



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

25 mars janvier 2025

Examen - Demande d'inscription (LPP) - TRICLIP G4, Clip de réparation tricuspide bord à bord (7766)

M^{me} la Présidente.- On va passer au tout suivant qui est l'examen de la demande d'inscription de TRICLIP G4, avec une présentation d'abord par Monsieur Ambrosi.

M. AMBROSI.- Je vous invite tout de suite à faire un voyage dans les cavités droites du cœur.

Ici, c'est une patiente qui a, comme vous voyez, une valve tricuspide qui est extrêmement rigide. Sur la droite de l'image, on voit le ventricule gauche qui est normal, qui se contracte tout à fait correctement, mais les cavités droites sont un peu dilatées. On voit surtout cette valve de tricuspide qui ne se ferme pas, avec un grand diastasis. C'est ce que je voulais vous montrer en premier : une illustration de l'insuffisance tricuspidiennne première, primitive, primaire.

C'est un cas relativement rare, qu'on voit de temps en temps chez, par exemple, des toxicomanes qui font une endocardite du cœur droit chez lesquels il y a un trou dans la valve tricuspide, ou chez des patients qui ont une sonde dans le ventricule droit et ça peut créer des adhérences, des fuites, ou des patients qui ont fait du rhumatisme articulaire aigu. C'est l'insuffisance tricuspidiennne qui est vraiment liée à une maladie primitive de la valve. En l'espèce, c'est un cas marginal, c'est le cas d'une tumeur carcinoïde avec métastase qui induit une fibrose, une sclérose de la valve tricuspide qui est devenue extrêmement raide et qui ne se ferme plus. Une fois de plus, ce n'est pas une maladie très fréquente. J'ai identifié cette patiente sur un tableau d'insuffisance cardiaque droite, elle avait des œdèmes, une turgescence jugulaire. Voilà le tableau de l'insuffisance tricuspidiennne primaire.

Deuxième cas de figure, beaucoup plus fréquent, c'est l'insuffisance tricuspidiennne secondaire. Secondaire à quoi ? C'est une patiente qui a un mauvais ventricule gauche qu'on voit mal. Ce qu'on voit, c'est la fuite avec une très forte zone de convergence, un fort diastasis entre les feuillets tricuspidiens. Là, c'est le cœur qui est malade. Primitivement, ce n'est pas la valve, c'est le cœur. Le tableau, c'est toujours le même, c'est le tableau lié à l'atteinte primitive du cœur. Sur cette patiente, il y a un ventricule gauche qui n'est pas en bon état, donc il peut y avoir des signes d'insuffisance cardiaque gauche, également des signes d'insuffisance cardiaque droite.

Là, c'est beaucoup plus fréquent. On en voit dans toutes sortes de situations. On en voit chez les patients qui ont des cardiopathies, en particulier la fameuse dysplasie arythmogène du ventricule droit ; chez les patients qui ont des cardiopathies gauches avec retentissement à droite, ce qui n'est pas un bon signe parce que quand ça bascule à droite, tout le monde sait que l'insuffisance cardiaque prend un mauvais virage ; chez les patients qui ont des maladies pulmonaires chroniques, comme la bronchite chronique ; chez les patients qui ont eu une hypertension

pulmonaire secondaire à une embolie pulmonaire. Dans tous ces cas, ça aboutit à une dilatation des cavités droites, à une hypertension pulmonaire, puis la valve lâche à un moment donné. Dans beaucoup de cas, on est embêté parce que c'est vraiment un signe de gravité.

Le pronostic de cette insuffisance tricuspidiennne secondaire n'est pas bon pour des raisons évidentes. Ces insuffisances tricuspidiennes secondaires sont les stigmates d'une insuffisance cardiaque préexistante, d'une dysfonction ventriculaire gauche et secondairement ventriculaire droite. Cela explique que chez ces patients, le pronostic vital à deux ans n'est pas bon, avec une mortalité entre 20 et 30 %, à deux ans, ce qui est énorme. Dans les études cliniques, c'est souvent un peu moindre, parce que dans les essais, on sélectionne des patients qui sont moins graves. Le pronostic dans les essais est parfois un peu meilleur. Quoi qu'il en soit, selon le degré d'insuffisance cardiaque qui vous donne un TRI-SCORE qui est faible, moyen ou haut, vous avez des niveaux de mortalité qui ne sont pas les mêmes. Dans tous les cas de figure, ce n'est pas bon.

Quel est le traitement proposé aux insuffisances tricuspidiennes sévères ? Je ne parlerai que des insuffisances tricuspidiennes sévères, bien évidemment, parce que les petites insuffisances tricuspidiennes sont banales. Ce n'est pas le sujet aujourd'hui. Dans l'insuffisance tricuspidiennne sévère, la base du traitement, c'est le traitement de l'insuffisance cardiaque droite, c'est-à-dire un régime pauvre en sel et des diurétiques. C'est la base. À l'heure actuelle, on dispose d'autres moyens, un moyen historique, et là, je vais parler sous le contrôle de Monsieur Corbineau, c'est le remplacement valvulaire chirurgical avec essentiellement des bioprothèses, plus souvent, l'annuloplastie, dont on dira un mot dans un instant, les prothèses percutanées, l'annuloplastie percutanée qui est en train de se développer, mais qui est balbutiante, et les clips dont on parlera plus tard.

Pour la chirurgie, une fois de plus, je ne suis pas le mieux placé pour parler de la chirurgie de l'insuffisance tricuspidiennne, mais clairement, c'est un moyen de correction de l'insuffisance tricuspidiennne qui est essentiellement utilisé quand le chirurgien est déjà sur place pour travailler sur une valve du cœur gauche et, à l'occasion, il va faire une annuloplastie de la tricuspide. Mais c'est rare qu'on ouvre le thorax juste pour opérer une insuffisance tricuspidiennne isolée. C'est vraiment rare. Monsieur Corbineau me corrigera si je dis des bêtises. Voilà pour l'insuffisance tricuspidiennne sévère.

On a bien compris que s'il y a une valvulopathie à gauche, on intervient assez souvent, mais si elle est isolée, pour mille raisons, on intervient rarement. Entre autres parce que la mortalité postopératoire est relativement élevée ; il n'y a pas d'essai randomisé prouvant l'intérêt de ce type de chirurgie lorsque l'insuffisance tricuspidiennne est isolée et sévère ; les recommandations

de la société européenne, c'est qu'on peut l'utiliser chez des patients soigneusement sélectionnés.

On a commencé à poser à Marseille quelques prothèses valvulaires tricuspidiennes transcutanées. Pour nous, c'est une étape importante parce qu'on en rêvait depuis de nombreuses années. C'est le passage du TAVI dans les cavités droites, en quelque sorte. Ça pose des problèmes techniques importants. Nous en avons mis 14 pour le moment, dans le cadre évidemment de la recherche, ce n'est pas du tout validé. On est content des résultats au moins cosmétiques, c'est-à-dire que la fuite est corrigée, c'est clair.

On dispose d'une étude qui s'appelle TRISCEND-II qui est publiée dans le *New England* cette année, qui est très intéressante parce qu'elle montre les choses suivantes. C'est essentiellement des insuffisances tricuspidiennes secondaires qui ont été traitées par ces prothèses transcutanées. Ce que nous avons constaté, c'est un bon résultat pour la correction de l'insuffisance tricuspidiennne sur le plan anatomique et échographique ; bon résultat sur la qualité de vie à un an qui est améliorée sous ce type de prothèses. Mais c'était un essai ouvert, avec tous les biais liés à un essai ouvert, bien évidemment. On ne peut pas écarter le fait que ces patients qui ont eu la prothèse aient été mieux traités sur le plan médical. Or, vous avez vu, le traitement médical, les diurétiques, le régime pauvre en sel joue un rôle capital dans l'évolution.

En revanche, et c'est là où c'est désolant, c'est qu'il n'y a pas d'effet sur la survie à un an, pas d'effet sur les hospitalisations, ce à quoi on peut répliquer que la durée de suivi n'était que d'un an, qu'il n'y avait pas tant de patients que ça, que peut-être on n'avait pas la puissance pour démontrer un effet sur les hospitalisations et sur la survie. Quant aux effets indésirables de cette stratégie percutanée, c'est essentiellement des hémorragies sévères au point de ponction, pour l'essentiel, c'est acceptable. Retenons tout de même l'idée que lorsqu'on corrige une insuffisance tricuspidiennne, pour le moment, il n'y a aucune preuve qu'on améliore le pronostic. Avec les moyens existants, on ne parle pas pour le moment du clip.

Les messages clés, c'est que l'insuffisance tricuspidiennne primaire est relativement rare, qu'on les opère rarement. Quant aux insuffisances tricuspidiennes, le pronostic n'est pas bon parce qu'elles sont associées à des dysfonctions ventriculaires gauche ou droite, et à une hypertension pulmonaire. Pour le moment, on n'a pas démontré qu'en corrigeant l'insuffisance tricuspidiennne, on améliore le pronostic et pour cause, puisqu'on ne supprime pas la maladie sous-jacente, bien évidemment. Quant à l'effet sur la qualité de vie, dans les études disponibles, elle peut s'expliquer par la meilleure prise en charge médicale dans le groupe de correction de l'insuffisance tricuspidiennne.

J'en ai terminé sur ma présentation de cette pathologie qui est tout à fait intéressante.

Une cheffe de Projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Nous avons aujourd'hui une demande d'inscription pour le TRICLIP G4 qui est commercialisé par Abbott Medical. Il s'agit aujourd'hui non pas d'évaluer seulement le dispositif, mais également l'acte d'implantation, puisque celui-ci est inexistant à la CCAM. L'avis que vous rendrez pour le dispositif sera transposable pour l'avis que rendra la HAS pour l'acte.

D'ores déjà, sur cette première diapositive, vous pouvez constater que le dispositif TRICLIP vous fait rappeler un autre dispositif qui est inscrit sur la LPPR, commercialisé par le même laboratoire. C'est le MITRACLIP. C'est exactement le même clip, mais utilisé en position mitrale. Ce qui diffère le TRICLIP et le MITRACLIP, c'est le système d'insertion.

Le système est composé d'un cathéter guide orientable avec un dilateur un système de mise en place qui va associer le clip, un manchon orientable et un cathéter de largage. Le TRICLIP G4 est disponible en quatre dimensions. Chaque clip est composé d'un alliage de nitinol et possède deux branches. L'ensemble est recouvert de tissus polyester. Les branches du clip peuvent être ajustées dans toutes les positions et le clip ouvert fermé, déverrouillé et verrouillé autant de fois que possible jusqu'à largage total. L'objectif est d'assurer la préhension et la coaptation des valvules de la valve tricuspide, ce afin d'obtenir un rapprochement fixe des valvules tout au long du cycle cardiaque, l'objectif étant de diminuer in fine les fuites tricuspides.

Le demandeur propose également la création d'un nouvel acte, dont le nom serait le suivant : Rétrécissement de l'orifice atrio-ventriculaire droit par dispositif par voie veineuse transcutanée avec guidage par échographie Doppler par voie transoesophagienne. Pour cet acte, qui est tout de même complexe, le demandeur propose un encadrement similaire à ce qui se fait pour MITRACLIP, et les clips de réparation mitrale plus largement qui sont encadrés par l'article L.1151-1 du Code de la santé publique. Il propose un encadrement similaire en termes de composition du plateau technique, avec la présence dans le même bâtiment des départements de cardiologie interventionnelle de chirurgie cardiaque. Il propose également un nombre minimal de procédures annuelles semblables au nombre de 24, une composition de l'équipe multidisciplinaire qui doit poser l'indication, mais également la composition de l'équipe en salle.

Toutefois, il y a une petite incohérence dans la proposition du demandeur puisqu'il propose d'ajouter les centres ayant les plateaux techniques de cardiologie interventionnelle et de rythmologie agréés par les ARS. Pourtant le demandeur précise spécifiquement que l'implantation d'un TRICLIP doit être réalisée dans un centre médico-chirurgical regroupant sur le même site et le même bâtiment les plateaux techniques de cardiologie interventionnelle et de

chirurgie cardiaque, notamment dans le cas où une conversion chirurgicale en urgence serait nécessaire et que l'acte ne pourra être réalisé que dans un établissement titulaire de ces deux autorisations particulièrement. Il y a une petite incohérence qu'on pourra discuter sur cet encadrement.

Je vous ai mis également sur cette diapositive quelques données procédurales qui caractérisent l'acte. Par rapport au MITRACLIP, et je laisserai les professionnels de santé en parler plus amplement tout à l'heure, mais c'est un acte qui est finalement plus difficile et qui demande plus de temps que le MITRACLIP actuellement. La durée totale de la procédure est comprise aujourd'hui, en fonction des données cliniques disponibles, entre 130 et 160 minutes. Le délai entre l'insertion et le retrait du cathéter entre 75 et 90 minutes, une durée moyenne de séjour comprise entre deux et trois jours. Il ne s'agit pas sur la valve tricuspide d'implanter un clip. En général, ça ne suffit pas, le nombre moyen de clips implantés s'élève tout au nombre de deux.

Comme je vous le disais, il s'agit d'une première demande d'inscription dans le traitement de l'insuffisance tricuspide sévère symptomatique malgré une prise en charge optimale, chez les patients non éligibles à la chirurgie de réparation de remplacement valvulaire, après évaluation par une équipe multidisciplinaire médico-chirurgicale spécialisée. Cette équipe doit au minimum impliquer un chirurgien cardiaque, un cardiologue interventionnel, un cardiologue imageur et un anesthésiste réanimateur. Dans cette indication, le demandeur revendique une amélioration du service attendu importante de niveau II par rapport à l'absence d'alternative. On reviendra sur la pertinence ou non de ce comparateur par la suite, notamment au niveau des études contrôlées randomisées disponibles. Au motif que TRICLIP diminuerait la sévérité de la régurgitation tricuspide, améliorerait la qualité de vie les symptômes, il y aurait une bonne acceptabilité des patients, et il n'y aurait pas d'impact négatif sur la mortalité.

Les données qu'on a aujourd'hui sont des données non spécifiques forcément à la génération faisant l'objet de la demande. Elles portent sur la gamme TRICLIP qui a évolué en termes techniques au cours du temps, mais les résultats de ces études sont tout à fait extrapolables à la génération G4.

L'étude TRILUMINATE Pivotal spécifiquement sur le statut de santé des patients n'a pas été retenue puisqu'on a vraiment décrit dans tous les détails possibles cette étude qui est une étude contrôlée, randomisée, et on a regardé vraiment tous les critères. On a pris en compte également l'étude contrôlée randomisée TRI.FR qui est un PHRC qui a été réalisé à la fois en France et en Belgique. Puis deux études observationnelles, la TRILUMINATE CE qui a permis l'obtention du marquage CE et le registre bRIGHT. Pour ces deux dernières études, je vous renvoie à la fiche de

synthèse où vous aurez les résultats très précis de ces deux études. On va vraiment faire un focus aujourd'hui sur les deux études contrôlées randomisées.

Commençons par la TRILUMINATE Pivotal. C'est une étude de supériorité, prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée en ouvert, visant à évaluer l'efficacité et la sécurité de TRICLIP en complément du traitement médical optimal chez des patients symptomatiques avec une insuffisance tricuspide sévère. Le critère de jugement principal était un critère de jugement composite associant : les décès toutes causes ou la chirurgie sur la valve tricuspide, les hospitalisations pour insuffisance cardiaque et l'amélioration de la qualité de vie qui devait au moins être de 15 points sur le questionnaire *Kansas City Cardiomyopathy*. Ce critère de jugement principal a été analysé selon la technique du *win ratio*. Le *win ratio*, je vous rappelle, est une approche de l'analyse des paramètres composites dans les études cliniques randomisées. La force de ce *win ratio* est de reconnaître la différence d'importance clinique de chacun des *outcomes* qui composent le critère de jugement principal en les hiérarchisant dans une hiérarchie clinique. Vous allez d'abord tester ceux qui ont une incidence clinique la plus importante et vous allez diminuer à chaque fois en fonction des *outcomes*. En conséquence, on va regarder sur chacun des critères le nombre de gagnants et de perdants selon la hiérarchie clinique prédéfinie.

Un calcul du nombre de sujets nécessaires a été réalisé sur ce critère. Cela a mené à l'inclusion de 350 patients avec une réévaluation à un an de suivi des 150 premiers patients. Dans l'attente de l'inclusion du suivi de ces 150 premiers patients, les inclusions se poursuivaient, on est allé au-delà des 350 patients. Pour le calcul du nombre de sujets nécessaires, il y a eu les hypothèses suivantes : une puissance de 84 %, un alpha en bilatéral de 5 % et les hypothèses suivantes : le taux de mortalité toute cause ou de chirurgie sur la valve tricuspide devait être de 15 % dans le groupe interventionnel versus 20 % dans le groupe traitement médical optimal seul. Le taux annualisé d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque était de 0,35 événement patient année dans le groupe interventionnel 0,50 pour le groupe contrôle. L'amélioration attendue du score de qualité de vie d'au moins 15 points devait être obtenue pour 45 % du groupe interventionnel et 20 % dans le groupe contrôle.

Par ailleurs, il y a eu des critères de jugement secondaire qui pouvaient être testés de façon suffisamment puissante selon une méthode séquentielle hiérarchique. Cette méthode séquentielle hiérarchique, c'est : vous testez le premier critère, s'il sort significatif, alors vous passez au second, s'il sort significatif, vous pouvez passer au troisième, etc. Au premier qui n'est pas significatif, l'analyse doit s'arrêter et vous ne pouvez pas regarder ceux qui arrivent après. Le premier critère devait être la survie sans événement majeur dans les 30 jours suivant la procédure dans le groupe interventionnel comparé par rapport à un objectif de performance de 90 %. Le

deuxième, la modification du score de qualité de vie à un an par rapport à l'état basal. Le troisième, la diminution de l'insuffisance tricuspide à 30 jours. Le quatrième, l'évolution du test de marche de six minutes entre l'état basal et un an de suivi. Le cinquième, les hospitalisations pour insuffisance cardiaque à deux ans. Enfin, le dernier, toujours à deux ans, la survie sans mortalité, sans chirurgie et sans intervention sur la valve tricuspide.

On a les résultats à la fois sur le nombre de calculs de sujets nécessaires, soit les 350 patients, mais comme je vous le disais, il y a eu une poursuite des inclusions et on a au total des résultats sur 572 patients. Ce sont les résultats portant sur cette grande cohorte qui vous sont présentés aujourd'hui. 285 patients ont été randomisés dans le groupe TRICLIP, 287 dans le groupe Contrôle. Il s'agissait principalement de femmes, pour près de 60 % de la cohorte, âgées de 78 ans. Plus de 50 % de la cohorte était en classe NYHA III ou IV, donc vraiment des gros symptômes d'insuffisance cardiaque. Pour 16 % de la cohorte, il y avait la présence d'une sonde endocavitaire qui traversait la valve tricuspide. Vous avez également les autres principales caractéristiques des patients à l'inclusion et les traitements médicamenteux pris dans le cadre de l'insuffisance cardiaque.

En ce qui concerne l'analyse du critère de jugement principal, on a un critère composite qui sort en faveur du groupe interventionnel, du groupe TRICLIP, et une différence statistiquement significative qui met en évidence un gain dans le groupe interventionnel par rapport au traitement médical seul. En ce qui concerne le critère de jugement secondaire, le premier critère, c'était la survie sans événement majeur à 30 jours comparé par rapport à un objectif de performance de 90 %. On atteint ce critère dans le groupe TRICLIP puisque la borne inférieure de l'intervalle de confiance est supérieure à l'objectif de performance préalablement défini.

Le deuxième critère, c'était l'évolution du score de qualité de vie à un an par rapport à l'état basal avec un gain de 13 points dans le groupe TRICLIP et une perte de 0,5 point dans le groupe interventionnel avec une différence de 13,5 points et l'intervalle de confiance qui figure ici, donc une différence statistiquement en faveur du groupe TRICLIP. À noter que dans le groupe TRICLIP, 52 % des patients avaient une amélioration du score KCCQ de plus de 15 points contre seulement 24 % dans le groupe contrôle.

Troisième critère de jugement secondaire, la régurgitation tricuspide à 30 jours où on a plus de patients qui ont une faible fuite, voire plus de fuite tricuspide dans le groupe interventionnel versus quasiment pas d'évolution dans le groupe traitement médical optimal seul.

Quatrième critère, la distance parcourue au test de marche, l'évolution entre l'état basal et un an de suivi. Il y a peu d'évolution sur le test de marche dans le groupe TRICLIP, quand on a une plus

grande perte dans le groupe contrôle, avec une différence à un an de suivi de 31 mètres avec un intervalle de confiance compris entre 2,9 et 50,6.

Le cinquième critère, c'était l'hospitalisation pour l'insuffisance cardiaque à 24 mois de suivi. Bien que les résultats sortent en faveur du groupe TRICLIP, il y aurait moins d'hospitalisation pour l'insuffisance cardiaque à 24 mois, et ce résultat sorte statistiquement parlant, on pourra s'interroger sur la pertinence clinique de ce résultat sur la diapositive suivante.

Enfin, sixième critère, c'était la survie sans décès, sans chirurgie sur la valve tricuspide et sans intervention sur la valve tricuspide. Encore une fois, cela sort en faveur du groupe interventionnel, mais à noter que sur ce critère, cela l'emporte uniquement sur les interventions sur la valve tricuspide où il y a beaucoup de patients dans le groupe contrôle qui ont *switché* sur un TRICLIP. Mais entre les deux groupes de traitement à deux ans de suivi, il n'y a pas de différence en termes de décès et en termes de chirurgie sur la valve tricuspide.

Autre critère que je vous propose de regarder. À un an de suivi, l'évolution sur la régurgitation tricuspide, une analyse appariée de 210 patients dans le groupe interventionnel, 206 dans le groupe contrôle. Vous pouvez voir effectivement une modification entre l'état basal et un an de suivi du grade de la fuite tricuspide dans le groupe interventionnel que vous ne voyez pas dans le groupe traitement médical optimal seul. Cette diminution de la régurgitation tricuspide s'accompagne d'une réduction des symptômes liés à l'insuffisance cardiaque.

Par contre, quand on regarde les complications à deux ans de suivi, vous n'avez pas de différence entre les deux groupes de traitement sur les décès toutes causes ou même les autres types de décès. En ce qui concerne les hospitalisations, comme je vous parlais tout à l'heure de la pertinence clinique de l'effet observé sur le critère de jugement secondaire, on peut se poser la question de la pertinence clinique de l'effet observé. On a 61 hospitalisations à deux ans dans le groupe TRICLIP et 65 dans le groupe traitement médical optimal seul, donc une différence uniquement de 4 hospitalisations. Quid de la pertinence clinique de ce résultat ?

À noter pour cette étude, les patients ont été ultras sélectionnés. Vous avez, avec TRICLIP, une diminution de la fuite tricuspide, une diminution des symptômes liés à l'insuffisance cardiaque, mais aucun retentissement clinique, notamment en termes de mortalité et une interrogation sur les hospitalisations.

Deuxième étude contrôlée randomisée, l'étude TRI.FR, qui est une étude réalisée principalement en France. C'est une étude de supériorité, prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée en ouvert, visant à démontrer la supériorité de TRICLIP associée au traitement médical optimal versus le traitement médical optimal seul, chez des patients ayant une régurgitation tricuspide

sévère et symptomatique. Le critère de jugement principal était un critère composite, regardé en trois niveaux : soit l'état des patients était aggravé, inchangé ou dégradé. Dans ce critère, était suivi : la classe NYHA, le suivi global du patient, les événements cardiovasculaires majeurs, notamment avec les décès toutes causes, les décès cardiovasculaires, la chirurgie sur la valve tricuspide, les hospitalisations pour insuffisance cardiaque et les autres hospitalisations.

Le calcul du nombre de sujets nécessaires a permis de voir qu'il fallait inclure 300 patients, avec une puissance de 90 % un alpha en unilatéral de 2,5 %, en estimant que ce critère composite serait amélioré dans le groupe interventionnel dans 15 % des cas, serait inchangé dans 50 % des cas et dégradé dans 35 % des cas. Alors que dans le groupe contrôle, ce critère serait amélioré dans uniquement 5 % des cas, inchangé dans 45 % des cas et dégradé dans 50 % des cas.

Les critères de jugement secondaire étaient, encore une fois, comme pour l'étude précédente, regardés selon une méthode séquentielle hiérarchique. Le premier critère, c'était le grade de l'insuffisance cardiaque, puis le score de qualité de vie selon le questionnaire KCCQ, l'évaluation globale du patient, un critère composite à un an associant le délai jusqu'à la mortalité toute cause, jusqu'à la chirurgie sur valve tricuspide, jusqu'à une hospitalisation pour insuffisance cardiaque et l'amélioration du score de qualité de vie d'au moins 15 points. Le cinquième critère était l'évaluation des événements cardiovasculaires majeurs, et le sixième, la mortalité cardiovasculaire.

La population d'analyse : 300 patients ont été randomisés, 152 dans le groupe TRICLIP, 148 dans le groupe traitement médical optimal seul, plus de femmes implantées que dans l'étude TRILUMINATE, toujours âgées de 78 ans en moyenne. Vous pouvez voir des patients un peu moins symptomatiques, seulement 39 à 46 % des cas avaient un statut NYHA de grade III à IV. Et, vous avez toutes les autres principales caractéristiques, notamment les traitements médicamenteux pris à l'état basal pour l'insuffisance cardiaque.

L'analyse du critère de jugement principal met encore une fois en évidence une probabilité de meilleur classement dans le groupe TRICLIP, avec une différence statistiquement significative dans le groupe interventionnel et des résultats un peu moins en faveur du groupe contrôle. Pour les critères de jugement secondaire, encore une fois, une diminution statistiquement significative du grade de la régurgitation tricuspide dans le groupe TRICLIP, une amélioration plus notable de la qualité de vie par rapport au groupe contrôle, une meilleure évaluation globale par le patient dans le groupe TRICLIP, et toujours un meilleur effet sur un critère composite hiérarchique qui associe les différents critères qui figurent sur la diapositive. C'est principalement lié à l'amélioration d'au moins 15 points du score de qualité de vie. Quand on regarde le cinquième critère sur le taux d'événement cardiovasculaire majeur, comme tout à l'heure, on n'a pas de

différence entre les deux groupes de traitement. Encore une fois, amélioration de la fuite des symptômes, mais pas sur les critères cliniques durs.

Dans l'étude TRI.FR, comme pour l'étude TRILUMINATE, on a eu une diminution des symptômes liés à l'insuffisance cardiaque dans le groupe TRICLIP. En ce qui concerne les événements indésirables graves, pas de surplus d'événements dans le groupe TRICLIP par rapport au groupe contrôle.

Ici, c'est une mise en parallèle des résultats. On ne peut pas faire de comparaison, c'est complètement exploratoire. Je vous ai mis les résultats sur les décès toute cause, décès cardiovasculaires, les AVC, les réinterventions, les complications de saignement et préhension de feuillets pour les quatre études fournies. Pour les décès toute cause, à un an de suivi, en fonction des études, on atteint des taux entre 5,9 et 15,1 %. À deux ans de suivi, on est aux alentours de 16 à 18 %. Pour les AVC, vous avez assez peu d'AVC à 30 jours, entre 0,4 et 1,8 %, des réinterventions pour l'insuffisance tricuspidiennne, comprise entre 2,3 et 3,5 % à un an et qui atteint 3,8 % à deux ans. Peu de réopérations pour insuffisance tricuspidiennne. Au niveau des saignements majeurs à 30 jours, des taux compris entre 4,7 et 11 %. La préhension d'un feuillet et un clip qui ne sert à rien, entre 3,8 et 7 % des cas. Ces profils de sécurité sont confirmés sur les cas de matériovigilance rapportés. Les principales occurrences observées concernent des insuffisances tricuspidiennes, des lésions tissulaires. Au niveau européen, on a eu cinq décès imputables au dispositif.

Je laisse maintenant la parole à Messieurs Ambrosi et Labombarda, qui ont écrit deux rapports d'expertise qui vous ont été envoyés la semaine dernière.

M^{me} la Présidente.- Merci, effectivement, Monsieur Ambrosi, Monsieur Labombarda ou d'autres membres de la Commission, s'il y a des questions...

Une cheffe de Projet, pour la HAS.- Après, j'aurai une diapositive de bilan, si cela ne vous dérange pas. Je laisse parler les deux experts, puis j'aurai une diapositive de bilan avant de passer aux discussions.

M. AMBROSI.- D'abord, préciser que je ne suis pas coronarographe ni cardiologue interventionnel, mais cardiologue échographiste et généraliste. La première chose que je voulais dire à la Commission, c'est que la tricuspide, ce n'est pas comme la mitrale. La mitrale a une pathologie que vous connaissez tous qui est le prolapsus valvulaire mitral, là, on conçoit l'intérêt d'un MITRACLIP pour aller corriger ce prolapsus valvulaire mitral. L'effet du MITRACLIP, dans cette indication, n'est pas contesté, alors que l'effet du MITRACLIP dans l'insuffisance mitrale secondaire est controversé. On a un essai très favorable, d'ailleurs issu de l'industrie, un essai

français qui lui est académique et qui ne montrait pas l'intérêt du MITRACLIP dans l'insuffisance mitrale secondaire. Premier point, on n'est pas dans la même situation que la mitrale. C'est un premier point important.

Deuxième point qui me paraît important, c'est que l'insuffisance tricuspidiennne primaire, a priori, dans la plupart des cas, n'est pas accessible au TRICLIP. Je vous ai montré tout à l'heure cette valve qui était complètement rigidifiée. Pas question d'aller mettre un TRICLIP là-dessus. Dès que le diastasis est trop important entre les feuillets, pas question d'aller mettre un TRICLIP. Si c'est une valve rhumatismale, très épaisse, etc. Ce n'est pas la peine d'essayer de mettre un TRICLIP. Dans l'insuffisance tricuspidiennne primaire, la place du TRICLIP est modeste. D'ailleurs, dans les essais, vous avez vu que sa part était tout à fait restreinte.

Dans l'insuffisance tricuspidiennne secondaire, vous avez eu les résultats des deux essais qui portent essentiellement sur l'insuffisance tricuspidiennne secondaire. Ces deux essais trouvent une amélioration fonctionnelle indéniable dans le groupe qui a reçu le TRICLIP, mais comme ce sont des essais ouverts, comme je vous l'ai dit tout à l'heure, c'est bien difficile de jurer que c'est lié au TRICLIP et pas à une prise en charge de meilleure qualité dans le groupe TRICLIP, sans compter l'effet placebo, et j'en passe.

On a ce doute, ce d'autant, comme l'a souligné très bien la cheffe de projet, c'est qu'on a une amélioration de la qualité de vie, on a une amélioration esthétique avec la diminution de la fuite tricuspidiennne de manière tout à fait caricaturale. En revanche, on manque de résultats convaincants concernant d'une part la diminution des hospitalisations et surtout la mortalité qui ne bouge pas d'un poil. Les résultats sont un peu décevants.

Je voulais faire une dernière remarque concernant une dérive du *win ratio*. Le *win ratio*, quand il est sorti, m'a paru une stratégie statistique tout à fait intéressante, parce que ça permettait de reclasser la mortalité par rapport aux hospitalisations pour insuffisance cardiaque. Sachant que le critère habituel dans l'insuffisance cardiaque, c'est la somme hospitalisation pour insuffisance cardiaque plus mortalité cardiovasculaire. Ça permettait de dire que ce n'est pas la même chose d'être mort et d'être hospitalisé. C'était donc tout à fait intéressant.

Là, vous avez eu la dérive extraordinaire, puisqu'on a introduit dans ces *win ratios* non seulement la mort, l'hospitalisation, mais aussi la qualité de vie et d'autres critères tout à fait secondaires, je dirais une fois de plus cosmétiques, comme la diminution de la fuite tricuspidiennne. Je suis étonné qu'on ait perverti à ce point le *win ratio* et qu'on en tire maintenant des conséquences qui sont très éloignées de celles que l'on attend d'un dispositif de ce genre, c'est-à-dire la diminution des hospitalisations et la diminution de la mortalité.

Je m'arrête là.

M^{me} la Présidente.- Monsieur Barbot.

M. BARBOT.- Il y a tout de même une dérive sur ce *win ratio*. Ce *win ratio* date de 2012. C'était Stuart Pocock qui a mis ça au point. C'est vrai que c'était sur la mortalité, principalement, et sur les hospitalisations. Alors que là, on rajoute des critères secondaires qui n'ont pas le même poids. C'est vrai que sur l'étude, on peut dire que c'est tout de même décevant sur la mortalité, c'est ce que tu disais. Il n'y a pas d'amélioration de la mortalité. Alors faut-il traiter ? C'est une question que je me suis posée, faut-il traiter ou pas traiter, s'il n'y a pas d'amélioration sur la mortalité ? Mais c'est peut-être une question un peu naïve.

M^{me} la Présidente.- Oui, est-ce vraiment utile de les traiter avec ça ? Monsieur Galmiche ensuite Monsieur Feugier.

M. GALMICHE, pour la HAS.- Par rapport à ce que vous disiez tous les deux sur l'histoire de *win ratio*, on a un peu là le même problème que ce que l'on voit sur les critères composites, qui mélangent un peu tout, mais qui là est mis en avant par l'histoire de *win ratio* qui en soi, n'est pas un mauvais critère, mais c'est l'association de plusieurs choses qui n'ont pas forcément de lien entre elles, qui conduit un peu à une perversion, si je résume.

M^{me} la Présidente.- Monsieur Feugier.

M. FEUGIER.- Question : l'absence d'amélioration sur la mortalité n'est-elle pas liée au fait que ce sont des insuffisances tricuspidiennes secondaires à des pathologies, comme vous l'avez très bien dit. C'est-à-dire des pathologies cardiaques des pathologies pulmonaires, forcément ce sont des pathologies qui vont avoir également une mortalité propre.

M. AMBROSI.- C'est ça l'explication me semble-t-il. Quand vous mettez un TRICLIP, vous ne corrigez pas une hypertension pulmonaire, vous ne corrigez pas l'insuffisance cardiaque, c'est le nœud de la question.

M. FEUGIER.- À cette question, sur le plan méthodologique, peut-on avoir un délai maintenant de mortalité ? C'est-à-dire grosso modo, cela améliore-t-il la qualité de vie et en même temps améliore le délai de décès ? Vous n'avez peut-être pas la réponse.

Une cheffe de Projet, pour la HAS.- On n'a pas la réponse au vu des études.

M. AMBROSI.- Il faudrait recruter des patients plus sévères qui ont été dégagés de TRILUMINATE, par exemple, dont on l'a vu tout à l'heure, la mortalité est entre 20 à 30 % à deux ans. Déjà il faudrait faire ça et avoir des effectifs qui soient de taille suffisante.

Une cheffe de Projet, pour la HAS.- Si je peux me permettre, au niveau de l'étude TRILUMINATE, on a constaté à deux ans de suivi qu'il y a énormément de patients qui ont *switché* du groupe contrôle vers le groupe TRICLIP. Vous n'aurez pas de toute façon la réponse au-delà de deux ans de suivi de la comparaison entre les deux groupes de traitement, ceux qui sont restés sur le traitement médical optimal seul, puisqu'il y a eu de nombreux patients clippés.

M^{me} la Présidente.- La question, c'est aussi la bonne sélection de ces patients, si l'on pense qu'ils peuvent en tirer un bénéfice. Monsieur Corbineau.

M. CORBINEAU.- Je rebondis sur ce que vient de dire la Présidente à l'instant. La sélection des patients est extrêmement difficile sur la pathologie et la prise en charge d'une insuffisance tricuspide. Je rejoins tout ce qu'a dit Monsieur Ambrosi précédemment. Le TRICLIP s'adresse pour la prise en charge de façon très majoritaire aux patients qui ont des fuites d'origine secondaire. C'est traitement « symptomatique ». Il est efficace sur les symptômes, sur le ressenti des patients, mais il reste la pathologie et on voit bien qu'il n'y a pas d'efficacité sur la survie. Il y a quelques patients qui bénéficient de façon franche, chez qui on observe un remodelage, chez qui on peut espérer qu'ils vont avoir un bon résultat à long terme, mais ce n'est pas la majorité. L'analyse et la sélection des patients restent quelque chose de difficile.

Un autre commentaire sur la particularité du TRICLIP par rapport au MITRACLIP, on en a déjà parlé, mais c'est vraiment plus compliqué comme cela a été dit. Ce que l'on cherche, c'est d'avoir fait ce que l'on appelle un effet annuloplastie, c'est-à-dire que la valve tricuspide se met à fuir parce que le muscle est atteint et qu'il se dilate. Les feuillets qui sont en contact l'un avec l'autre qui ne sont plus en contact. On va essayer de rapprocher, c'est ce que l'on appelle l'effet annuloplastie. Il y a des difficultés techniques qui se rajoutent, à savoir qu'il y a une variabilité anatomique sur la valve tricuspide qu'il n'y a pas sur la valve mitrale et qui rend les procédures plus complexes et plus longues.

La troisième raison qui rend la procédure plus complexe et plus longue, c'est qu'il y a un problème d'imagerie. Il faut avoir un échographiste qui connaisse bien, c'est évident. On a besoin, pour mettre en place et analyser la valve tricuspide, d'avoir de multiples incidences différentes. Il ne faut pas rester en transœsophagien après redescendre en transgastrique, et de façon itérative, avec plusieurs allers-retours, parfois, avant de bien sélectionner les images et les emplacements pour bien mettre en place les clips qui sont très souvent au moins deux.

Après, c'est vrai que comme ça a déjà été remarqué, on est un peu « déçu » sur le gain fonctionnel. Quand on voit que sur le test de marche, le gain est de 31 mètres, ce n'est pas énorme, on ne va pas les transformer complètement. C'est sûr qu'ils vont être mieux, c'est sûr

qu'on va être efficace sur la documentation de la fuite et ses causes profondes. Ce qu'on veut, c'est qu'ils se sentent mieux. C'est le cas, ils sont moins essoufflés. Le nombre d'hospitalisations est réduit, cela a été dit par la cheffe de projet. Le gain n'est tout de même pas si énorme que ça.

Il faut bien garder en tête que c'est un dispositif qui est issu du MITRACLIP qui est très similaire, c'est le même principe. On va devoir garder en tête que c'est un système, on ne va pas parler argent, mais on ne connaît tout de même le prix du MITRACLIP. Tout ça pour avoir des améliorations sur le point fonctionnel avec un bénéfice sur la survie qui n'est pas documenté actuellement.

Voilà ce que je voulais préciser.

M^{me} la Présidente.- La cheffe de projet peut-elle nous passer la dernière diapositive sur le bilan ?

Une cheffe de Projet, pour la HAS.- Peut-être que Monsieur Labombarda veut vous expliquer l'expertise qu'il vous a rendue.

M. LABOMBARDA.- Bonjour à tout le monde. Je n'aurais pas plus d'éléments. Je crois que tout a été dit déjà. C'est sûr que les résultats sont un peu décevants, notamment sur les hospitalisations, si on regarde un peu plus en détail, comme cela a été montré. C'est décevant sur la survie. On a tout de même une amélioration de la qualité de vie sur des critères questionnaires, c'est toujours à prendre en considération. Sur le test de marche, est-ce vraiment un test adapté, vu la population de sujets très âgés avec beaucoup de comorbidité ? C'est aussi peut-être un paramètre un peu critique.

Un point positif, c'est que c'est tout de même une technique avec un très fort taux de succès, très peu de complications. Dans les centres qui pratiquent beaucoup de MITRACLIP, c'est tout de même assez simple, je trouve. C'est important la remarque qui a été faite sur les centres qui implantent ce type de dispositif, qu'il faut que ce soit vraiment des centres où il y ait la chirurgie et une équipe multidisciplinaire experte pour prendre les décisions d'implantation.

Pour l'instant, il nous manque encore des essais randomisés, plus de patients, plus de suivi et plus de données, notamment sur le bénéfice en termes d'hospitalisation et de survie pour ce dispositif.

M^{me} la Présidente.- Merci pour ces expertises. On va pouvoir avancer pour respecter aussi le *timing*.

Une cheffe de Projet, pour la HAS.- Diapositive de bilan en deux secondes. La demande s'appuie notamment sur deux études observationnelles, deux études contrôlées et randomisées, dont l'étude TRILUMINATE, dont les résultats à un an ont permis l'octroi de l'agrément Outre-Atlantique. Les études ont montré une réduction des fuites, une amélioration de l'état

fonctionnel des patients, mais attention sur des populations ultras sélectionnées et pas d'impact sur la mortalité. Les résultats sur les hospitalisations sont à lire avec prudence. Dans l'étude TRILUMINATE, on a eu de nombreux *cross-overs* du groupe contrôle vers TRICLIP, ce qui limitera la comparaison des deux groupes sur du plus long terme. Néanmoins, comme le disait Monsieur Labombarda, malgré tout, un profil de sécurité favorable sans trop de complications. On a des études contrôlées randomisées qui sont plutôt de bonne qualité méthodologique, mais comme le disait Monsieur Ambrosi, on regrette peut-être l'absence de bras *sham* pour confirmer la robustesse des résultats et l'imputabilité des résultats observés au TRICLIP.

M^{me} la Présidente.- Merci. On reprend les discussions pour les membres qui ont encore des commentaires ou des questions. Monsieur Lantelme, ensuite Madame Lucet.

M. LANTELME.- Je ne vais pas ajouter grand-chose. Je remercie la qualité des échanges, parce que je crois que cela reflète beaucoup la difficulté dans laquelle on est. La tricuspide, c'est une valve difficile il y a eu des effets de mode il y a quelques décennies, je parle sous contrôle de mes collègues chirurgiens. On s'en moquait un peu, et on disait que la tricuspide était fonction du ventricule droit qui était lui-même fonction du ventricule gauche. On a dit donc : et traitez ce qui se passe à gauche, le cœur droit se débrouillera avec. » Maintenant, on fait un focus un peu plus sur la tricuspide, mais la difficulté que l'on a, c'est que les fuites que l'on veut traiter sont avant tout des maladies du muscle cardiaque. Si l'on ferme la fuite, la maladie continue d'évoluer.

Je voulais savoir si on avait des éléments sur l'évolution de la fonction VD dans ces études. Parce que finalement, quand on ferme ces fuites tricuspides, on augmente la post-charge du ventricule droit. Souvent, il y a le risque d'avoir une évolution vers une défaillance VD. A-t-on des données sur la fraction d'éjection VD ou des données de fonction du ventricule droit ?

Une cheffe de Projet, pour la HAS.- Je ne vous les ai pas rapportées dans tous les documents, parce que c'est toujours grevé d'un très fort nombre de données manquantes, il y a toujours le risque de lecture de ces résultats. Mais dans les publications, il y a des éléments.

M^{me} la Présidente.- Françoise, si vous voulez ajouter quelque chose, ensuite, Monsieur Dervaux, ensuite, Monsieur Ambrosi.

M^{me} HIDEN-LUCET.- Juste une question, y a-t-il d'autres études en cours ? On a bien compris que l'on n'aurait pas la suite de suivi et qu'on ne pourra pas conclure. Y a-t-il d'autres études ?

Une cheffe de Projet, pour la HAS.- TRILUMINATE, dont le suivi se poursuit, mais il y aura la difficulté d'interprétation dont je vous ai parlé. Le registre bRIGHT, je me demande s'il ne vise pas à être poursuivi aussi. Pendant que les échanges continuent, je vais regarder dans *Clinical trials* pour vous répondre plus précisément.

M^{me} la Présidente.- Monsieur Dervaux.

M. DERVAUX.- Par rapport aux résultats, effectivement, on est tous déçus qu'il n'y ait pas d'effets sur la mortalité. Néanmoins, la qualité de vie, ce n'est pas non plus quelque chose à ignorer. Ma question est la suivante : a-t-on une idée de la cinétique de la qualité de vie ? Les gains de qualité de vie sont-ils temporaires ou s'installent-ils et ils sont un peu définitifs ? Peut-être qu'avec le suivi, on ne sait pas, mais c'est une des questions aussi importantes. Puisqu'à la limite, s'il n'y a pas de gain de mortalité, mais que la qualité de vie est durablement améliorée, cela pourrait être pertinent.

M^{me} la Présidente.- Monsieur Ambrosi.

M. AMBROSI.- Dans les essais, la qualité de vie a été évaluée à un an. Là, indéniablement, elle est meilleure dans le groupe qui a été opéré, mais une fois de plus, le suivi était-il de la même qualité dans les deux groupes ? C'est tellement important dans l'insuffisance cardiaque. Il suffit parfois de quelqu'un d'un peu convaincant pour forcer le patient à suivre le régime hyposodé pour améliorer le pronostic.

Ma deuxième remarque concernait ce que disait Monsieur Lantelme il y a un instant, c'est qu'on n'est pas sûr qu'en fermant la valve, quand il y a une insuffisance cardiaque droite, on ne fait pas empirer les choses, parce qu'on peut considérer que l'ouverture de la valve est une soupape de sécurité. Vous savez qu'on développe à l'heure actuelle des dispositifs pour créer des communications interauriculaires chez les patients qui ont des hyperpressions à gauche, par exemple, avec cette idée de soupape de sécurité. Il y a ce point d'interrogation.

M^{me} la Présidente.- Il y a-t-il encore des interventions ?

Une cheffe de Projet, pour la HAS.- Pour répondre à Madame Lucet, il y a surtout des registres nationaux qui sont en cours de réalisation, après. Pour le moment, vous n'avez pas d'autres études contrôlées, randomisées, à ma connaissance, mais oui, il y a des suivis locaux qui sont prévus et qu'on pourrait également prévoir au niveau français. En fonction des votes qui seront exprimés.

M^{me} la Présidente.- Vous pourrez nous rappeler ce qui avait été demandé pour MITRACLIP ? C'était un registre, c'est ça ?

Une cheffe de Projet, pour la HAS.- C'était un registre national.

M^{me} la Présidente.- Ce n'était pas une EPI, c'était un registre.

Une cheffe de Projet, pour la HAS.- C'est un registre qui s'appelle MITRAGISTER qui est réalisé sous l'égide de la Société française de cardiologie, tout comme pour France TAVI pour le TAVI.

M^{me} la Présidente.- S'il n'y a pas d'autres questionnements supplémentaires, on va pouvoir se diriger vers le vote.

Une cheffe de Projet, pour la HAS.- Je vous propose de vous prononcer sur le service attendu. Il y a les indications revendiquées, et je vous ai proposé un autre libellé qui ressemble très fortement à ce qui est revendiqué, mais qui prend en compte les ajustements qu'on avait faits également pour le MITRACLIP, notamment quand on parle de l'équipe multidisciplinaire. Je vous propose de vous prononcer sur l'indication : Patient ayant une insuffisance tricuspide sévère symptomatique, malgré une prise en charge médicale optimale, non éligible à la chirurgie de réparation et de remplacement valvulaire, répondant aux critères écho-cardiographiques d'éligibilité. Tous ces critères doivent être validés par une équipe multidisciplinaire ad hoc. Les patients ayant une espérance de vie inférieure à un an étant donné des comorbidités extracardiaques ne sont pas éligibles à la technique. Le service attendu sur lequel vous vous prononcerez sera valable non seulement pour le dispositif, mais également pour l'acte qui sera proposé au collège de la HAS.

M^{me} la Présidente.- Y a-t-il des commentaires ou une opposition à l'indication proposée ? Monsieur Dervaux, un commentaire.

M. DERVAUX.- J'aime bien la deuxième formulation, parce qu'elle permet de donner un critère sur l'espérance de vie attendue. La question, c'est le « un an » vient d'où ?

Une cheffe de Projet, pour la HAS.- Le un an vient du TAVI depuis le début qu'on l'avait repris pour le MITRACLIP et qu'on vous propose de reprendre ici. C'était de se dire y a-t-il vraiment un bénéfice pour une telle procédure pour les patients qui ont une faible espérance de vie ? Après, vous pouvez le discuter.

M^{me} la Présidente.- Monsieur Ambrosi, ce sont des choses qui s'évaluent en RCP ? La durée de vie du patient avant un geste, c'est systématique ?

M. AMBROSI.- En RCP, pour le TAVI, bien sûr. À l'heure actuelle, on ne fait pas un TAVI sans un avis gériatrique pour savoir si ça vaut vraiment la peine d'adresser le patient, même si sur le plan anatomique il se présente bien. L'insuffisance tricuspidiennne, c'est une autre affaire. Ce ne sont pas tout à fait les mêmes pronostics. On est sur des patients qui ne sont pas forcément des octogénaires, des nonagénaires. Ce n'est donc pas évident que ce délai d'un an soit si facile d'abord à évaluer. Autant, une fois de plus chez les très âgés, on peut avoir ce délai en tête, mais là, ça me paraît un peu plus difficile.

Ce qui m'embête, si on donne un avis favorable, c'est de ne pas avoir de résultats probants à deux ou trois ans, avec un essai qui tienne la route. Puisque là, une fois de plus, dans TRILUMINATE, il

y a eu plein de *cross-overs*, mais on ne sait pas ce qui se passe à deux ans. Ça m'embête de donner un avis suffisant, alors qu'on n'a pas d'information sur l'intérêt à deux ans ou à trois ans en termes de morbi-mortalité, d'événements cardiovasculaires.

M^{me} la Présidente.- Les données de vie réelle pourraient nous l'apporter. Si on conditionne le renouvellement au registre, comme on l'avait fait visiblement pour le MITRACLIP, ce ne sera pas un essai randomisé, mais ce sera des études de vie réelle avec un recul suffisant, surtout si leur délai de survie est relativement limité, il ne faudra pas dix ans pour avoir les résultats.

Une cheffe de Projet, pour la HAS.- Pour boucler aussi, c'est vrai que ça peut être modulé par le niveau d'ASA aussi. En général, les ASA I ou II sont portés par des technologies qui apportent vraiment un gain sur la morbi-mortalité. Mais comme le disait Monsieur Dervaux, il n'y a pas que ces paramètres cliniques durs. Il y a tout de même la qualité de vie et la symptomatologie des patients, ça peut revêtir les autres échelles de l'ASA.

M^{me} la Présidente.- C'est un besoin qui n'est pas bien couvert, visiblement, si bien compris.

Une cheffe de Projet, pour la HAS.- Insuffisamment.

Une intervenante.- Et, l'insuffisance cardiaque droite, il y en a plein qui résistent au traitement médical bien conduit, et ce n'est pas sympa quand on a vraiment des poteaux, voire qui finissent par suinter, etc. Pour le patient, l'amélioration de la qualité de vie, c'est tout de même bien.

M^{me} la Présidente.- Donc oui pour la proposition du paragraphe « autres » en supprimant peut-être la durée de l'espérance de vie, qui est visiblement compliquée.

M. DERVAUX.- Je ne sais pas, mais j'avais en tête que c'étaient des patients assez âgés, non ?

Une cheffe de Projet, pour la HAS.- On est sur des patients qui ont 78 ans en moyenne, dans les deux études contrôlées, randomisées.

M. DERVAUX.- Je sais bien que l'âge recule tout le temps, mais tout de même.

M^{me} la Présidente.- On passe au vote. Monsieur Dervaux insiste.

M. DERVAUX.- Juste sur la partie revendiquée, il y avait la composition de l'équipe, etc., et donc en filigrane, la question du centre.

Une cheffe de Projet, pour la HAS.- Oui, mais ça vient après.

M. DERVAUX.- D'accord, OK.

M^{me} la Présidente.- Il va plus vite que la musique, c'est parfait. On va y venir.

M^{me} LE FLOCH, pour la HAS.- Vous pouvez voter pour un service attendu suffisant, insuffisant ou abstention.

M^{me} LE FLOCH, pour la HAS.- 12 suffisants, 2 insuffisants et 5 abstentions. C'est un service attendu suffisant.

Une cheffe de Projet, pour la HAS.- En ce qui concerne le comparateur, il est revendiqué l'absence d'alternative. Les deux études contrôlées randomisées ont positionné le TRICLIP en sus du traitement médical optimal. De toute façon, ces patients n'ont pas rien. Ils sont traités par des médicaments. Il vous est proposé de retenir ce comparateur plutôt que l'absence d'alternative.

M^{me} la Présidente.- Y a-t-il des oppositions à ce qu'on garde le traitement médical optimal comme comparateur ? Non, très bien. Dans ce cas, on peut passer au vote sur l'ASA en commençant par l'ASA II.

M^{me} LE FLOCH, pour la HAS.- Vous pouvez voter ASA II, III, IV, V ou abstention.

M^{me} LE FLOCH, pour la HAS.- 15 ASA IV, 2 ASA V et 2 abstentions. C'est une ASA IV.

Une cheffe de Projet, pour la HAS.- En ce qui concerne la durée d'inscription, on vous propose cinq ans sauf opposition de votre part ; la demande d'une étude post-inscription en reprenant un peu ce qui avait été demandé pour le MITRACLIP. La question est de savoir quelle durée vous souhaiteriez voir inscrite pour ce suivi, 3 ans ou 5 ans ? ; une recommandation au ministère en charge de la Santé d'appliquer l'article L.1151-1 du Code de la santé publique pour encadrer la pratique de cet acte à des centres spécialisés qui disposent notamment de la chirurgie cardiaque et du département de cardiologie interventionnelle dans le même bâtiment, en reprenant les seuils et tout ce qui figure dans la fiche de synthèse ; de reprendre finalement un encadrement tout à fait identique à ce qui se fait pour MITRACLIP aujourd'hui.

Sinon, j'avais une dernière question aux experts cardiologues et chirurgiens cardiaques de la Commission. Dans les indications que vous avez acceptées, on n'a pas de données épidémiologiques robustes pour estimer la population cible. Les bases de données ne permettent pas non plus d'estimer cette population. Les experts qui ont été consultés dans le cadre de la constitution du dossier médico-technique du fabricant estiment une population cible comprise entre 6 000 et 9 000 patients par an pour l'insuffisance tricuspидienne primaire secondaire. Du coup, je vous demande si cette estimation vous paraît exacte.

M. LABOMBARDA.- Le meilleur moyen de le savoir serait de voir le nombre de MITRACLIP qui ont été utilisés en position tricuspидienne au cours des douze derniers mois.

Une cheffe de Projet, pour la HAS.- Je suis d'accord avec vous. Le problème est qu'on ne peut pas, parce qu'il faudrait faire une enquête auprès des hôpitaux. Mais je suis d'accord avec vous sur votre remarque.

M^{me} la Présidente.- Monsieur Dervaux.

M. DERVAUX.- La simulation a ses défauts. Juste sur la partie registre, pour refaire écho à ce qui a été dit, il faut vraiment insister sur la partie registre à ce qu'il y ait des mesures d'observance extrêmement claires sur le traitement médicamenteux. Sinon, on n'arrivera jamais à distinguer ce qui relève de l'observance du traitement médicamenteux de l'intervention. On ne le sait déjà pas dans les essais cliniques. Si on ne met pas un point d'attention très particulier là-dessus dans les registres, on ne le saura jamais.

M. LABOMBARDA.- Le traitement médical optimal doit être optimal, et pour y arriver, ce n'est pas si évident, entre les patients qui ne prennent pas leur sel ou qui rajoutent du sel, des petites choses comme ça, qui font sauter les diurétiques un jour sur deux, parce qu'ils ont oublié. Le traitement médical optimal, ce n'est peut-être pas si facile à obtenir.

M^{me} la Présidente.- On est tous d'accord, je pense, sauf opposition à ce qu'il y ait un registre, comme pour le MITRACLIP. La durée de trois ans, cinq ans ? Monsieur Dervaux.

M. DERVAUX.- Trois ans, c'est bien.

M^{me} la Présidente.- Monsieur Ambrosi.

M. AMBROSI.- Oui, trois ans, d'autant que c'est une situation qui va bouger. Une fois de plus, les prothèses percutanées arrivent sur le marché bientôt.

M^{me} la Présidente.- S'il n'y a pas d'opposition, on garde trois ans, registre comme pour MITRACLIP. Cela convient à la cheffe de projet ?

Une cheffe de Projet, pour la HAS.- Ça me va, pas d'aberration à recommander 6 000 à 9 000 patients par an ?

M^{me} HIDEN-LUCET.- En réalité, personne ne le sait.

M^{me} la Présidente.- Monsieur Labombarda.

M. LABOMBARDA.- L'évaluation est difficile, parce que si on regarde les chiffres de prévalence d'insuffisance tricuspide sévère chez les plus de 75 ans, c'est plus que ça. Il y en a qui annonce 4 %. Ils iront sans doute sur la valeur supérieure proposée.

Une cheffe de Projet, pour la HAS.- Après, c'est effectivement sévère. Après, c'est symptomatique et non éligible à la chirurgie. C'est ce que je vous dis : on n'a pas de données

épidémiologiques qui correspondent strictement à l'indication revendiquée. On est dans l'impasse pour l'estimation de cette population.

M^{me} la Présidente.- Dernier commentaire pour Monsieur Corbiveau.

M. CORBINEAU.- Pour continuer là-dessus, d'une importance du *heart-team* pour la sélection des patients, parce qu'il ne faut pas qu'on arrive, vu la fréquence de l'insuffisance tricuspide dans cette population, si on ne fait pas attention, on peut se retrouver avec une dérive. Les IT qui restent sur ces critères ne sont pas, à mon avis, aussi nombreuses que ça. Ça me paraît un peu de mon coup, mais personne ne le sait, comme ça a été dit. Par ailleurs, 3 ans pour le registre me paraît pas mal.

M^{me} la Présidente.- Très bien, merci.