analyse de coût-efficacité, parce qu'on peut tomber dans le quadrant sud-ouest. Par conséquent, cela ne tient pas.

L'autre élément, c'est qu'il nous semble que notre avis reconnaît les éléments sur les années de vie gagnées en signalant toute l'incertitude qui a clairement été signalée dans l'avis de la CNEDiMTS, que nous n'avons pas cité parce qu'il est en cours d'évaluation.

Je pense qu'ils ont essayé de jouer sur le terrain de la qualité de vie, mais notre problème n'est pas la qualité de vie. Deuxièmement, les études qu'ils ont citées ne sont pas comparables, parce qu'il s'agit d'études cliniques publiées dans le New England Journal sur le critère spécifique, et c'est exploratoire.

Ils n'ont pas cité non plus le modèle de l'agence irlandaise, par exemple, qui utilise des données qu'ils auraient pu utiliser. Du coup, le raisonnement ne tient donc pas. Pour nous, ce n'est pas uniquement méthodologique. Je termine mon faisceau de commentaires. La non-conformité par rapport au guide de la HAS n'est pas seulement une case à remplir. C'est une robustesse, ce sont des sources de données, c'est une population, ce sont des états de santé qui sont estimés de sources différentes, de populations différentes, d'âges différents, pour un produit dont on a commencé l'évaluation en 2014.

Ils viennent pour justifier leur modèle et ils savent que dans leur stratification, ils vont avoir zéro patient. À quoi bon spécifier un modèle ? On sait d'avance que les patients qui sont dans l'état « AVC invalidants » ne vont pas s'exprimer. Je pense donc que leur raisonnement ne tient pas.

Pour finir, nous avons aussi des avis où la CEESP est claire, où elle invalide une partie mais où elle montre les autres parties. Je pense que concernant leur raisonnement, le CEPS va utiliser la totalité. Comme le dit Catherine le CEPS va lire l'avis. Je ne pense pas qu'il lira la première moitié et ôtera la deuxième partie. Voilà mes premières remarques sur la qualité de vie qui montre une confusion, intentionnelle ou non, qui n'a rien à voir avec les préférences des patients et le QALY. Ce sont des choses très différentes.

M^{me} PARIS. - Merci. Catherine ?

M^{me} LE GALES. - Je voulais simplement revenir sur deux points qui m'ont un peu surprise dans la présentation qui a été faite. Le premier point est le fait que l'on puisse conclure sur la dominance alors que la mesure des QALY ne peut pas être faite. La dominance, comme l'a rappelé le chef de projet, n'est pas quelque chose qui tombe et qui ne prend pas en compte les QALY.

Je ne comprends pas. J'ai l'impression qu'il y a une rupture de logique entre le fait de dire d'un côté « nous sommes d'accord sur le fait que la mesure de QALY est méthodologiquement incorrecte », et le fait de demander en même temps à ce que nous prenions en compte une conclusion de dominance. Pour établir la dominance, on regarde aussi la mesure des QALY. Si on ne peut pas la regarder, je ne vois pas comment l'on peut poser la conclusion de la dominance. C'est mon premier point, mais il y a peut-être quelque chose qui m'a échappé.

Je ne comprends pas comment l'on peut à la fois tenir le fait que la mesure des QALY ne soit pas validée méthodologiquement tout en argumentant et en affirmant que l'on est dans une situation de dominance. Sans doute y a-t-il un faisceau de preuves, et je veux bien l'entendre, mais je ne comprends pas cette rupture.

La deuxième chose qui m'ennuie beaucoup et que je trouve problématique dans ce dossier est que le TAVI n'est pas une innovation technologique nouvelle au sens où nous en avons une très

longue histoire et nous l'avons vu nous-mêmes à de nombreuses reprises sur les hauts risques. Les TAVI sont quand même des dispositifs que nous connaissons depuis extrêmement longtemps et l'évaluation économique est une méthodologie que nous connaissons depuis très longtemps également, donc il n'y a pas de surprise à ce que nous souhaitons prendre en compte la qualité de vie et les QALY dans une analyse économique. Il n'y a pas de surprise.

Ce que je trouve quand même problématique de la part de l'industriel, c'est qu'alors qu'il sait qu'il est attendu sur la qualité de vie et les QALY, il n'a pas fait en sorte d'avoir des données qui permettent de démontrer ce que nous attendons de lui.

Fondamentalement, s'il y avait eu de bonnes mesures pendant l'essai d'échelles conformes permettant une mesure des préférences, nous ne serions pas dans la situation dans laquelle nous sommes. Une fois de plus, il n'y a rien de surprenant. Dans un dossier comme celui-là, on s'attend à une mesure des QALY. J'insiste, les TAVI ne sont pas une innovation arrivée sur le marché hier. D'ailleurs, Edwards produit des TAVI depuis extrêmement longtemps.

Je ne vois donc pas très bien comment changer l'avis de manière drastique. Nous pouvons peut-être le rediscuter sur certains points, mais je ne vois pas comment nous pourrions passer outre le fait que dans ce dossier, on n'a pas pu mesurer les QALY. Or, la question de la dominance est quand même intrinsèquement liée à la mesure des QALY.

M^{me} PARIS. - Merci. Je crois que Martine voulait prendre la parole.

M^{me} BUNGENER. - Oui, je voulais prendre la parole, mais c'est juste sur un point de détail. Notre chef de projet l'a redit au début, nous ne pouvons pas non plus nous satisfaire du fait de dire que l'expression de la qualité de vie ou des préférences des personnes qui ont eu des AVC invalidants ne sont pas recueillable. Depuis maintenant un certain temps il existe des avancées sur des méthodes par proxy pour recueillir quand même des avis ou ce qu'il se passe pour un certain nombre de personnes qui ont des problèmes psychiques, une maladie d'Alzheimer ou pour des enfants qui ne sont pas nécessairement en âge de parler.

Si on veut le faire, on peut le faire. Ce sont des méthodes souvent qualitatives et par proxy, mais ce n'est pas infaisable a priori. Pour moi, ce n'est pas un argument sur lequel on peut se baser, et que l'on ne peut pas écrire et répéter de façon aussi simple.

Par ailleurs, par rapport à ce que vient de dire Catherine et que je partage, nous pouvons peut-être juste réfléchir un peu dans l'écriture de la conclusion pour dire qu'effectivement, s'agissant des techniques non invasives, et notamment par rapport à une chirurgie thoracique dont un certain nombre de gens connaissent les effets secondaires, on ne peut pas dire d'un claquement de doigts que ce n'est pas utile et que ce n'est pas une amélioration.

Après, je partage tout ce que vous avez dit que le fait qu'il y a des manquements, mais je pense que nous pourrions peut-être rendre ce balancement un peu plus explicite qu'il ne l'est dans la conclusion actuelle. Je vous remercie.

M^{me} PARIS. - Merci beaucoup. De ce que je comprends, je crois qu'il y a quand même un très large accord pour dire que nous ne pouvons pas lever la réserve majeure. Sur le faisceau d'indices qui nous a été présenté et qui nous permettrait de présumer ou de supposer une dominance, j'ai l'impression qu'il n'y a pas de consensus.

J'étais un peu comme Jacques avant la présentation des industriels, c'est-à-dire à me demander comment cela pourrait être, mais notre chef de projet a été assez convaincant sur le fait que l'on peut changer de quadrant. Peut-être que nous ne pouvons pas faire autre chose que de nous abstenir de commenter ou de faire part d'un faisceau d'indices.

Je ne sais pas si nous pouvons afficher la conclusion. Nous sommes normalement au terme de la réunion. Je ne voudrais pas trop la prolonger, parce que j'imagine que vous avez d'autres engagements. Devrions-nous modifier quelque chose ? Si vous pensez qu'il n'y a pas lieu de se poser la question de changer quelque chose dans la conclusion, nous ne sommes pas obligés de mettre cette question au débat.

Un Chef de Projet, pour la HAS. - Je me permets juste d'apporter un élément. Je crois que nous ne sommes pas du tout en train de remettre en cause l'intérêt des TAVI dans les pathologies que nous avons eu à traiter depuis un certain nombre d'années. Ce n'est absolument pas le propos. Là, nous sommes simplement en train de travailler sur SAPIEN 3 dans le faible risque chirurgical.

Or nous entendons dire qu'il y a un faisceau d'arguments se fondant sur des notions et des intuitions que nous avons tous, à savoir que des techniques non invasives sont évidemment préférables aux techniques chirurgicales beaucoup plus lourdes telles qu'elles existent. Cela ne me gêne pas d'ajouter ces éléments dans la conclusion, c'est à votre appréciation et il n'y a aucun souci, mais je pense que nous ne sommes pas du tout dans la remise en cause de ces éléments.

Faut-il pour autant les préciser ? Je n'en sais rien. En tout cas, je voulais simplement bien remettre les choses dans leur contexte. Même dans l'audition, on sent qu'il y a eu parfois certaines dérives. Nous ne remettons pas en cause l'utilisation des TAVI. Nous sommes simplement en train de travailler sur un dispositif précis dans une indication précise, et sur ces éléments aujourd'hui nous n'avons pas les éléments qui nous permettent d'aller au-delà de l'analyse critique qui a été faite. Je voulais simplement rappeler cela.

M^{me} PARIS. - D'accord. Jacques ?

M. ORVAIN. - Je vais essayer d'être bref, parce que j'ai déjà dit beaucoup de choses avant. Quand on dit que l'on a des présomptions et des faisceaux, il faut savoir ce qu'est une thoracotomie et couper le sternum en deux. Cela a des conséquences sur la qualité de vie. Ce ne sont pas simplement des présomptions. Le laboratoire sait bien se faire l'avocat de cette position.

J'ai l'impression aussi qu'il faut faire attention. J'étais assez sensible à leur démonstration parce que le fait d'être dans une situation de dominance, que l'on peut contester bien sûr s'il n'y a pas les utilités à la clé, fait que l'on peut assez facilement raisonner aux limites. C'est ce qu'ils ont fait.

Si on raisonne aux limites, que l'on va jusqu'au bout, que l'on essaie de mettre le TAVI équivalent à la chirurgie chaque fois qu'il y a une incertitude, on voit bien qu'il restera quand même toujours un petit quelque chose, au moins un avantage en termes de coûts. Je crois que c'est cela qu'ils ont voulu faire. Effectivement, les courbes sont plates parce qu'ils se sont mis dans un raisonnement limite. Il faut aussi prendre cela en compte.

Je ne sais pas comment faire. Nous discuterons sans doute cet après-midi de la doctrine de la CEESP. Je crois quand même que dans le compte rendu, il faut que nous fassions bien apparaître que nous sommes malgré tout dans une situation où même s'il y a des réserves majeures sur le calcul des QALY, on peut escompter un bénéfice de l'utilisation de ces nouvelles technologies. Je ne sais pas comment le formuler, mais il faut que cela apparaisse, que nous montrions que nous y sommes sensibles et que nous ne sommes pas simplement sur la rigueur méthodologique mais que nous sommes sensibles à l'intérêt pour la société de ces nouvelles technologies.

M^{me} PARIS. - Catherine ?

M^{me} LE GALES. - Il y a quelque chose qui est déterminant aussi. Finalement, il ne viendrait à l'idée de personne de penser qu'il n'est pas préférable de faire une intervention peu invasive plutôt qu'une intervention extrêmement invasive. Je pense que cela ne viendrait à l'idée de personne. C'est pour cela que j'insiste sur le fait que dans ce cas-là, surtout au bout de vingt ans ou trente ans — et je ne sais pas depuis combien de temps les TAVI sont sur le marché — il faut vraiment arrêter d'être dans de l'intime conviction et produire des données parce qu'on sait que c'est ce que demande le régulateur.

Je regrette vraiment profondément que nous n'ayons pas une mesure de QALY qui nous permette de conclure à la dominance sur une analyse coût-utilité. Je le regrette profondément, mais quelque part c'est l'absence de données qui nous empêche de le faire. Nous sommes un peu devant une situation de fait accompli.

Après, je pense que la difficulté vient du fait qu'il y a une espèce de raisonnement binaire qui est supposé, qui est que s'il n'y a pas une conclusion sur la dominance dans l'analyse coût-utilité, au

mieux le travail d'évaluation économique est neutre et au pire il a un effet délétère dans le traitement du dossier par le CEPS.

Peut-être que j'ai une confiance excessive, mais je pense que les personnes du CEPS sont extrêmement raisonnables et raisonnées et qu'elles utilisent toutes les informations qui sont à leur disposition. Je pense que ce serait vraiment une erreur de penser que, parce qu'il y a un mot qui manque, toute l'information qui est produite est inutile. Cela ne correspond pas à la réalité. Nous verrons bien cet après-midi comment ce sera discuté, mais cela ne me semble pas du tout correspondre à la réalité des usages des avis économiques, et par ailleurs il y aura d'autres éléments.

Je suis un peu ennuyée par cette espèce de raisonnement binaire que l'on souhaiterait nous imposer et qui ne me semble pas être ni celui que nous cherchons à défendre ni celui qui est utilisé par le CEPS. Je ne suis pas en train de dire que nous ne pouvons pas du tout changer la conclusion.

Je ne suis pas en train de dire que nous ne pouvons pas changer la conclusion du tout. Nous pouvons éventuellement ajouter le fait que nous regrettons qu'il n'y ait pas eu une mesure valide des QALY dans ce dossier alors que c'est vraiment ce que nous attendions, mais je ne vois pas comment nous pourrions aller plus loin, même au regard d'autres dossiers, ce qui est important aussi.

Il est très possible, mais c'est ce que je crois et je n'en suis pas sûre, que ce soit dominant même en analyse coût-utilité. C'est très possible, mais nous ne le savons pas. Je pense qu'il faut aussi arrêter de raisonner en binaire.

M^{me} PARIS. - J'ai réaffiché dans le fil de discussion les premiers mots de la discussion, qui ne s'étendent pas sur l'analyse de référence et qui passent tout de suite sur l'analyse en termes d'années de vie gagnées, en la qualifiant d'« acceptable », de « dominante », et « sujette à incertitudes ». Je pense que nous ne sommes pas obligés de revenir sur la conclusion, en tout cas sur cette partie de la conclusion, puisqu'il y avait d'autres choses.

Je déduis, des gens qui s'expriment et de ceux qui ne s'expriment pas, que nous resterions plutôt sur cet avis, en tout cas sur ce point particulier de la réserve majeure, parce qu'ensuite il y a d'autres modifications qui ont été demandées par l'industriel et qui n'ont pas été abordées dans cette audition mais que nous avons pris en compte. J'imagine que nous resterions sur cet avis s'agissant de cette réserve majeure et sur cette rédaction pour cette partie de la conclusion ? Vous pouvez protester si vous n'êtes pas d'accord avec mes conclusions.

Carine, dis-moi pour l'approbation de la version finale. Elle a été distribuée juste avant cette séance de la CEESP avec les révisions apparentes.

M^{me} FERRETTI, pour la HAS. - Oui.

M^{me} PARIS. - Validons-nous cet avis aujourd'hui par vote ?

M^{me} FERRETTI, pour la HAS. - Oui, nous devons procéder à un vote sur l'adoption de l'avis définitif.

M^{me} PARIS. - Pouvons-nous voter maintenant ? Il n'y a pas d'objection ?

(La commission n'exprime aucune observation.)

M^{me} PARIS. - Dans ce cas je propose que nous votions maintenant.

M^{me} FERRETTI, pour la HAS. - Comme d'habitude, je vais procéder à un appel et vous m'indiquerez si j'ai oublié quelqu'un. Vous m'indiquez si vous êtes pour, contre ou si vous vous abstenez.

M^{me} PARIS. - Avons-nous le quorum ?

M^{me} FERRETTI, pour la HAS. - Non. Il nous manque trois personnes, qui doivent être présentes sans quoi nous n'avons pas le quorum. Elles sont connectées mais nous ne les entendons pas. Il nous faut vraiment les trois.

M^{me} PARIS. - Nous avons également des votes dans le fil de conversation.

M^{me} FERRETTI, pour la HAS. - Je n'ai que onze votants.

M^{me} PARIS. - En tout ?

M^{me} FERRETTI, pour la HAS. - Oui.

M^{me} PARIS. - Le quorum, c'est tous les votes.

M^{me} FERRETTI, pour la HAS. - Oui, ils peuvent s'abstenir.

M^{me} PARIS. - Nous sommes à quatorze votants, onze plus trois.

M^{me} BUNGENER. - L'abstention est un vote qui compte.

M^{me} FERRETTI, pour la HAS. - Pardon, excusez-moi, nous avons bien quatorze votes avec les abstentions, donc nous avons le quorum. Je suis désolée pour la confusion.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Résultat du vote :

Favorable : 11 voix

Abstention : 3 voix

(L'avis est adopté.)