



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.

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

CNEDiMTS

Mardi 26 mars 2024

1. Audition - Demande de modification des conditions d'inscription (LPP) - EDWARDS SAPIEN 3 MODÈLE 9600 TFX : Bioprothèse valvulaire aortique implantée par voie artérielle transfémorale avec le système de mise en place Edwards COMMANDER (7350)

M. le Président.- Je vous propose de suivre avec l'audition d'EDWARDS puisqu'ils sont présents.

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

M. le Président.- Je vous propose de vous présenter. Ensuite, le chef de projet fera le résumé de l'avis que nous avons produit et vous aurez quinze minutes ensuite pour nous faire part de vos observations, puisque vous avez demandé cette audition, et nous discuterons à la suite. Je vous passe la parole pour vous présenter.

M. RAPPAGLIOSI.- Bonjour, je suis Andrea Rappagliosi, je suis le Senior Vice-Président Public affairs Europe, Canada et Amérique Latine. Je le dis maintenant, je m'excuse pour mon français, ce n'est pas ma langue maternelle.

M. ROUSSEL.- Je suis Christophe Roussel, Directeur des affaires publiques pour EDWARDS LIFESCIENCES en France et en charge de l'accès au marché.

M. CANDOLFI.- Bonjour, je suis Pascal Candolfi, senior directeur pour le TAVI pour toute la région Europe.

M. le Dr GÉNEREUX.- Je m'appelle Philippe Généreux, je suis cardiologue d'intervention, né à Montréal au Québec et maintenant dans le New Jersey. J'ai fait plus de 3 000 TAVI dans mon expérience et j'ai aussi écrit les critères VARC-3, que vous connaissez peut-être.

M. le Président.- Merci beaucoup. Je passe la parole au chef de projet pour résumer notre avis, puis vous aurez la parole vous-mêmes.

Le chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Nous accueillons aujourd'hui le laboratoire EDWARDS LIFESCIENCES au sujet d'une demande d'audition pour la bioprothèse valvulaire aortique implantée par voie transfémorale EDWARDS SAPIEN 3. Il s'agit pour rappel d'une valve à trois feuillets en tissu péricardique bovin montée sur un stent en chrome-cobalt et disponible en quatre dimensions : 20, 23, 26 et 29 millimètres, et accompagnée de son système d'implantation COMMANDER pour une implantation par voie transartérielle.

La demande concerne deux références de kit, une référence sans ballonnet qui est marquée CE selon le règlement européen et une référence avec ballonnet dont le marquage CE est échu depuis janvier 2023.

Le fabricant a déposé une demande de modification des conditions d'inscription qui est double. La première grosse revendication était une demande de revalorisation du niveau d'amélioration du service rendu pour les patients qui ont une contre-indication à la chirurgie ou un haut risque chirurgical. Dans un second temps, il est également revendiqué une précision du comparateur pour les patients à risque dit intermédiaire.

Les indications revendiquées concernent toutes les indications aujourd'hui inscrites sur la LPPR, quel que soit le risque, et les indications revendiquées concernent les patients avec sténose aortique native sévère symptomatique, une indication qui doit être posée lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire en prenant en compte les scores de risque, les comorbidités associées et l'avis du patient. Pour les patients opérables avec un score STS ou un EuroSCORE II inférieur à 4 %, donc pour les patients dits « à bas risque », l'indication est limitée aux patients de plus de 65 ans avec un orifice tricuspide, ne pas avoir d'indication de chirurgie valvulaire mitrale ou coronaire associée et avec une anatomie favorable à la voie transfémorale.

Les deux demandes de modification des conditions d'inscription apparaissent sur cette diapositive en rouge. Pour les patients contre-indiqués à la chirurgie et le haut risque chirurgical, il est sollicité une amélioration du service rendu majeure (de niveau I), donc un passage d'une ASR V à une ASR I par rapport aux autres TAVI inscrites sur la LPP.

Pour le risque intermédiaire, il est revendiqué une clarification du comparateur et de se positionner uniquement par rapport aux valves de la gamme COREVALVE EVOLUT.

Dans le bas risque chirurgical, il est sollicité une amélioration du service attendu de niveau III par rapport à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique, donc en somme, pas de modification des conditions d'inscription pour le bas risque.

Cette demande d'ASR de niveau I est motivée par les observations suivantes, et il est sollicité cette ASR par rapport à une réduction de la mortalité à 30 jours avec la valve SAPIEN 3 par rapport aux autres TAVI inscrits sur la LPP et confirmée par la mortalité à 2 ans sur des éléments de preuve que le fabricant a fournis dans son dossier médicotechnique.

Rappelons le projet d'avis du 13 février 2024. Dans un premier temps, faisons un focus sur la contre-indication à la chirurgie et le haut risque chirurgical. La commission a pris en compte deux éléments de preuves.

Il y a eu un élément de preuve non spécifique qui était une méta-analyse qui comparait les TAVI expansibles par ballonnet SAPIEN XT et SAPIEN 3 par rapport à des bioprothèses autoexpansibles sur la base de quatre études contrôlées randomisées et de deux analyses post-hoc d'études contrôlées randomisées. Cette méta-analyse portait sur plus de 3 000 patients et analysait les résultats, notamment sur la mortalité à 30 jours.

Il y a également une étude spécifique qui a été fournie, il s'agit de l'étude de Deharo et al., qui est une analyse rétrospective du PMSI qui visait à comparer la bioprothèse SAPIEN 3 par rapport à EVOLUT R. Près de 10 500 patients étaient dans chaque groupe avec un suivi moyen de 1 an.

Les conclusions de la commission pour cette partie contre-indication et haut risque chirurgical étaient les suivantes. Deux études soutiennent la demande de revalorisation d'amélioration du service rendu dans la contre-indication et le haut risque chirurgical.

La première est une méta-analyse portant sur de nombreuses générations de valves qui ne sont plus toujours disponibles et dont les résultats ne sont qu'à court terme sans pouvoir conclure sur le maintien de l'effet à plus long terme. Par ailleurs, ces résultats sont à interpréter avec prudence dans la mesure où ils sont portés par une étude soulignée comme étant à fort risque de biais.

La seconde est une étude observationnelle, rétrospective, analysant le PMSI et ayant apparié les patients par la méthode des scores de propension. Cette étude porte non seulement sur des patients contre-indiqués à la chirurgie ou à haut risque, mais également sur des patients à risque intermédiaire (et nous pourrions même discuter à bas risque dans la discussion). Elle est intéressante à titre exploratoire, mais nécessiterait d'être confirmée par une étude contrôlée, randomisée, prospective, multicentrique bien menée pour conclure avec certitude sur la supériorité d'une prothèse par rapport à l'autre.

En effet, cette étude présente des critères de jugement non hiérarchisés et des facteurs confusants non disponibles non pris en compte dans le calcul du score de propension, notamment les préférences du praticien et surtout les caractéristiques anatomiques et cliniques particulières qui peuvent mener au choix d'une bioprothèse ou d'une autre, ce qui limite la portée de ses conclusions.

Enfin, d'autres générations de bioprothèses autoexpansibles ayant fait l'objet de modifications incrémentales sont disponibles et aucune donnée clinique ne permet de les comparer à la bioprothèse SAPIEN 3.

Pour l'intégralité de ces motifs, la commission avait naturellement octroyé un service rendu suffisant, mais n'avait pas revalorisé l'amélioration du service rendu et avait octroyé une ASR de niveau V par rapport aux autres TAVI inscrits sur la LPP.

En ce qui concerne le bas risque, puisque la demande portait effectivement sur toutes les indications revendiquées, y compris le bas risque, il a été demandé à l'industriel de mettre à jour son dossier médicotechnique en réalisant une analyse de la littérature complète pour sortir toutes les études qui pouvaient avoir été réalisées sur le bas risque, et le demandeur a fourni les résultats à 5 ans actualisés de l'étude PARTNER 3 qui, je vous le rappelle, est l'étude pivotale qui a permis l'acceptation du bas risque.

C'est une étude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée qui visait à comparer SAPIEN 3 à la chirurgie et nous avons les résultats à 5 ans de suivi sur 950 patients.

Les conclusions étaient les suivantes. Bien que le demandeur ne revendique aucune modification des avis précédemment émis par la commission, il a été demandé que soient fournis les résultats disponibles les plus récents de l'étude PARTNER 3 et même plus largement une actualisation de la littérature sur le bas risque.

Cette étude confirme l'intérêt de la bioprothèse EDWARDS SAPIEN 3 chez les patients à bas risque, mais sans démontrer de supériorité du TAVI par rapport à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique conventionnel à 5 ans de suivi alors que le nombre de patients ayant subi des gestes chirurgicaux concomitants dans le groupe chirurgie est plus important. Néanmoins, par rapport à la chirurgie, le TAVI présente l'intérêt d'être moins invasif avec une récupération plus rapide des patients.

Les données mettent en évidence que chacune des techniques a ses propres complications, avec plus de saignements et de fibrillations auriculaires pour la chirurgie et plus de thromboses et de fuites paravalvulaires pour la SAPIEN 3. Enfin, dans le but de pouvoir comparer le TAVI à la chirurgie, il conviendrait d'obtenir les résultats pour chacune des cohortes TAVI et chirurgie en procédure isolée.

Au motif qu'il n'y avait pas de différence sur des critères durs à 5 ans de suivi, mais qu'il y avait toujours un bénéfice du TAVI sur une récupération plus rapide des patients et donc une

amélioration de la qualité de vie plus rapide, la commission a naturellement octroyé un service rendu suffisant, mais avait rétrogradé le niveau d'ASR en passant d'une ASR III à une ASR IV par rapport à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique.

J'en ai terminé et je laisse la parole au laboratoire.

M. le Président.- Merci. Je vous passe la parole pour quinze minutes.

M. RAPPAGLIOSI.- Merci. Monsieur le Président, mesdames, messieurs, la raison pour laquelle je suis présent ici est double. Premièrement, nous sommes dans une situation très embarrassante, comme vous le voyez, parce que nous nous trouvons aujourd'hui à répondre à une analyse des données et des informations qui sont fortement biaisées. Je viens d'entendre que nous avons présenté une demande pour le bas risque, mais nous n'avons jamais présenté une demande pour le bas risque. Le dossier était exclusivement pour le haut risque. Nous avons informé de la mise à jour du dossier, mais c'est complètement autre chose.

Il est clair qu'il y a quelque chose dans l'analyse des données qui est fortement compromis, à notre avis, et nous allons vous le démontrer.

L'autre raison est un peu plus stratégique et je vais la partager avec vous. Nous avons vraiment beaucoup travaillé dans la période 2018-2020 pour revenir dans une relation conventionnelle avec l'administration française et nous voulons maintenir cette feuille de route et ce type de relations, mais ici on est en train de mettre des fondamentaux qui vont vraiment casser ce type de relation ouverte et transparente.

Monsieur le Président, je dis une petite chose. Dans les transcriptions, qui sont fidèles et claires, et je leur fais confiance, vous dites « on continue dans la foulée avec la petite sœur, SAPIEN 3 ». Je me permets d'utiliser votre analogie. Je pense qu'ici, on parle plutôt d'une fille unique et pas vraiment d'une petite sœur d'une autre valve. Quand vous regardez, c'est le seul TAVI expansible par ballon dont toutes les indications documentées par essai contrôlé randomisé. Il n'y en a pas d'autre à ce niveau. C'est la seule qui a démontré la non-infériorité sur les populations à risque élevé et la supériorité sur les patients à faible risque. Il n'y a pas d'autre valve qui a fait ça.

Sans rentrer dans tous les détails, malgré toutes les différences que nous avons démontrées dans les temps, on se trouve avec une opinion basée sur des incohérences et des choses que nous ne comprenons pas.

D'un côté une étude en vie réelle est démontée dans les détails pour des motifs un peu fallacieux, si je puis dire, et d'un autre côté, on érige une interprétation erronée d'un suivi exploratoire à 5

ans, et vous l'avez bien indiqué, Madame, mais vous prenez un suivi qui est fait sur la durabilité de la valve comme critère principal, critère que vous avez demandé dans l'ASA III que vous avez donnée il y a trois ans, et vous extrapolez un critère déterminant d'efficacité. Méthodologiquement, c'est quelque chose que l'on doit bien réfléchir.

Je laisse la parole à Monsieur Roussel.

M. ROUSSEL.- Merci. Mesdames et messieurs, Monsieur le Président, nous avons souhaité être entendus dans le cadre de notre demande de réévaluation SAPIEN 3 et j'insiste, pour les patients inopéables et à risque élevé seulement. La commission n'a pas modifié ses conclusions malgré l'apport de nouvelles preuves et nous demandons donc à revoir cette évaluation.

Par ailleurs, la CNEDiMTS a pris l'initiative d'une réévaluation pour les patients à risque faible sans que nous ayons pu fournir un dossier médicotechnique dédié, conduisant à la dégradation de l'ASA que nous contestons.

Nous avons demandé au Docteur Généreux d'apporter son éclairage. Je lui laisse la parole.

M. le Dr GENEUREUX.- Bonjour. Comme je l'ai mentionné, je suis originaire de Montréal, je me suis entraîné à New York et je suis présentement le Directeur du Gagnon Cardiovascular Institute, qui est le plus gros centre aux États-Unis, puisqu'on a fait plus de 5 000 TAVI sur les 10 dernières années et j'ai eu la chance d'en faire 3 000.

Je suis impliqué en recherche clinique avec PARTNER 1, 2 et 3, et j'ai été en charge de tout le case review board pour la sélection des patients pour l'étude PARTNER 3 et j'ai eu la chance de publier aussi comme premier auteur les critères VARC-3 que vous connaissez bien.

Dans ma pratique, j'ai eu la chance d'utiliser les deux types de prothèses et je peux confirmer qu'il existe des différences importantes qui ont un impact marqué sur la mortalité et la survenue de complications à court, moyen et long terme.

Premièrement, comme vous le voyez, les valves SAPIEN sont plus courtes et miment les valves chirurgicales, comparativement aux valves auto-expansibles qui sont beaucoup plus longues et couvrent les artères coronariennes, avec une présence beaucoup plus grande dans le ventricule gauche.

Du point de vue de la procédure, la valve étant plus longue, le cathéter est beaucoup plus rigide avec une incapacité de flexion surtout autour de l'arche aortique, ce qui apporte un risque accru d'interaction avec l'aorte, de dissection aortique et d'AVC. Son déploiement est beaucoup plus

instable et imprévisible, amenant un besoin de multiples recaptures et plusieurs manipulations, avec un risque d'AVC et d'embolisation et la nécessité de plusieurs valves à plusieurs reprises.

Du fait de sa nature supraannulaire, l'accès au coronaire est compromise, excessivement complexe et est même impossible dans certains cas, ce qui amène à traiter des patients avec maladie coronarienne chronique ou aiguë, ce qui amène un excès de mortalité.

En conclusion, le tendon d'Achille des valves expansibles réside dans la conception même de la valve et du système et n'a pas été modifiée au fil des itérations.

M. ROUSSEL.- Passons à l'évaluation de SAPIEN 3 pour les patients inopérables et à risque élevé. Discutons d'abord de l'étude spécifique qui a été retenue par la commission, publiée par Deharo dans Circulation. Elle compare les deux bioprothèses représentant la majeure partie du marché français, SAPIEN 3 et EVOLUT R. Cette étude, sur données de vie réelle françaises, qui compare deux cohortes de 10 000 patients, est de bonne qualité méthodologique, (score de propension à 38 covariables, contrôle du risque alpha global, analyse du biais de confusion résiduel).

Les auteurs concluent à une réduction de 12 % de la mortalité toute cause et de 18 % de la mortalité cardiovasculaire. Nous considérons qu'une réduction de la mortalité de 12 % à 18 % est un effet notable, ce qui, selon les principes de la CNEDiMTS, nous conduit à demander une ASR majeure.

Les résultats de cette étude n'ont pas été pris en compte par la commission ou seulement à titre exploratoire du fait des limites que nous contestons. L'étude porterait en partie sur des patients à risque intermédiaire qui ne font pas l'objet de la demande. Nous considérons que cela est faux. Il y aurait moins de patients fragiles dans la cohorte SAPIEN, ce qui est tout aussi faux. Les critères de jugement ne sont pas hiérarchisés, c'est vrai, mais sans incidence, nous l'expliquerons. L'étude porterait sur des valves obsolètes, ce qui est faux. Enfin, l'effet pourrait être expliqué par des facteurs de confusion non pris en compte. Nous considérons que ce n'est pas correct.

Concernant les patients à risque intermédiaire, l'étude a collecté les données de 2015 à 2018. Or, le risque intermédiaire a été introduit en France à partir de 2019. On pourrait se dire que les cardiologues ont anticipé. Dans ce cas, regardons ce que dit le registre France TAVI. En 2019, le risque intermédiaire ne représentait que 3 % des indications revendiquées. Entre 2015 et 2018, il y avait donc essentiellement des patients inopérables et à risque élevé qui correspondent bien à la population de la demande. C'est le premier point.

Ensuite, il a été dit et répété jusqu'à quatre fois qu'il y avait plus de patients fragiles dans le groupe contrôle. Les indices de fragilité sont de 8,9 % et de 9,1 %. S'il y a effectivement une différence numérique, elle n'a pas de sens clinique. Considérer qu'il y a une différence est une erreur d'analyse. Nous avons pris contact avec l'auteur de ce score qui nous a expliqué que conformément à sa publication dans le Lancet, ce score est un outil de stratification des populations. Comme vous pouvez le constater, les deux cohortes sont bien dans la même strate de fragilité, il n'y a aucune différence entre les cohortes.

Les critères de jugement ne sont pas hiérarchisés. Nous sommes d'accord et vous avez raison, mais cela n'a aucune incidence. Pourquoi ? Ce qui nous intéresse ici, c'est la mortalité et les deux critères de mortalité sont en faveur de SAPIEN 3, la hiérarchisation n'y aurait donc rien changé.

Le fait que l'étude soit fondée sur les modèles précédents ne permettrait pas de conclure sur les bioprothèses contemporaines. C'est aussi une erreur. Les valves étudiées, SAPIEN 3 et EVOLUT R, représentent 71 % du marché soit près des trois quarts. Les nouvelles générations représentent 22 %. Ces dernières ont toutes été évaluées par la CNEDiMTS sur des études basées sur les générations précédentes et c'est la CNEDiMTS elle-même qui l'écrit, « ces évolutions étant mineures, les résultats cliniques précédemment décrits peuvent être extrapolés ».

Nous demandons donc en conséquence à la commission de bien considérer un effet de classe et non de génération, comme l'a souligné le Docteur Génereux, permettant ainsi d'exploiter les résultats de cette étude.

Dans l'étude Deharo, la commission a fait l'hypothèse que des facteurs de confusion pourraient expliquer la différence de mortalité et non pas un effet bénéfique de SAPIEN 3, comparativement aux valves auto-expansibles. Un point rassurant est que cette étude est ajustée sur 38 facteurs, autant que dans le SES d'ailleurs, incluant des facteurs importants, en plus, comme l'année d'implantation et le volume des centres.

L'analyse du biais de confusion résiduel ne démontre pas de différence pour la mortalité non cardiovasculaire. La différence est bien sur la mortalité cardiovasculaire. Finalement, la commission évoque le fait que les préférences des praticiens ou les caractéristiques anatomiques seraient responsables de la différence. Je laisse le Docteur Génereux nous expliquer.

M. le Dr GENEUREUX.- Je vais juste partager quelques points sur ma pratique clinique. 80 % des patients pourraient être traités avec les deux types de prothèses, c'est vrai. Pour les 20 % qui complètent, il est vrai que l'anatomie va dicter notre pratique, mais il est faux de croire que les valves autoexpansibles héritent des cas les plus à risque.

Les situations cliniques où les valves SAPIEN sont privilégiées et où les valves auto-expansibles sont à éviter sont associées à une mortalité et à un risque de complication plus élevé. Il y a l'aorte ascendante et transverse, tortueuses, sévèrement calcifiées, où la capacité de fléchir le cathéter est bénéfique et où la rigidité du cathéter des auto-expansibles peuvent disséquer l'aorte ou causer un AVC, et les petits sinus, à risque d'occlusion coronarienne, où un stent court et une position intraannulaire sont bénéfiques pour préserver l'accès aux coronaires.

Il existe des cas plus complexes où les valves auto expansibles sont privilégiées comme la chambre de chasse du ventricule gauche très calcifiée ou la jonction sinotubulaire trop petite ou calcifiée, ce qui engendre un risque de fuite paravalvulaire plus élevé. En général, en présence d'un haut risque, la gamme SAPIEN est souvent plus utilisée en raison de son implantation beaucoup plus facile et prévisible.

En conclusion, le bénéfice de mortalité qu'on observe dans l'étude Deharo peut s'expliquer par la nature même des valves et les différences fondamentales entre le mode de mise en place et d'implantation.

M. CANDOLFI.- Vous avez aussi critiqué la méta-analyse. Vous ne considérez pas ses conclusions pour trois raisons. Une étude parmi les six incluses, celle de Linke, est jugée à haut risque de biais. Les résultats sont à court terme, à 30 jours. Vous dites qu'elle est basée sur les anciennes générations de valves. Je ne reviendrai pas sur ce dernier point déjà évoqué.

Soulignons que l'approche GRADE adoptée par Cochrane a été utilisée pour le critère de jugement principal, la mortalité toute cause à 30 jours. Le niveau de qualité est considéré comme haut, ce qui est le meilleur niveau possible. Cela signifie que l'effet réel est similaire à l'effet estimé. Cette méta-analyse démontre que la mortalité à 30 jours est réduite de 49 % pour la gamme SAPIEN par rapport aux valves autoexpansibles.

Par ailleurs, plusieurs analyses de sensibilité sont présentées et répondent à vos critiques. Premièrement, en enlevant les études une par une, sans l'étude de Linke, nous avons une réduction de mortalité encore plus importante de 56 %. En enlevant les études de Linke et Makkar, qui sont considérées comme post hoc, et en se focalisant uniquement sur les ECR, on a une réduction de 44 %. En comparant les études entre les vieilles et les nouvelles générations, l'effet traitement est encore plus fort avec une réduction de 65 %.

En conclusion, quelle que soit l'analyse considérée, nous avons une réduction importante et significative de la mortalité à 30 jours en faveur des valves SAPIEN, ce qui est le déterminant le plus important de la mortalité à 1 an et plus.

M. ROUSSEL.- Notre dossier n'ayant pas fait l'objet de réelles discussions en commission, à en croire les transcriptions, et étant donné l'importance des modifications rédactionnelles attendues, nous demandons que l'avis soit adopté lors d'une nouvelle séance. Sur le fond, nous maintenons notre demande d'ASR I au vu de l'impact notable démontré sur la mortalité pour les populations inopérables et à risque élevé, en cohérence avec le mécanisme différencié de la valve et du système.

Nous devons maintenant aborder le cas des patients à faible risque chirurgical. En effet, en cours d'instruction, le service nous a demandé une simple actualisation des données de PARTNER 3 concernant cette population. Bien que cette indication ne figurait pas dans notre demande, elle a été réévaluée sans que nous ayons pu transmettre un dossier complet pour défendre l'ASA. Nous souhaitons donc apporter des éclaircissements à la commission, ce que nous allons faire.

Vous considérez que la supériorité n'est pas démontrée à 5 ans et que le nombre de patients ayant subi des gestes concomitants dans le groupe de chirurgie est plus important, ce qui introduirait un biais et le défavoriserait par rapport au groupe TAVI. Nous contestons cette analyse.

M. CANDOLFI.- PARTNER 3 a en effet démontré la supériorité clinique sur un critère de jugement principal composite à 12 mois défini par la mortalité toute cause, des AVC, des réhospitalisations liées à la valve, à la procédure ou à l'insuffisance cardiaque. Vous avez d'ailleurs reconnu cette supériorité clinique avec, à deux reprises, une ASA III.

Pour rappel, nous avons demandé une ASA II et l'ASA III était certainement donnée du fait d'incertitudes qui avaient été relevées (la durabilité des valves, les fuites paravalvulaires de grade II avec incertitude sur les conséquences à long terme et l'impact clinique à long terme des anomalies détectées à l'imagerie, les thromboses). Ces questions étaient bonnes. PARTNER 3 a été conçu avec un suivi à long terme pour répondre à ces interrogations.

En effet, dans le protocole initial, seuls trois critères additionnels prédéfinis de sécurité et d'efficacité ont été planifiés pour une comparaison sur le long terme : les réhospitalisations liées à la valve, la performance de la valve, les critères hémodynamiques et la durabilité des valves et la détérioration.

L'objectif du suivi est de répondre à l'incertitude initiale de la durabilité des valves. Comme vous pouvez le constater, tout fonctionne comme attendu, nous rassurant sur la durabilité de SAPIEN 3.

Le suivi à long terme permet également de répondre aux questionnements initiaux de la HAS. On observe ici deux facteurs bien distincts, les fuites paravalvulaires de grade II, qui n'ont pas d'impact sur la mortalité à long terme et, en ce qui concerne les thromboses, les taux sont très bas. Le fait que le taux soit légèrement plus élevé avec le TAVI pourrait s'expliquer par une utilisation plus fréquente des anticoagulants en vue de la chirurgie, mais le plus important, mesdames et messieurs, c'est que la majorité des thromboses sont réversibles et rarement liées à la détérioration de la valve et sans nécessiter de réintervention.

Vous affirmez qu'il n'y a plus de différence à 5 ans. C'est absolument faux. Quelles sont les attentes de ces patients atteints de sténose aortique sévère à faible risque ? Ils veulent rester en vie, éviter un AVC et éviter des réhospitalisations. Si on considère la durée de vie en bonne santé, sans aucun évènement, que pouvons-nous attendre ? Nous avons ici une comparaison de la durée moyenne de survie sans évènement à 5 ans qui prend en compte l'ensemble des évènements inclus dans le critère de jugement principal sur l'ensemble de la période de suivi. En moyenne, un patient avec SAPIEN 3 vivra 103 jours de plus sans évènement. C'est essentiel pour les patients et c'est une différence significative.

Pour finir, il y a bien moins de gestes concomitants dans le groupe TAVI. C'est vrai et la majorité sont des gestes de revascularisation coronaire. Il y a trois éléments à bien retenir. Premièrement, les patients avec des maladies concomitantes sévères ont bien été exclus de l'étude. Nous n'avons pas de différence de FA ou de maladie coronaire entre les groupes grâce à la randomisation. Les autres gestes concomitants sont de nature mineure (10 à 15 minutes additionnelles) et sont principalement pour traiter les FA (procédure de Maze ou ablation, et procédure de ligature de l'appendice auriculaire gauche). Lorsque l'on regarde la mortalité à 5 ans entre les chirurgies isolées, les chirurgies avec gestes concomitants, il n'y a aucune différence.

M. ROUSSEL.- Notre dossier n'ayant pas fait l'objet de rediscussions de la même manière en commission et étant donnée l'importance des modifications rédactionnelles attendues, nous demandons que l'avis soit adopté lors d'une séance nouvelle. Sur le fond, nous maintenons notre demande de maintien de l'ASR III par rapport à la chirurgie pour les patients à risque faible. Merci de votre attention.

M. le Président.- Merci beaucoup de cette présentation bien timée puisque vous avez tenu les délais, à quelques secondes près. Merci beaucoup. Vous avez pu faire l'essentiel de vos remarques, nous pouvons passer à la discussion.

M. GALMICHE, pour la HAS.- Merci pour votre présentation. Je voudrais juste vous rassurer sur la compréhension que nous avons chacun de ce que vous considérez comme étant votre demande. Effectivement, quand vous avez déposé, nous avons considéré que dans l'ensemble des indications que vous déposiez il y avait une question à se poser au vu des nouvelles données qui étaient parues pour PARTNER 3 et c'est pour cela que nous vous avons invités à compléter votre dossier.

Vous considérez que ce n'est pas votre demande, mais nous vous avons fait part de cette intention. Vous avez répondu favorablement, d'ailleurs, puisque vous avez complété votre dossier avec une analyse argumentée des données. Nous avons reçu un argumentaire de votre part qui a été exposé à la commission. J'ai donc du mal à comprendre que vous ne compreniez pas que cette demande soit incluse dans le périmètre puisque c'était dans les indications que vous revendiquiez.

M. ROUSSEL.- Je pense qu'on joue sur les mots. Effectivement, c'est dans l'indication dans laquelle le dispositif est admis au remboursement. Je suis d'accord. En revanche, concernant la demande, puisqu'ici nous parlons bien de la demande, elle ne concerne que les patients inopérables et à haut risque.

Nous avons effectivement été sollicités pour une mise à jour de la littérature. Nous n'avons pas fait d'argumentaire concernant l'ASA ou quoi que ce soit, il n'y a donc aucun formalisme de dossier medicotechnique. J'ai envoyé un document qui est un document à part du dossier medicotechnique, qui est une description de l'analyse à 5 ans, puisque c'est ce qui nous était demandé, mais vous le savez comme moi, un dossier medicotechnique s'argumente avec une ASA qui s'argumente eu égard aux données.

Là, ce n'était pas le cas. On nous a demandé une mise à jour et nous sommes conscients que cela vous intéresse de voir l'évolution de la recherche clinique. Nous avons donné cette mise à jour de la connaissance de la revue de la littérature, mais ce n'est pas à proprement parler un dossier medicotechnique dans lequel on a la capacité de mettre en rapport les éléments de preuve cliniques et une éventuelle demande de maintien de l'ASA, par exemple, ce qui aurait été notre cas.

Je suis d'accord sur le fait que c'est une indication du produit, mais cela ne fait pas partie de notre demande.

M. GALMICHE, pour la HAS.- Je vous invite dans ce cas à relire le courrier de demande que vous avez adressé au ministre et qui explique le périmètre de la demande que vous faites, de modification des conditions d'inscription.

M. RAPPAGLIOSI.- Nous le ferons, mais là, on cherche à dévier sur des côtés qui ne sont pas vraiment corrects.

Le chef de projet, pour la HAS.- Si je peux juste revenir sur la demande qui a été réalisée pour que tous les membres aient le même niveau d'information, il vous a été rappelé que les indications revendiquées portaient, effectivement, comme vous le disiez, sur tout le périmètre accepté à la LPP. Il vous a été demandé une recherche complète de la littérature, quelle que soit l'indication. Si vous l'aviez souhaité, vous auriez même pu actualiser pour le risque intermédiaire.

Nous avons effectivement souligné PARTNER 3 sans se limiter à la demande de PARTNER 3 et on vous a dit qu'en conséquence, il était souhaité une actualisation des éléments de preuve disponibles, les résumés tabulés afférents et une adaptation de votre argumentaire et de vos revendications en conséquence, c'est-à-dire une actualisation du dossier médicotechnique.

Vous avez fourni une analyse de la littérature et vous avez conclu par « on maintient l'ASA ».

M. ROUSSEL.- Je vous propose peut-être de rentrer dans le débat plus scientifique plutôt que de rester sur un débat administratif et technique. Il y a beaucoup de questions. Nous avons répondu à un certain nombre d'entre elles. Essayons de bénéficier de ce temps pour avoir cette discussion scientifique.

Le chef de projet, pour la HAS.- J'aurais trois questions à vous poser. Si vous le permettez, je ne vais pas vous les poser en même temps, mais l'une après l'autre et dans l'ordre chronologique de votre présentation.

Revenons sur l'étude de Deharo, l'étude PMSI, où vous avancez qu'au regard du registre France TAVI, il y aurait 3 % de patients à risque intermédiaire, au regard notamment de la temporalité du remboursement octroyé pour le risque intermédiaire intervenu en 2019.

Faisons une petite rétrospective. L'étude PARTNER 2 avait bien été publiée dès 2016 et vous aviez fait une demande de remboursement pour le risque intermédiaire dès 2017 qui avait abouti à une ASA IV de la part de la commission. Certes, ce n'est pas allé jusqu'à la publication au Journal officiel de l'inscription de cette indication. Néanmoins, le signal aux équipes était donné pour l'efficacité et la sécurité qui étaient confortées, et les équipes ont pu commencer à implanter.

Je vous renvoie au rapport HAS de 2020 sur la réévaluation des TAVI qui se base notamment sur les données du registre France TAVI et les données qui sont remontées par les OMÉDIT au ministère de la Santé. Sur la période considérée, et j'ai relevé deux années, 2017 et 2018, il était stipulé que 11 % des patients avaient un risque intermédiaire en 2017, et 16,8 % avaient un bas risque. En 2018, les chiffres étaient les suivants, 26,3 % dans le bas risque et 11,7 % pour le risque intermédiaire. Comment expliquez-vous la différence entre les 3 % que vous annoncez et les chiffres qui avaient été rapportés au ministère de la Santé ?

M. ROUSSEL.- Écoutez, ce sont des documents qui nous sont transmis par la Société française de cardiologie. Il s'agit du rapport France TAVI. Concernant l'indication pour laquelle le produit a été utilisé, il n'y avait pas dans le CRF l'information « risque faible ». Ce n'était pas indiqué, il n'y avait pas la case.

La case « risque intermédiaire » a été créée dans le CRF en 2019. Ensuite, on peut extrapoler tout ce que l'on veut, mais je me base sur les données qui sont factuelles et vérifiables auprès de la SFC. Le CRF a été mis à jour tout simplement parce que, comme les indications n'étaient pas disponibles à la prise en charge de la collectivité, le CRF ne contenait pas cette information. Je ne peux pas vous dire quelle est la validité d'une information dont le CRF ne pourrait pas attester.

Le chef de projet, pour la HAS.- Je rassure aussi la commission, les données qui sont dans le rapport 2020 sont bien issues aussi de France TAVI et des données qui ont été remontées par les OMÉDIT.

M. ROUSSEL.- Un instant. On parle de 2015 à 2018. Peut-être que le Docteur Gèneux a un avis sur la population traitée à cette époque-là.

M. le Dr GENEUX.- C'est sûr qu'on est toujours en retard avec les publications et les adaptations des indications. Jusqu'en 2019, les patients qu'on traitait étaient à haut risque. Il n'y avait pas beaucoup de patients à risque intermédiaire. C'était surtout les patients à haut risque, en fait.

Le chef de projet, pour la HAS.- C'est dans votre pratique ou en France ?

M. le Dr GENEUX.- C'est surtout dans la pratique. Je dirais que les États-Unis, la plupart du temps, sont en avance sur l'Europe.

Le chef de projet, pour la HAS.- J'avais une seconde question en ce qui concerne la méta-analyse que vous avez reprise. En ce qui concerne les analyses de sensibilité, vous rapportez effectivement les RR sur la mortalité sans l'étude de Linke, et sans l'étude de Linke et Makkar.

Après, il convient de regarder le graphique où les bornes supérieures de l'intervalle de confiance sont rapportées - et il est important de les considérer -, et où la valeur 1 est incluse, ce qui peut remettre un peu en cause la validité des résultats.

J'avais juste une question sur les nouvelles générations de valves uniquement. Sauf erreur de ma part, j'ai regardé dans la publication et je n'ai pas retrouvé ce RR. L'avez-vous recalculé ? Comment l'avez-vous obtenu ?

M. CANDOLFI.- Pour les nouvelles générations, vous dites ?

Le chef de projet, pour la HAS.- Oui, exactement, le 0,35. J'ai lu avec attention toute la publication et je ne l'ai pas retrouvé.

M. CANDOLFI.- Il est sur l'écran en bas. Vous avez 0,56.

Le chef de projet, pour la HAS.- Oui, très bien, je vous remercie, je le vois, avec également 1,21 en borne supérieure de l'intervalle de confiance.

M. CANDOLFI.- Absolument.

De toute façon, ce qui ressort des études, c'est l'analyse de sensibilité et l'effet traitement qui reste. Après, avec ou sans Linke, cela reste significatif, on a assez de données qui démontrent vraiment qu'il y a vraiment un effet traitement. En plus, le niveau GRADE a été utilisé et il est de haut niveau, donc il y a vraiment une incertitude qui a été prise en compte.

Le chef de projet, pour la HAS.- Ma dernière question concernait le bas risque, puisque vous avez souligné dès le début de votre présentation que l'étude à 5 ans avait notamment été réalisée pour caractériser la durabilité des valves et qu'il était difficile de conclure sur les caractères cliniques durs.

Sauf erreur de ma part, dans la publication du New England, il est également stipulé que le plan d'analyse statistique a été amendé pour analyser deux critères de jugement composites, l'un non hiérarchique et l'autre hiérarchique, qui visaient à comparer, pour le premier, les décès, les AVC et les réhospitalisations et pour le hiérarchique, les décès, les AVC, les AVC invalidants et le nombre de jours de réhospitalisation. Sauf erreur de ma part, cela a bien fait l'objet d'un amendement permettant d'évaluer des critères durs et finalement, cela sort non significatif entre la chirurgie et la SAPIEN 3. Cela ne permet donc pas d'évaluer que la durabilité, mais également des critères cliniques durs.

M. CANDOLFI.- C'est sûr qu'avec les patients, tout le calcul de l'échantillonnage a été fait pour démontrer la supériorité à 12 mois. Les patients, ensuite, ont la vraie vie, il se passe des choses. Il est clair que cette étude n'a jamais été désignée pour montrer quoi que ce soit à 5 ans. Après, vous avez raison, dans la dernière étude, dans la publication, il y a eu un amendement au protocole sur le critère, mais lorsqu'on regarde vraiment l'ensemble des événements à 5 ans, sur l'ensemble de la période, on voit vraiment une différence significative de 103 jours.

Peut-être que le Docteur Généreux, qui a vraiment été dans l'étude PARTNER 3, voudrait ajouter des précisions à ce niveau-là.

M. le Dr GÉNEREUX.- C'est sûr que la taille de l'échantillon n'a pas été conçue pour répondre à la question à 5 ans. On le sait. Il a été utilisé un win-ratio à 5 ans pour essayer de voir combien de « wins » et de « loss » faisaient la chirurgie et le TAV.

En utilisant cette méthodologie, il y a quand même une tendance à la supériorité du TAVI avec un bénéfice de 103 jours. C'est le mieux que l'on puisse faire, donc on fait avec ce qu'on a pour nous rassurer à 5 ans, mais les données à 5 ans et éventuellement à 10 ans, cela va être focussé sur la durabilité parce que sinon, on aura besoin de 10 000 patients. La mortalité et les « strokes », ce sont des événements qui sont excessivement rares et c'est bien.

C'est pour cela qu'il faut utiliser des acrobaties statistiques pour essayer d'extraire une tendance de bénéfice, et c'est ce que nous avons vu avec le win-ratio et avec l'accumulation des événements à travers le temps. Encore une fois, ce qui arrive avec la chirurgie, c'est qu'on meurt plus tôt, on fait des AVC plus tôt et avec le TAVI on meurt plus tard et on fait des AVC plus tard.

C'est pour ça que le patient va choisir de mourir plus tard et d'avoir son AVC plus tard. C'est un peu la saveur de l'analyse supplémentaire qui a été faite. Je suis d'accord que c'est sous-optimal en tenant compte du nombre de patients, mais c'est le mieux qui a été fait.

Le chef de projet, pour la HAS.- D'accord, donc vous dites qu'il y a une tendance à la supériorité. Quand je reprends le New England et les conclusions des auteurs qui disent qu'il n'y a pas de différence entre les deux groupes de traitement, finalement, cette conclusion n'est pas valable ?

M. le Dr GÉNEREUX.- De quel end point parlez-vous ?

Le chef de projet, pour la HAS.- C'est la conclusion générale de l'article.

M. le Dr GÉNEREUX.- Quand vous écrivez au New England, ils réécrivent toujours l'ensemble du papier.

Le chef de projet, pour la HAS.- C'est simple, c'est « pas de différence significative entre les deux groupes de traitement sur les deux critères primaires composites ».

M. le Dr GÉNEREUX.- Sur ces critères, c'est sûr qu'il n'y a pas de différence, et c'était probablement lié à un manque de puissance. C'est pour cela qu'il y a eu des win-ratios avec des cumulations et des données cumulatives à 5 ans.

M. CANDOLFI.- Si j'ose dire, il y a une différence, elle n'est juste pas significative parce qu'il manque un effet de taille. Il n'y a pas assez de patients et cela n'a jamais été l'objectif de montrer une différence à 5 ans, mais si vous prenez l'ensemble de la période sur les 5 ans, la différence reste à 12 mois, elle reste à 24 mois. Sur l'ensemble, c'est 103 toujours, c'est significatif et cela favorise SAPIEN 3 et nous avons la supériorité.

M. ROUSSEL.- Si on raisonne par l'absurde, si on prend n'importe quelle étude à 5 ans, par définition, si encore on est dans une population pédiatrique, je veux bien qu'on puisse suivre les patients, mais dans notre population où on a un âge moyen de 75 ou 80 ans, les patients décèdent parce que c'est juste le cours des choses. Par définition, effectivement, on va avoir un manque de puissance ou alors il faudrait, pour observer des événements heureusement rares, avoir une taille qui n'est pas compatible avec la réalité des choses. Par définition, à 5 ans, on ne pourra pas démontrer de choses significatives. C'est d'ailleurs pour cela que ce n'était pas l'objectif initial.

Après, qu'il y ait un papier pour continuer d'explorer les choses, c'est exploratoire, mais cela ne peut ni ne doit emporter la décision. C'est exploratoire. J'avoue que je suis très gêné par cette discussion parce que j'ai l'impression que si nous avons montré un résultat exploratoire pour soutenir une ASA, on nous aurait dit que c'était exploratoire, et là, on dit « c'est exploratoire, mais la question posée par tout le monde est de savoir quelle est la durabilité du TAVI par rapport à la chirurgie », puisque c'est la question que se pose la communauté scientifique, donc on répond à cette question et on nous dit « d'accord, mais vous n'arrivez plus à démontrer, in fine, la supériorité sur les critères durs à 5 ans ».

Oui, mais on le savait dès le départ. Par définition, on ne peut pas démontrer à 5 ans, sur un échantillon fait pour 1 an sur une population qui va mourir parce qu'elle est âgée. On ne pourra pas le démontrer, on n'aura plus la puissance. On le savait et ce n'est pas une découverte.

En revanche, ce qui est important, c'est de vérifier qu'il n'y a pas de signal et qu'il y a une durabilité. Surtout, j'attire votre attention sur une chose. Je suis médecin et je viens de la gériatrie. Les années n'ont pas la même valeur en fonction de l'âge. Chez des patients de 80 ans, quelques mois, ça a beaucoup de valeur. Là, on est en train de dire qu'on leur fait gagner une

saison sans évènement. C'est-à-dire qu'ils vont pouvoir vivre avec leurs familles à la maison, sans être hospitalisés, sans AVC – et Dieu sait que les AVC sont un facteur de perte d'autonomie – et évidemment, sans décès.

C'est ça qui est vraiment important et l'intérêt de cette étude à 5 ans n'est plus de montrer les mêmes facteurs qu'on a démontrés à 1 an, puisque l'efficacité du produit a été démontrée sur la mortalité, puisqu'ils meurent moins, et sur la qualité de vie initiale, puisqu'ils gagnent des mois de qualité de vie. Ensuite, on voit que dans le temps, ils ont une période de vie beaucoup plus longue, de 103 jours - et c'est statistiquement significatif puisqu'on a encore assez de puissance pour le faire -, sans évènement, et où ils peuvent vivre correctement.

Si on essaie de remettre le patient au centre de la réflexion, et en tout cas c'est notre façon de voir les choses, si on essaie d'oublier un peu les chiffres, les courbes, les Kaplan-Meier et compagnie, pour un patient, vivre plus longtemps, on pense que c'est de nature à l'intéresser.

Le chef de projet, pour la HAS.- Je n'ai plus de questions.

M. le Président.- Monsieur Lantelme ?

M. le Pr LANTELME.- Bonjour. J'aurais une question pour Monsieur Généreux. Dans votre pratique, quelle proportion représentent les valves autoexpansibles, puisque vous disiez que vous posiez tout type de valves ?

M. le Dr GÉNEREUX.- Dans la pratique, nous sommes quatre opérateurs et nous avons 65 % de SAPIEN et à peu près 35 % d'expandable. On fait à peu près 800 TAVI par année.

M. le Pr LANTELME.- Pourriez-vous nous préciser, pour vous, dans les grandes lignes, les indications différentielles des deux valves ?

M. le Dr GÉNEREUX.- Comme je l'ai mentionné dans ma présentation, pour la plupart des patients, dans 80 % des cas, on peut poser les deux sans problème. Le nerf de la guerre est dans les 20 % plus complexes puisque les aortes sont calcifiées et tortueuses, il y a du calcium dans la chambre de chasse du ventricule gauche, donc c'est dans ces 20 % qu'on voit la différence des prothèses.

Évidemment, les self-expandable, MEDTRONIC, COREVALVE, donc les plus longues, ont été typiquement associées avec les cas où on a du calcium dans la chambre de chasse, parce qu'on avait peu des ruptures de l'anneau, donc on prenait donc des valves qui étaient potentiellement plus douces à l'implantation. On s'est rendu compte qu'il y avait 30 % de poses dilatées, donc

c'est un problème. Il y a des situations où on prend les self-expandable, un cas de 92 ans avec une grosse roche de calcium.

Cependant, il y a des patients, quand les coronaires sont très basses ou que les sinus sont trop petits, pour qui on ne peut pas mettre de self-expandable, puisque comme vous le voyez, la jupe est très large, cela va occlure les coronaires. Quand les aortes sont très calcifiées et tortueuses, on ne peut pas l'utiliser la COREVALVE parce que le cathéter est extrêmement rigide donc on va endommager l'aorte.

Il y a des mauvais cas dans les deux. On regarde, on dit « cette anatomie n'est pas bonne pour le COREVALVE, celle-ci n'est pas bonne pour la SAPIEN », et on prend l'autre valve. Il y a une conception selon laquelle la COREVALVE a toujours les mauvais patients, et c'est faux. En fait, parce que la SAPIEN 3 est plus flexible, on l'utilise dans les cas les plus extrêmes.

C'est vrai qu'on utilise la COREVALVE, dans ma pratique, la self-expandable, quand il y a beaucoup de calcium dans la chambre de chasse, mais le « downside » de cela, c'est d'avoir des fuites paravalvulaires. Oui, la COREVALVE aura plus de fuites paravalvulaires, mais cela ne tue pas les patients à 30 jours. Ce qui tue les patients à 30 jours avec le COREVALVE, c'est le cathéter qui ramone l'aorte et qui fait des AVC, qui va disséquer l'aorte, quand les aortes sont tortueuses.

Ce qui est important c'est que, s'il y a une interaction qui existe, si on prend les 20 % de patients complexes, la SAPIEN va tuer deux fois plus, mais la COREVALVE va tuer cinq fois plus, donc la COREVALVE est moins adaptée pour des anémies complexes, et c'est là que la mortalité, les AVC, les dissections arrivent.

Évidemment, tout ce que je dis est intangible et c'est excessivement difficile, pour cette raison, de le contrôler, mais il y a quand même 65 % de la population qui utilisent SAPIEN pour une raison. C'est parce qu'elle est plus facile à manipuler dans les conditions extrêmes. Si vous me parlez de 80 % des patients, on peut prendre les deux et cela va être bien, mais ce n'est pas là que les complications arrivent. Il y a 5 % de besoin de deux valves pour COREVALVE dans les études, et pas dans SAPIEN, parce qu'elle bouge trop.

C'est vraiment un problème de conception de la longue valve qui la rend un peu plus difficile à contrôler. C'est le rationnel qu'on utilise dans notre centre et je pense que c'est le rationnel que les centres à haut volume utilisent. Encore une fois, vous pouvez avoir des centres à 70 % de COREVALVE et 30 % de SAPIEN par préférence, parce qu'ils ont commencé avec COREVALVE, mais encore une fois, les cas les plus difficiles vont être faits avec SAPIEN parce que c'est le mode de livraison qui compte.

Tous les accès alternatifs sont faits la plupart du temps avec les SAPIEN. C'est très rare qu'on fasse des accès alternatifs avec des COREVALVE. La SAPIEN hérite beaucoup de cas complexes sans signaux de mortalité ou d'AVC, et c'est pour cela que les études de données réelles sont excessivement importantes, parce que ces données de Van Belle ne sont pas représentées dans les études randomisées. Ce sont des patients qui sont exclus. On les a choisis. Ce sont 50 % de cas, et les autres on les envoie dans la nature se faire traiter.

C'est là que les études de vie réelle sont importantes, et les signaux qu'on voit sont concordants avec la pratique, mais souvent, on n'a pas le choix, on prend la valve qu'il faut et on paie le prix, mais il y a clairement une interaction avec la longue prothèse, donc dans un cas extrême, si on entre avec une longue prothèse qui n'est pas flexible, c'est clair qu'on va faire plus de casse. Cela n'a pas été discuté assez, à mon avis.

M. le Pr LANTELME.- Je vois ce que vous dites, c'est très important. Ce que vous sous-entendez, c'est qu'on a quand même un algorithme de décision dans le choix de la prothèse, et c'est la remarque qui avait été faite par rapport à cette étude en vie réelle qui est une étude très intéressante. C'est que finalement, cet algorithme individuel de décision n'est pas pris en compte dans les variables d'ajustement puisque ces variables d'ajustement sont, par définition, uniquement celles qui sont présentes dans les données du PMSI.

C'est surtout cela. Vous avez parlé des calcifications de la chambre de chasse et de toutes ces choses-là qui nous faisaient un peu peur il y a quelques années, avec la calcification tueuse et c'est vrai que souvent, ces patients-là héritaient et héritent encore plutôt de valves auto-expansibles. C'est ce côté de la mécanique interne de décision et de choix de la prothèse qu'on arrive mal à transcrire dans le score de propension.

M. le Dr GENEREUX.- Si je peux faire un commentaire, vous avez raison, il faudrait un CR qui détaille les données du scan. Ceci dit, avec 38 variables, quand vous avez le diabète par exemple, une histoire d'AVC dans le passé, ce sont des facteurs qui sont très corrélés à la calcification de l'aorte et au LVOT. Si on peut contrôler pour l'ensemble des comorbidités vasculaires ou de diabétiques, ou d'âge, je ne serais pas surpris de voir que les deux, les trouvailles de calcium dans l'aorte ou de LVOT vont être égales parce que c'est souvent le reflet d'à quel point les patients sont malades.

Je vais ajouter un commentaire. La calcification du LVOT est mauvaise, mais ce n'est pas ce qu'il y a de plus mauvais. Le plus mauvais, ce sont les coronaires basses, les petits sinus et les aortes

calcifiées. C'est là que les AVC arrivent. Avoir un LVOT calcifié, c'est correct, cela va donner des fuites avec la COREVALVE, mais cela ne va pas tuer le patient.

C'est vrai qu'il va y avoir plus de LVOT calcifiés dans la COREVALVE, mais il va y avoir beaucoup plus d'autres choses qui sont encore plus néfastes avec la SAPIEN comme des tortuosités de l'aorte ascendante et de la crosse, et les calcifications de la crosse. Je suis rassuré parce qu'il y a beaucoup de colinéarité entre les 38 variables contrôlées et la présence de calcium entré dans l'aorte. Cela pourrait nous rassurer même si ce n'est pas parfait.

M. le Pr AMABILE.- Je voulais poser une question. Finalement, dans ces études qui ont été faites, quand on fait des études contrôlées, par exemple SAPIEN versus COREVALVE et qu'on utilise des patients qui ont des anatomies identiques, j'imagine qu'on va avoir de moins bons résultats dans le groupe de la COREVALVE puisqu'elle s'adapte moins au patient. Est-ce que ces méta-analyses sont capables de récupérer ces différences d'anatomie ? J'ai l'impression que les résultats sont quand même essentiellement liés à l'anatomie, finalement, ou disons en partie. Du coup, quand vous me parlez des 80 % de patients à qui on peut mettre une COREVALVE et une SAPIEN, ont-ils les mêmes résultats ?

M. le Dr GNEREUX.- Il y a des études contrôlées randomisées qui sont associées et ce qu'on voit, c'est que ce qui fait mal à la COREVALVE, c'est vraiment l'instabilité à l'implantation. Quand on la déploie, c'est un peu une surprise, par en haut, par en bas, il y a beaucoup de contrôles à faire, ce qui est correct dans les centres experts, mais dans des centres « average », ou moyens, cela ne marche pas. C'est là qu'on a le plus d'embolisations de valve. Quand on regarde, on a 5,5 % de valves embolisées et c'est un problème. C'est catastrophique d'avoir une valve dans l'aorte. Après cela, on voit plus de pacemakers, parce que la valve est plus basse. On voit plus de pacemakers, on voit plus fuites, d'AVC et d'embolisations. Ce sont des catastrophes.

On peut traiter 80 % des patients, oui, mais on va avoir un trend. Si on prend 20 000 patients COREVALVE et SAPIEN, je suis convaincu qu'on va avoir plus d'AVC, plus de pacemakers et plus de fuite et de mortalité avec le COREVALVE. Ce sera un petit chiffre, mais on va voir une différence de par la nature de la prothèse. C'est le problème en fait avec les prothèses MEDTRONIC qui ont itéré à travers les dix dernières années et qui n'ont rien changé en fait. Ils ont changé, ils ont mis une jupette et des marqueurs. C'est un problème. Ce n'est pas le pinpoint. Le pinpoint, c'est le mode de déploiement, la longueur de la prothèse et le fait de couvrir le coronaire.

Le problème qu'on voit, 7 ans après les COREVALVE, quand elles reviennent, c'est qu'on n'est pas capable d'engager les coronaires. Il y a des personnes qui meurent sur la table d'un infarctus aigu

par une incapacité d'engager les coronaires et quand il faut les retraiter, on met une SAPIEN dedans, et là il faut enlever les feuillets, et c'est vraiment problématique.

Nous verrons dans les 10 ou 15 prochaines années la COREVALVE qui va diminuer dans son utilisation de par son mode d'échec qui est extrêmement difficile à traiter et c'est le problème. Je ne suis pas surpris de voir les résultats et cela confirme ce que tout le monde voit, mais les gens ont peur de le dire. C'est de la politique. Il y a beaucoup de politique. On ne veut pas froisser MEDTRONIC, mais la réalité, ce sont les patients et c'est ce qui compte. Pour moi, les résultats sont très parlants.

M. le Pr AMABILE.- Justement, pour rebondir sur cela, finalement l'étude de Deharo est une étude en vie réelle dans laquelle il n'y a finalement pas que des gros centres parce qu'en France, la pratique est totalement différente de celle que vous avez aux États-Unis où vous êtes le plus gros centre de TAVI nord-américain. Finalement, en France, il y a une cinquantaine de centres qui font du TAVI avec des gens qui font 80 TAVI dans l'année. Du coup, est-ce que cette étude de Deharo est aussi intéressante que cela ?

Moi, ce qui m'intéresse quand je regarde une étude, c'est quelle valve pour quel patient, mais pas quel cardiologue pour tous les patients. Vous voyez ce que je veux dire ?

M. le Dr GENEUREUX.- La vie réelle, c'est la même chose aux États-Unis. On est une exception. Avec 800 TAVI, c'est une exception. La plupart des centres font 50 TAVI dans l'année. Il y a 700 centres de TAVI aux États-Unis et la plupart en font 50 ou 75. C'est ça le problème, en fait.

Moi, je crois que les études de vie réelle sont excessivement importantes pour faire un complément des études randomisées. Malheureusement, on n'a pas d'étude randomisée bien faite avec beaucoup de patients COREVALVE SAPIEN. Même l'étude SMART qui va arriver, c'est petit, c'est une sous-étude de population. Je ne pense pas que cela va le faire, parce que ce sont des questions qui sont très chargées, mais ce que l'on peut voir, c'est qu'il y a des différences fondamentales et les petits centres vont souvent partir avec SAPIEN parce que c'est plus facile et ils vont l'utiliser à toutes les sauces, et c'est parfois-là qu'ils vont se brûler parce qu'ils auraient dû prendre une COREVALVE et vice-versa.

Les petits centres commencent avec une valve et c'est une erreur parce que selon les indications, on peut toujours trouver où une valve va avoir sa place plutôt que l'autre, mais le problème, c'est que la COREVALVE est beaucoup plus difficile à manipuler. Mettre une COREVALVE, c'est un art, c'est beaucoup plus de technique, moins reproductible. C'est pour cela que nous avons ces résultats.

Je pense que la vie réelle, c'est important parce que les patients vont aller dans un hôpital et ils ne savent pas ce qu'ils vont avoir.

M. ROUSSEL.- Pour ajouter un point, je pense que l'innovation n'est pas une innovation sous cloche. L'innovation est importante quand elle rejoint la population et quand elle permet de traiter des patients. J'entends votre remarque dans une discussion théorique où on pourrait isoler tous les facteurs et regarder uniquement l'aspect technique. Là, l'aspect technique, le Professeur Généreux l'a parfaitement exposé. C'est-à-dire que l'aorte est un coude, une épingle et il faut tourner dans cette épingle avec un stent plus ou moins long. On comprend très bien que plus le stent est long, plus il est compliqué de faire une épingle courte. Ça, même moi qui ne suis pas cardiologue interventionnel, j'arrive à le comprendre. Ça, c'est l'aspect très mécanistique.

L'aspect plus humain, c'est quand on est face au patient et qu'on traite le patient. Une vraie innovation, je pense, ce n'est pas seulement une innovation qui sur le papier est intéressante, ce qui est le cas de SAPIEN, mais c'est une innovation qui en plus permet de traiter correctement le patient sans qu'on soit obligé d'avoir le meilleur médecin qui a la meilleure expérience. C'est, dans la vraie vie, le dispositif qui est utilisable de manière reproductible par la majorité des praticiens. C'est vraiment cela qui fait la différence.

Ce que l'on voit, c'est qu'en théorie c'est bon, mais que la reproductibilité du système fait qu'en pratique et en vie réelle, c'est bon aussi. Je pense que c'est ce qu'il faut garder à l'esprit.

M. le Président.- Y a-t-il d'autres remarques ? Merci infiniment de votre présentation et d'avoir répondu aux diverses questions.

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

M. le Président.- La discussion est ouverte.

J'avais une question à vous poser, Monsieur Lantelme, sur la différence technique de pose entre la SAPIEN et les autres. Adhériez-vous à ces 20 % très difficiles et dans lesquels manifestement et techniquement on a une supériorité de par la conformation même de la valve SAPIEN par rapport aux autres ?

M. le Pr LANTELME.- Là où j'adhère, c'est qu'effectivement, la SAPIEN a pour elle une simplicité et une reproductibilité alors qu'effectivement, l'EVOLUT est une valve qu'on a très souvent besoin de positionner en plusieurs fois. On est obligé de la recapturer et de la repositionner, elle est un peu moins prévisible dans la façon dont elle est implantée.

L'avantage principal de la SAPIEN, du fait qu'elle est moins encombrante, c'est que le cathéter sur lequel elle est montée est un cathéter qui est flexible. C'est-à-dire que vous pouvez faire « béquer » le cathéter pour essayer d'épouser les mouvements de l'aorte, ce qui n'est pas le cas du cathéter de la COREVALVE qui, finalement, se déforme sans que vous ne puissiez conditionner cela.

Effectivement, je ne sais pas si je dirais 80 %, mais vu l'expérience qu'il a je pense qu'on peut lui faire confiance sur le fait que dans la grande majorité des cas, les deux valves sont implantables. Sur des aortes extrêmement tortueuses, ce sont souvent même les deux valves qui sont en grande difficulté parce que même si la valve EDWARDS est orientable, elle a quand même une certaine rigidité et sur des aortes très tortueuses, on peut avoir des soucis.

Ce qui nous faisait très peur il y a quelques années, c'était les calcifications que l'on appelait « tueuses », qui sont des calcifications de l'anneau aortique qui descendent sur la mitrale et pour lesquels on avait peur que l'expansion par ballon crée une rupture d'anneau. On avait tendance à privilégier les valves autoexpandables qui sont des valves un peu plus douces dans leur déploiement. On y revient un peu.

Globalement, on peut assez bien adhérer à ce qu'il dit sur la facilité d'utilisation d'EDWARDS et sur le côté un peu plus difficile de l'utilisation de l'EVOLUT.

Pour autant, d'abord, à titre personnel, je trouve que le ton était pénible. Nous ne sommes pas habitués à des auditions sous haute tension et je trouve que c'était le cas. En tout cas, finalement, pour ce qui est du haut risque, les limites de l'étude principale qu'ils avancent, qui était la méta-analyse, restent. Nous avons conclu que c'était une méta-analyse qui était peu convaincante, c'est quand même là-dessus avant tout que se base leur demande, et je ne trouve pas que finalement, ce qu'ils nous ont présenté ait amené à lever cette fragilité.

Le chef de projet, pour la HAS.- Puis-je me permettre d'apporter quelques éléments complémentaires justement sur ce haut risque et cette contre-indication ? Sur cette slide, ils revendiquent une ASR de niveau I par rapport aux TAVI auto-expansibles inscrits sur la LPP.

Au niveau des TAVI auto-expansibles, vous avez l'EVOLUT PRO, la NAVITOR, et les trois petites, la ACURATE, la COREVALVE EVOLUT R et la COREVALVE EVOLUT PRO. Vous avez la méta-analyse qui a porté sur plus de 3 000 patients et qui porte à la fois sur la SAPIEN 3 et la SAPIEN XP et, en auto-expansible, la COREVALVE de première génération qui n'existe plus, la COREVALVE EVOLUT R, la EVOLUT PRO, la PORTICO qui n'est pas inscrite et la ACURATE qui a fait l'objet d'une radiation. Pour Deharo et collaborateurs, c'est l'EVOLUT R.

Regardons maintenant la pratique puisqu'ils veulent une ASR I par rapport à ce qui est aujourd'hui utilisé. En 2023, vous avez 185 EVOLUT PRO qui ont été utilisées et 290 EVOLUT R. Par contre, la EVOLUT PRO+ et la NAVITOR ont été celles qui ont été principalement utilisées. Or, vous pouvez voir que dans la méta-analyse et l'analyse de Deharo et collaborateurs, finalement, aucune de ces valves n'est retrouvée. Quelque part, ils revendiquent une ASA et un comparateur, mais vous n'avez aucune preuve tangible qui compare les valves aujourd'hui utilisées par rapport à la SAPIEN 3.

Je reviens également sur la méta-analyse, où on avait dit qu'effectivement l'effet traitement à 0,51 était porté par une étude à haut risque de biais. Lorsque nous la retirons, on a un intervalle de confiance qui frôle voire dépasse le 1, donc pas de différence entre les SAPIEN et les valves auto-expansibles, en sachant qu'encore une fois, je rappelle que seuls 21 patients avaient eu la COREVALVE EVOLUT PRO, qu'il y avait l'ACURATE qui n'est pas inscrite, ni la PORTICO et la COREVALVE EVOLUT R qui n'est plus utilisée.

Là, ce ne sont pas des résultats portés à 70 %, mais à 50 % par une étude à fort niveau de biais et les analyses de sensibilité rendent les résultats non significatifs.

En ce qui concerne l'étude de Deharo, quand ils parlaient du risque intermédiaire, seulement 3 % dans le registre France TAVI, ici, je vous ai repris le tableau du rapport de 2020 de la HAS. En 2017 et en 2018, vous pouvez déjà vous rendre compte que les scores sont partiellement renseignés et ne sont pas exploitables pour 30 % à 40 % de la cohorte et pour ceux dont les scores sont renseignés, on se rend compte qu'en 2017 on avait déjà du risque intermédiaire et du bas risque et encore plus en 2018.

Je reviens également sur le bas risque avec l'étude PARTNER 3. La conclusion des auteurs à 5 ans de suivi souligne l'absence de différence significative sur les critères durs de mortalité et d'AVC entre la chirurgie et le TAVI. Je vous rappelle également l'avis qui a été rendu au mois de janvier sur la EVOLUT FX, donc la COREVALVE, qui avait également des résultats à 5 ans pour le bas risque et, au regard des résultats fournis sur le critère « décès ou AVC invalidant », la commission avait rétrogradé le niveau d'ASA par rapport à la chirurgie en le passant d'une ASA III à une ASA IV, ce qui pose la question de la cohérence des avis rendus par la CNEDiMTS à deux mois d'intervalle sur une même technologie.

Là, c'était juste pour retracer un peu ce qui avait été demandé à l'industriel pour la mise à jour de son dossier medicotechnique. Il vous a avancé le fait qu'il n'a pas eu le temps d'argumenter, et il nous a répondu et tout lui avait été demandé.

J'en ai terminé.

M. le Président.- Merci beaucoup. Dominique Costagliola ?

Mme le Dr COSTAGLIOLA.- Je voulais faire une remarque parce que quand on dit qu'on a calculé une étude pour avoir la puissance à 1 an et qu'on ne le l'a pas à 5 ans, ce que l'on regarde c'est la survenue d'évènements, et à 5 ans il y en a forcément plus qu'à 1 an. À 5 ans je n'ai donc pas moins de puissance qu'à 1 an.

Ça, c'est un raisonnement qu'on prend et qu'on jette, alors que par ailleurs, ils nous prenaient de haut en nous disant qu'on ne savait pas lire. J'ai trouvé que cette audition était effectivement un peu désagréable. La plupart du temps ça ne l'est pas, mais là c'était particulièrement désagréable, du genre « vous êtes des nuls vous ne savez pas lire », mais en plus, on nous prend pour des idiots.

Mme le Dr HIDDEN LUCET.- Je voulais faire un commentaire supplémentaire. Je ne reviens pas sur tout ce que nous avons regardé sur la qualité des études et le fait que, finalement, ces études qui sont toujours rétrospectives, qu'elles soient faites sur le PMSI ou sur les autres, ne permettent pas de comparer ces valves parce qu'il y a une sélection des patients, une sélection des médecins. Les médecins sélectionnent leurs patients et l'anatomie les sélectionne, nous sommes tous d'accord là-dessus.

Pour me rassurer en quelque sorte, j'ai fait la bibliographie récente et il y a d'autres études qui sont sorties comparant ces deux types de valves — parce que c'est ce que nous jugeons — et qui toutes finissent par dire qu'il n'y a pas de différence objectivable actuellement avec les données que nous avons.

Bien sûr, elles sont différentes. Effectivement, les coronaires risquent d'être un problème avec les auto-expansibles. Il y a des études qui sont sorties en 2023 et des méta-analyses — qui d'ailleurs ont exclu celle de Deharo pour des raisons de biais — qui finissent par conclure que, pour l'instant, pour les raisons qui ont été énumérées, on n'est pas capable de différencier ces deux valves en termes uniquement de mécanique de la valve sur la survie. Je voulais juste vous partager ça puisque c'est une des questions que je m'étais posé, de savoir si nous étions vraiment des andouilles quand nous avons étudié la valve la première fois, puisqu'on nous le dit, ou pas. Cela m'a un peu rassurée.

M. le Pr LANTELME.- Pour aller dans le sens de Madame Lucet, si la question était tranchée, il n'y aurait pas une étude randomisée lancée en France - je crois que c'est l'étude BEST - comparant les deux prothèses.

Le chef de projet, pour la HAS.- Vous avez la diapositive de vote si vous voulez passer au vote, mais avant de voter, cet avis nécessite deux adaptations totalement mineures que je vous propose d'introduire quelle que soit l'issue de votre vote. Nous avons actualisé une phrase type sur l'IRM compatibilité qui n'a absolument aucune incidence.

Par contre, en relisant les conclusions que nous avons écrites pour le bas risque et pour qu'il n'y ait aucune ambiguïté possible, nous avons marqué « bien que le demandeur ne revendique aucune modification des avis précédemment émis par la commission, il a été demandé que soient fournis les résultats disponibles les plus récents de l'étude PARTNER 3 ». Ce n'est pas exact, c'est « une revue exhaustive de la littérature » et pas uniquement PARTNER 3. Je vous propose donc de l'écrire en ce sens.

M. le Président.- Dans ce cas on peut écrire « les résultats disponibles de l'ensemble des études et notamment de l'étude PARTNER 3 », si tout le monde est d'accord.

Le chef de projet, pour la HAS.- Exactement. Très bien. Comme il y avait d'un côté la demande de revalorisation de l'ASA et qu'ils sont revenus sur le fait qu'ils ne souhaitent pas modifier pour le bas risque, je vous propose donc de faire deux votes, la contre-indication et le risque dans un premier temps et le bas risque dans un second temps.

Il avait été octroyé par la commission une ASR de niveau V par rapport aux autres TAVI inscrits sur la LPP dans la contre-indication ou le haut risque et également dans le risque intermédiaire. Vous pouvez donc voter le maintien ou non de ces premières conclusions.

M. le Président.- Nous commençons donc sur ce premier point, la contre-indication, le haut risque et le risque intermédiaire, avec le maintien de l'avis ou non.

(Il est procédé au vote.)

Résultat du vote :

Maintien de l'avis : 18 voix

Abstention : 4 voix

M. le Président.- Nous passons au deuxième item sur le bas risque avec, pareil, un maintien de l'avis ou non.

Mme LE FLOCH, pour la HAS.- Vous pouvez toujours voter « maintien », « non-maintien » ou « abstention ».

(Il est procédé au vote.)

Résultat du vote :

Maintien de l'avis : 21 voix

Abstention : 1 voix

M. le Président.- Merci beaucoup. Merci à notre chef de projet.