



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 30 janvier 2024

1. Audition - Demande d'inscription (LPP) EVOLUT FX, Bioprothèse valvulaire aortique implantée par voie artérielle transcutanée (7367) MEDTRONIC FRANCE S.A.S.

M. LE GRALL, Président.- Re-bonjour tout le monde. On commence la séance de cet après-midi par l'audition de Medtronic sur EVOLUT FX, bioprothèse valvulaire aortique implantée par voie transcutanée artérielle. Bonjour, Messieurs, Mesdames. Merci d'être venu pour cette audition présentielle pour nous faire part de vos remarques à la suite de l'avis que nous avons pu donner sur EVOLUT FX. On va vous laisser vous présenter. Ensuite, nous allons revenir sur l'avis que nous avons donné, puis vous aurez 15 minutes pour nous faire part de vos remarques. On discutera à la suite. Je vous laisse la parole pour vous présenter. Ensuite, on passe à la présentation.

M^{me} JADAT.- Monsieur le Président, Mesdames et Messieurs les membres de la commission, merci beaucoup de nous recevoir aujourd'hui pour cette audition concernant EVOLUT FX. Je suis Céline Jadat, adjointe au département économie de la santé et remboursement chez Medtronic. Je suis accompagnée de mes collègues, Constance Mauratille, responsable accès au marché thérapie cardio-vasculaire, Thibaud Simon, chef de produit pour la division TAVI. Nous sommes aujourd'hui accompagnés du professeur Emmanuel Teiger, chef de service de cardiologie au CHU Henri Mondor.

M. LE GRALL, Président.- On peut attaquer. Madame la chef de projet, je vous passe la parole pour le rappel de l'avis que nous avons donné.

Une chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Nous accueillons aujourd'hui Medtronic au sujet d'une demande d'audition pour EVOLUT FX. Il s'agissait d'une demande d'inscription sur la liste des produits et prestations remboursables pour ce TAVI implanté par voie artérielle transcutanée.

EVOLUT FX est une évolution technique incrémentale de la bioprothèse EVOLUT PRO + qui elle-même est déjà inscrite sur la liste des produits et prestations remboursables. En ce qui concerne la bioprothèse, elle reste inchangée. Seuls trois marqueurs radio-opaques ont été introduits, les principales modifications ayant porté sur le système d'insertion, avec une modification de l'extrémité distale, une modification du dessin de la capsule et de la tige de support, une modification de la gaine d'introduction et de la gaine de stabilité.

Il s'agit d'une première demande d'inscription sur la LPPR dans les indications de la gamme EVOLUT déjà inscrites : Les patients avec sténose aortique native sévère symptomatique. L'indication doit être posée en réunion de concertation pluridisciplinaire en prenant en compte les scores de risque opératoires et les comorbidités associées. Un focus sur le bas risque pour les patients opérables avec un score STS < 4 %. L'indication est limitée aux patients d'au moins 70 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.

Dans ces indications, Medtronic revendique une absence d'amélioration du service attendu par rapport à la précédente génération inscrite sur la LPP, à savoir EVOLUT PRO +.

Quels ont été les éléments de preuve retenus par la commission ? :

- deux études observationnelles à simple bras spécifiques portant respectivement sur 226 et 100 patients avec une durée de suivi à 30 jours ;
- deux études observationnelles à simple bras spécifiques des générations précédentes, EVOLUT Pro et EVOLUT PRO +, portant respectivement sur 504 et 1 616 patients également suivis à 30 jours ;
- l'étude EVOLUT LOW RISK, étude contrôlée randomisée comparant la gamme COREVALVE à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique conventionnelle chez les patients à bas risque chirurgical, portant sur plus de 1 300 patients et une durée de suivi à quatre ans.

Au regard de l'analyse de ces études, les conclusions de la commission étaient les suivantes. Cinq études portant sur différentes générations de COREVALVE/EVOLUT sont fournies. Parmi les études non spécifiques à EVOLUT FX, mais portant sur les générations précédentes, les résultats de l'étude EVOLUT LOW RISK à quatre ans de suivi confirment l'intérêt de la gamme COREVALVE chez les patients à bas risque, sans démontrer de supériorité d'une technique par rapport à l'autre, alors que le nombre de patients ayant subi des gestes chirurgicaux concomitants dans le groupe chirurgie de valve aortique conventionnelle 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. Bien que les données écho-cardiographiques semblent montrer de meilleurs résultats sur le gradient et la surface aortique avec le TAVI, mais de moins

bons résultats sur les fuites paravalvulaires par rapport à la chirurgie, elles restent à interpréter avec prudence au regard du nombre important de données manquantes.

Enfin, pour pouvoir comparer le TAVI à la chirurgie, il conviendrait d'obtenir les résultats pour chacune des cohortes TAVI et chirurgie en procédure isolée. Un petit focus sur ce dernier point puisque dans le groupe TAVI, on avait moins d'angioplasties concomitantes que dans le groupe chirurgie par rapport au nombre de pontages aortocoronariens et on avait presque 20 % de la cohorte chirurgicale qui avait un geste de chirurgie cardiaque concomitante.

En ce qui concerne les données spécifiques à EVOLUT FX, elles sont de nature descriptive et exploratoire. Ces résultats préliminaires à court terme, à 30 jours, et les données de matériovigilance fournies n'appellent pas de commentaires particuliers.

Ainsi, la commission avait octroyé une ASA V par rapport à EVOLUT PRO + dans la mesure où il s'agissait d'une évolution incrémentale, mais elle avait rétrogradé le niveau d'ASA pour le bas risque chirurgical par rapport à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique conventionnel en passant d'une ASA III à une ASA IV.

Je laisse la parole au laboratoire.

M. LE GRALL, Président.- On vous donne la parole pour 15 minutes.

M^{me} JADAT.- Merci beaucoup pour ces propos introductifs. Nous avons sollicité cette audition concernant EVOLUT FX, notamment sur les ASA et les comparateurs retenus pour cette évolution de gamme. Nous avons sollicité une ASA V versus EVOLUT PRO + dans l'ensemble des indications puisqu'il s'agit d'un dossier d'extension de gamme. Vous avez retenu lors de l'évaluation une ASA V versus EVOLUT PRO + sans préciser les indications retenues. En plus, vous avez revu l'indication initiale en passant d'une ASA III à une ASA IV versus chirurgie dans le bas risque chirurgical.

L'objectif de cette audition est de vous demander une ASA unique de niveau V versus EVOLUT PRO + dans le cadre de ce dossier d'évolution de gamme sans réévaluation de l'ASA initiale à ce stade de l'évaluation, puisqu'une réévaluation complète de la gamme est prévue dans un an.

Dans un premier temps, je vous propose de reprendre l'historique des évaluations de la gamme EVOLUT. Dans un second temps, je passerai la parole au Professeur Teiger sur les données cliniques.

EVOLUT FX est une évolution de la valve EVOLUT PRO +, une évolution incrémentale qui permet une meilleure visualisation, ainsi qu'une amélioration du système de pose de la valve EVOLUT PRO +. Je ne reviens pas dessus, les évolutions sont mineures, comme retenu dans le projet d'avis.

Si on regarde l'historique d'évaluation de la gamme EVOLUT ces cinq dernières années, EVOLUT R et EVOLUT PRO ont obtenu une ASA III versus chirurgie en février 2021, puis l'évolution de gamme EVOLUT PRO + a obtenu un avis positif pour l'ensemble des indications avec une ASA V. C'est dans cette optique qu'on a procédé de la même façon pour EVOLUT FX, nous avons déposé un dossier allégé puisqu'il s'agit d'un dossier d'évolution incrémentale.

Ce qu'on a compris de l'évaluation, c'est que l'ASA initiale dans le bas risque a été revue et que cela est applicable à l'ensemble de la gamme. Or, nous tenons à rappeler que le renouvellement de la gamme EVOLUT est prévu dans un an et que nous aurons à disposition les données de l'étude EVOLUT LOW RISK à cinq ans, disponibles et publiées. À ce jour, nous n'avons que le rapport d'études à quatre ans. Pour rappel, l'étude EVOLUT LOW RISK prévoit un suivi annuel des critères complets jusqu'à cinq ans, puis un suivi de certains critères jusqu'à dix ans. Il nous paraît important d'atteindre ces résultats à cinq ans pour statuer sur le renouvellement de la gamme EVOLUT, donc de l'ASA correspondante.

Je passe la parole au Professeur Teiger sur les données cliniques.

M. le P^r TEIGER.- Merci. Bonjour à toute la commission. Je suis là pour essayer de vous redonner le point de vue d'un praticien sur l'utilisation de ces TAVI dans les patients, notamment à bas risques chirurgicaux.

Juste un rappel, les gens qui évaluent régulièrement ces dispositifs, vous devez connaître, l'histoire du TAVI a plus de 20 ans maintenant. C'est une histoire française puisque les deux dispositifs les plus évalués, que sont les valves Cribier Edwards, ont été inventés en France et la valve COREVALVE a été inventée par un chirurgien cardiaque de Mondor, Jacques Séguin.

Depuis la première implantation, ça a suivi une progression régulière, initialement pour traiter les patients qui avaient une contre-indication absolue à la chirurgie, puis les patients à haut risque, puis les patients à risque intermédiaire. Au fil des années et la publication des différentes études, on est arrivés à l'évaluation des patients de bas risque, le bas risque étant essentiellement basé

sur l'évaluation du score STS < 4 %.

On en est où ? Sur le TAVI, qui était une solution de recours parce que la chirurgie est devenue la technique de référence pour le traitement du rétrécissement aortique, notamment chez les patients de plus de 70 ans jusqu'à maintenant, à peu près en France, les trois quarts des traitements de rétrécissement aortique sont faits par TAVI pour un quart qui reste la chirurgie.

Dans les deux dispositifs principaux utilisés, il y a une grosse différence puisque les concepts sont assez différents. Il y en a un qui est inventé par un chirurgien, un autre par un médecin, c'est peut-être pour ça :

- Dans le premier cas, vous avez la valve qui est montée sur ballon, comme un gros stent valvé qu'on va positionner dans l'anneau aortique en inflatant le dispositif après un positionnement sous contrôle radiologique.
- Dans l'autre cas, on est dans un système auto-expansible, donc un alliage en nitinol.

La différence n'est pas uniquement liée au côté *balloon expandable* ou *self-expandable*, elle est aussi liée au fait que dès la première génération d'EVOLUT, c'est une valve qui non seulement est auto-expansible, mais est supra-annulaire, c'est-à-dire que son ouverture se fait au-dessus du plan de l'anneau. L'intérêt principal d'être supra-annulaire, une certaine valve chirurgicale avait été aussi développée sur ce concept-là, c'est que cela permet d'avoir un découplage entre la fixation d'ouverture, donc des ouvertures et des surfaces fonctionnelles beaucoup plus importantes que quand on a un déploiement du dispositif dans l'anneau lui-même. Cela a potentiellement plusieurs avantages, notamment en durabilité et surtout en gradient résiduel. Cela a surtout un avantage dans les petits anneaux, là où la surface fonctionnelle est la plus élevée et la plus difficile à obtenir.

Où en est-on dans l'évaluation du *low risk* pour cette valve EVOLUT ? C'est une étude randomisée en intention de traiter chirurgie versus TAVI. L'*endpoint principal* était le décès et les AVC graves. C'est le critère combiné. Une première publication était prévue à un an, puis trois ans, cinq ans. Ensuite, comme cela a été mentionné, il y aura des critères, notamment de mortalité et de détérioration de la prothèse suivies jusqu'à dix ans. Les données les plus récentes sont des données à quatre ans puisque dans le plan de publication initial prévu pour cette étude, la société

s'était engagée à publier les résultats chaque année.

Le résultat principal est sur le critère combiné principal qui est la mortalité et le stroke. Vous voyez ces deux courbes avec en rouge l'évolution du critère principal, le groupe chirurgical en bleu et le groupe TAVI. À un an, ça remplissait le critère de non-infériorité. On en est à quatre ans avec les deux courbes qui continuent à se séparer au bénéfice du TAVI. On a un critère combiné à un peu plus de 14 dans le groupe chirurgical et à 10,7 dans le groupe TAVI, ce qui est statistiquement significatif en faveur du TAVI. Surtout pour le corps médical cardiologique, ces deux courbes se séparent progressivement, on a l'impression que le bénéfice augmente avec le temps et non pas diminue. Ce critère n'est pas tiré par un des deux, la mortalité est un peu meilleure, cela n'altère pas le seuil de statistique. Le stroke est également meilleur dans le groupe TAVI.

Si on veut se comparer à l'autre prothèse, notamment *balloon expandable* intra-annulaire, si on rajoute, à l'AVC et aux décès, les réhospitalisations, c'était le critère principal de la SAPIEN bas risque, là aussi, on a un petit p significatif avec des courbes qui s'écartent, donc on réduit également les réhospitalisations avec *a priori*, sur ces données, une évolution fait favorable au fil du temps.

Pour revenir à PARTNER 3, l'étude comparative sur laquelle vous avez dû raisonner, on n'a pas les mêmes choses. Sur le critère qui combine réhospitalisation, stroke et décès, les deux courbes ont tendance à converger l'une vers l'autre avec un petit p qui est NS, il n'y a pas de différence significative. Si on prend uniquement les décès, il y a un croisement des courbes entre le groupe chirurgical et le groupe TAVI qui se produit entre la deuxième et la troisième année. Les analyses de ce mécanisme, ce qui pourrait expliquer cette mortalité, donnent lieu à des investigations complémentaires assez fouillées. Ce sera intéressant de voir comment ça évolue au-delà de la cinquième année.

Donc, deux profils d'évolution qui ne sont pas les mêmes, qui sont liés au fait que les deux dispositifs ne sont pas les mêmes.

En termes d'interrogation sur la durabilité, on n'en parle pas là parce que je pense que cela n'avait pas été déposé, il y a une étude qui s'appelle NOTION qui a atteint les dix ans, qui compare aussi les patients à bas risque avec des STS < 4 %. C'est une étude qui a plus de dix ans initiée par les Danois, qui montre que la mortalité est similaire entre les deux groupes à dix ans avec une

détérioration de la prothèse sur des critères échographiques de gradient de fuite qui favorise largement le TAVI par rapport à la chirurgie. Et l'étude SMART TRIAL, qui va bientôt être publiée également, sur les petits anneaux où on s'attend à voir un maximum de bénéfices sur cette valve *auto-expandable* par rapport à la valve intra-annulaire.

Voilà ce qu'on peut dire aujourd'hui sur ces patients à bas risque de notre point de vue.

M^{me} JADAT.- Pour conclure, la valve EVOLUT FX est une évolution incrémentale mineure. Comme mentionné par le Professeur Teiger, les données de l'étude EVOLUT LOW RISK à quatre ans démontrent de bons résultats en termes d'efficacité et de sécurité en faveur de la gamme EVOLUT et qui ne remettent pas en cause les résultats présentés à un an pour l'obtention de l'ASA3 initiale. De plus, comme mentionné par le Professeur Teiger, il n'y a pas d'effet de classe pour les TAVI, donc il n'y a pas de nouvelles données qui justifieraient une réévaluation de l'ASA sur le bas risque pour EVOLUT FX ce stade.

Comme indiqué en introduction, le dossier de renouvellement de l'ensemble de la gamme sera déposé auprès de la HAS au plus tard le 15 février 2025. Ce dossier complet s'appuiera sur les résultats à cinq ans de l'étude EVOLUT LOW RISK, mais également les données à dix ans de l'étude NOTION et d'autres études qui arrivent, comme l'étude SMART. C'est pourquoi nous vous demandons aujourd'hui, pour EVOLUT FX, une ASA unique de niveau V versus l'ancienne génération EVOLUT PRO + puisqu'on est dans un dossier d'extension de gamme et qu'à ce jour, il n'y a pas de données qui remettent en cause l'évaluation précédente.

Nous vous remercions pour votre écoute et nous sommes à votre disposition pour toute question.

M. LE GRALL, Président.- Merci beaucoup de votre présentation. Je propose qu'on donne la parole aux différents membres de la commission qui souhaitent poser des questions. Monsieur Lantelme.

M. le P^r LANTELME.- Bonjour et merci de la présentation. J'aurai deux questions assez courtes, dont une a déjà été abordée. Sur l'évolution d'EVOLUT FX, qu'en attendre pour l'opérateur en termes de pratique et de mise en place ? Quelles sont les différences par rapport à l'EVOLUT PRO + ?

M. le P^r TEIGER.- C'est moi qui vais répondre, vu que c'est moi l'opérateur habituellement. Il y a

deux intérêts. Il y a un avantage lié à la valve elle-même. La valve n'a pas changé, mais ont été rajoutés trois marqueurs qui correspondent aux trois commissures des *leaflet* de la prothèse. Grâce à ces trois marqueurs, nous allons pouvoir aligner les commissures de la prothèse sur les commissures natives du patient. On le fait déjà, mais là, ça va faciliter le réalignement des commissures et faciliter le ré-accès aux coronaires, secondairement, s'il y a besoin de retourner dans les coronaires à travers cette prothèse. Une des différences avec la SAPIEN, c'est qu'elle est beaucoup plus haute, donc elle couvre les coronaires pour pouvoir réaccéder aux coronaires. C'est important que les commissures soient bien alignées. C'est le premier point important, surtout si on parle potentiellement de patients plus jeunes et qu'au fil des années, on sera peut-être amené à retourner faire des angioplasties à travers cette prothèse.

Le deuxième point, c'est le cathéter de délivrance qui est beaucoup plus flexible et qui, dans des anatomies tortueuses, va répondre plus facilement au franchissement de la crosse aortique notamment, et qui va permettre un meilleur autocentrage de la prothèse. Quand on (inaudible son 7, 00'24'18) est beaucoup plus souple, quand la prothèse commence à s'ouvrir, elle aura tendance plus facilement à venir se centrer dans la valve, donc ça permet de la positionner avec plus de précision également. Ce n'est pas une modification exceptionnelle pour les gens qui sont habitués à l'utiliser, mais c'est une petite amélioration qui va permettre plus de précision pour les opérateurs.

M. le P^r LANTELME.- Si je peux me permettre une deuxième question, plus sur les résultats. Quand on voit les différentes publications sur EVOLUT LOW RISK, on a l'impression que le gros de la différence se fait précocement, la première année, voire en péri-procédurale. Est-ce que vous interprétez les résultats à quatre ans comme le maintien de cette différence, ou est-ce que vous avez l'impression qu'il y a un gain du TAVI par rapport à la chirurgie ? Si c'est le cas, quel en serait le mécanisme à votre avis ?

M. le P^r TEIGER.- Notre sentiment, c'est justement que le gain augmente. Je vais repasser la diapositive sur l'*endpoint* principal. Le différentiel entre AVC et décès à un an, on avait un risque absolu de moins de 2 %, qui est passé à 3,5 % à quatre ans. On a l'impression que les courbes divergent avec le temps et que le bénéfice augmente avec le temps, sur un critère dur AVC et décès. Le gain a l'air d'augmenter avec la durée du *full-up*. Le mécanisme potentiellement le plus

possible, si on suit les autres études qui ont des longs suivis – je parle notamment de NOTION avec la toute première version de COREVALVE, avant que ce soit racheté par Medtronic – en termes de surface fonctionnelle, on a beaucoup moins de *mismatch* et des gradients plus faibles avec la valve percutanée auto-expansive supra-annulaire qu’avec la valve chirurgicale, par son mécanisme de fonctionnement. Au fil du temps, elle se détériore moins. On pense que c’est probablement cela qui donne le bénéfice sur la chirurgie. C’est ce qui a été publié dans NOTION. On n’a pas la publication à dix ans, les données ont été publiées au Congrès européen de cardiologie, mais on a les données à huit ans. Ceux de dix ans ne font que conforter ce qu’on a vu à huit ans.

M. LE GRALL, Président.- Madame la chef de projet.

Une chef de projet, pour la HAS.- Bonjour. J’ai deux questions à vous poser, une pour Monsieur Teiger et une pour Medtronic. On est sur le slide sur le critère principal qui n’est pas significatif. Dans l’intervalle de confiance, la valeur 1 est incluse. Je voulais vous poser la question de savoir si vous disposiez des résultats des cohortes isolées, de procédures isolées, puisqu’on est face à un groupe chirurgical qui a eu, pour plus de 26 % de sa cohorte, une chirurgie cardiaque concomitante, dont 13,6 % un pontage aorto-coronarien, quand seulement 6 % de la cohorte COREVALVE a eu une angioplastie coronarienne concomitante. J’aurais voulu savoir l’impact de cette différence à l’inclusion sur les résultats qui sont rapportés à quatre ans.

Une question pour Medtronic, vous supportez une supériorité du TAVI par rapport à la chirurgie lorsque dans votre dossier médico-technique, vous aviez conclu à une comparabilité à la fois sur l’efficacité et la sécurité. Je voulais savoir quel était votre positionnement définitif.

M. le P^r TEIGER.- Sur les gestes concomitants, on se trouve exactement la même proportion dans l’étude. C’est intéressant parce que c’est une étude en intention de traité, donc il n’y a pas plus de coronariens dans un groupe que dans l’autre, simplement on les a traités différemment. Les chirurgiens, une fois que le patient était dans le bras chirurgie, il avait la liberté de mettre la prothèse qu’il souhaitait mettre, chirurgical, et de faire les gestes concomitants qu’il souhaitait faire. Les chirurgiens, une fois qu’ils ont ouvert le thorax, ils ont tendance, s’il y a une artère sténosée, même si nous ne l’avons pas touchée, à l’implanter.

Les autres gestes concomitants, c’est l’ablation chirurgicale de FA, des fermetures d’auricules. Le

chirurgien, une fois que le thorax et le cœur sont ouverts, il fait des gestes, mais les patients sont les mêmes. Il n'y a pas plus de coronariens dans un groupe que dans l'autre. La prise en charge de ces malades se fait différemment de la chirurgie. Les cardiologues interventionnels font moins de gestes concomitants d'angioplastie. On verra au fil des années si dans le suivi, il y a plus de réintervention pour atteindre le coroner, Pour l'instant, ce n'est pas le cas, La stratégie de prise en charge est différente, mais les patients sont les mêmes.

Pour répondre plus complètement à votre question, personnellement, peut-être que Medtronic a ces données quelque part, je ne les ai pas vues, ce serait d'essayer d'enlever les patients qui ont eu un pontage concomitant versus les patients qui n'ont eu que la valve. Cela ne répond pas tout à fait à la question. Je comprends l'idée qu'il y a derrière, mais encore une fois, ce sont les mêmes patients en départ, mais c'est dans la stratégie de prise en charge. La conclusion serait que quand on a un TAVI et des coronaires qui ne sont pas forcément ultra-malades, il faudrait peut-être faire juste la valve et s'arrêter là. Cela pourrait être la conclusion, pas forcément de dire qu'on est en intention de traiter, donc c'est le principe de la randomisation, chaque équipe a traité les malades comme ils pensaient qu'ils devaient les traiter.

M^{me} JADAT.- Pour rebondir là-dessus aussi, dans les résultats à cinq ans, on est en train de voir si on pourrait mettre une analyse en sous-groupe pour qu'on ait cette analyse supplémentaire lors de la réévaluation complète de la gamme.

Sur la deuxième question, je passe la parole à Madame Mauratille.

M^{me} MAURATILLE.- Pour répondre à votre question, dans le dossier, les éléments que nous avons présentés ne remettent pas en cause les résultats précédemment évalués. Pour nous, EVOLUT FX est une évolution incrémentale mineure versus EVOLUT PRO +. Nous ne le remettons pas en cause.

M. le P^r TEIGER.- Un élément complémentaire, on a les taux de patients inclus non randomisés et le taux d'exclusion des patients. De tête, il me semble qu'ils sont assez faibles, de l'ordre de 15 %, les patients qui ont été exclus de la randomisation, alors que dans d'autres études, on est plutôt à 30, 35 %. Très peu de malades ont été exclus à partir du moment où les équipes chirurgicales et les équipes interventionnelles ont considéré qu'ils pouvaient les prendre en charge.

M. LE GRALL, Président.- Est-ce qu'il y a d'autres demandes de prise de parole ? À distance, personne ne veut intervenir ? Non. Merci beaucoup.

M. le P^r TEIGER.- Merci à vous. Bon après-midi.

M^{me} JADAT.- Merci de nous avoir reçus pour cette audition.

M. LE GRALL, Président.- Suite à la discussion. Quelqu'un veut prendre la parole ? Madame Hajjaji.

M^{me} le D^r HAJJAJI.- J'aimerais bien comprendre ce que ça implique pour eux, leur demande. Pour moi, ce n'est pas très clair.

Une chef de projet, pour la HAS.- Ils ne veulent pas la rétrogradation dans le bas risque. On avait mis une ASA III, ils ne veulent pas de l'ASA IV.

M^{me} le D^r HAJJAJI.- Ils ont demandé à ce qu'on aligne tout sur un niveau V.

M. GALMICHE.- Le produit est une évolution incrémentale, ils auraient voulu que ça en reste là. Dans le cadre de l'évaluation du produit, vu l'étude qui vous est présentée EVOLUT LOW RISK, c'est ce dont on avait parlé la dernière fois, il nous semblait opportun de se poser la question : Est-ce qu'il y a, pour cette population cible, le maintien de l'ASA qui avait été octroyée à l'époque qui était un niveau III ?

Une chef de projet, pour la HAS.- Ce qu'il faut garder en tête, c'est que la COREVALVE et la SAPIEN ont toujours été évaluées dans un mouchoir de poche en termes de temps. Elles ont toujours eu une évaluation à peu près concomitante et les publications d'études étaient toujours à peu près concomitantes. Lorsque nous avons accepté le bas risque pour les TAVI, c'était d'abord pour la SAPIEN 3 où nous avons une démonstration de supériorité à un an. Ils sont venus avec l'étude EVOLUT LOW RISK à deux ans qui montrait la non-infériorité et, par effet d'opportunité, ils avaient bénéficié de l'ASA III de la SAPIEN. Là, nous avons les résultats à quatre ans qui ne montrent pas de différence par rapport à la chirurgie. Une ASA III, c'est une amélioration modérée, une ASA IV, une amélioration mineure, et une ASA V, une absence d'amélioration. Je vous laisse juste d'apprécier, mais on a toujours conclu que c'est vrai qu'avec le TAVI, on avait une récupération beaucoup plus rapide des patients et donner un bonus par rapport à ça. Est-ce qu'il faut aller plus loin ? En termes de données de morbi-mortalité, on n'a pas de différence.

M. LE GRALL, Président.- Monsieur François.

M. le P^r FRANÇOIS.- Je n'ai toujours pas compris. Il faut m'expliquer.

Une chef de projet, pour la HAS.- Il demande une ASA de niveau V par rapport à la précédente génération, point. Sauf que là, on a mis une ASA V par rapport à la précédente génération, mais attention, dans le bas risque, les nouvelles données rendent compte d'une rétrogradation du niveau d'ASA au vu de l'absence de différence entre les deux groupes de traitement à quatre ans.

M^{me} LE BAIL.- En gros, ils voulaient exactement les mêmes ASA qu'avant. Et là, on a dit OK, sauf pour le bas risque où on rétrograde.

Une chef de projet, pour la HAS.- Si vous laissez l'ASA V par rapport à EVOLUT PRO +, EVOLUT PRO + a une ASA III dans le bas risque, sauf que là, on dit, au vu de cette étude EVOLUT LOW RISK à quatre ans où il n'y a pas de différence entre la chirurgie et le TAVI, au lieu de lire une ASA III, lisez plutôt une ASA IV maintenant.

M. LE GRALL, Président.- Françoise.

M^{me} le D^r HIDDEN-LUCET.- J'ai une question parce qu'ils ont dit qu'à ce moment-là, ça remet en cause l'ASA de toute la gamme. Est-ce exact ? Cela veut dire que l'EVOLUT PRO + aura aussi une ASA IV dans le bas risque ? Ou c'est moi qui a mal compris.

Une chef de projet, pour la HAS.- Aujourd'hui, non, il n'y aurait que l'EVOLUT FX, ce sont les prochaines valves qu'on verra l'année prochaine, en 2025, où on alignera ou pas. Ça dépendra. Quand ils disent : « Attention, on a déposé un dossier allégé parce que c'est une évolution de gamme », un dossier allégé ne les dispense pas de faire une revue systématique de toute la littérature sur leur gamme.

M^{me} le D^r HIDDEN-LUCET.- Oui, mais ils n'ont aucun intérêt à le faire.

Une chef de projet, pour la HAS.- Cette étude EVOLUT LOW RISK n'avait pas été soumise dans le dossier original, c'est nous qui leur avons demandé de la soumettre, ayant connaissance de la publication de ces résultats qui pouvaient être d'intérêt dans le bas risque, justement.

M. LE GRALL, Président.- Monsieur Lantelme.

M. le P^r LANTELME.- La difficulté dans ce dossier, c'est sans doute que l'ASA III qui a été donné

initialement était probablement un peu surévaluée. On a voulu donner une ASA identique à EDWARDS, alors que les données n'étaient pas tout à fait comparables. On se trouve dans une situation un petit peu délicate, sans données qui remettent totalement en cause ce qui prévalait. On les rétrograde, mais d'un autre côté, les résultats d'EVOLUT LOW RISK ne sont pas très convaincants pour une supériorité du TAVI, autre que sur l'aspect de la récupération.

M^{me} le P^r DULY-BOUHANICK.- Pas pour une supériorité de niveau III.

M. le P^r LANTELME.- Madame la chef de projet, qu'est-ce qui va se passer en 2025 ?

Une chef de projet, pour la HAS.- Au mois d'août 2025, arrive à échéance la date de prise en charge de la gamme COREVALVE. Ils ont l'obligation de déposer des dossiers de demande de renouvellement d'inscription, on les verra à ce moment-là pour ce motif. Comme n'importe quel autre DM que vous voyez en renouvellement d'inscription, ils doivent déposer un dossier. Je tenais aussi à insister que l'ASA III avait été initialement fournie à la lueur de l'étude PARTNER 3 de la gamme SAPIEN qui avait montré une supériorité à un an du TAVI sur la chirurgie, alors que là, on est à cinq ans dans l'étude PARTNER 3 où il y a une absence de différence entre les deux bras.

M. le P^r LANTELME.- Ce qui était un petit peu curieux, c'est qu'il y avait un effet de classe qui était presque revendiqué sur l'ASA III initiale. Et là, finalement, on dit qu'il n'y a plus d'effet de classe et que chaque prothèse peut avoir un comportement différent.

M. LE GRALL, Président.- Dominique.

M^{me} le P^r DULY-BOUHANICK.- C'est pour être sûre que j'ai bien compris. Ce qu'on leur propose, dans le haut risque, l'évolution de gamme, ils veulent V par rapport à l'évolution de gamme. Et dans le bas risque, c'est un niveau IV par rapport à la chirurgie. Ce n'est pas le même comparateur.

Une chef de projet, pour la HAS.- Exactement. C'est une évolution de gamme pour toutes les indications, sauf le bas risque, auquel cas on le compare à la chirurgie.

M^{me} le P^r DULY-BOUHANICK.- Merci.

M. LE GRALL, Président.- D'autres prises de parole ? À distance non plus ? Madame la chef de projet, on poursuit.

Une chef de projet, pour la HAS.- Maintien ou non maintien. Quel que soit votre avis, il a été noté une petite coquille au niveau du chapitre de l'ASA que je vous propose de corriger, quelle que soit l'issue du vote.

M. LE GRALL, Président.- Parfait, on y va.

(Il est procédé au vote.)

M^{me} LE FLOCH.- 18 maintiens et 2 abstentions.

M. LE GRALL, Président.- Merci beaucoup.