

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 17 juin 2025

M^{me} le D^r HAJJAJI, Vice-Présidente.- Nous passons, maintenant, à une série de dossiers de cardiologie.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. On a trois dossiers d'inscription et une demande de radiation pour des bioprothèses valvulaires pulmonaires implantées par voie veineuse transcutanée. Et avant de rentrer dans l'analyse de chacun des dossiers, je vous propose de revenir sur la pathologie, l'épidémiologie et la stratégie thérapeutique.

Les bioprothèses valvulaires pulmonaires implantées par voie veineuse transcutanée s'adressent à des patients atteints de cardiopathie congénitale complexe. Ces pathologies exposent au risque de décompensation cardiaque dès les premières semaines de la vie. Et certaines vont nécessiter la reconstruction de la voie d'éjection du ventricule droit. La correction de ces anomalies peut faire appel à l'implantation d'une allogreffe, d'un conduit prothétique, d'une bioprothèse ou d'un patch d'élargissement. Et nous allons voir, également, aujourd'hui, une nouvelle indication pour l'implantation de ce type de bioprothèses dans des voies natives.

Lorsqu'un substitut est implanté, la longévité des matériaux est limitée du fait de l'absence de croissance des tubes et de leur dégénérescence prématurée, ce qui va conduire à des sténoses et/ou des fuites de la voie pulmonaire. Ce traitement impose donc, au cours de la vie du patient, plusieurs réinterventions pour changer la voie prothétique. Et il s'agit de chirurgies invasives, avec les comorbidités inhérentes à la réouverture sternale, à la mise en place d'une circulation extracorporelle et à un séjour hospitalier prolongé. Ces interventions tendent à être retardées, ce qui va augmenter le risque chirurgical du patient. Et l'objectif de l'implantation d'une bioprothèse valvulaire pulmonaire par voie veineuse transcutanée est de rétablir un écoulement sanguin unidirectionnel entre le ventricule droit et l'artère pulmonaire, en vue de prolonger la durée de vie de la voie prothétique préalablement implantée, de reculer le recours à la chirurgie et, in fine, de diminuer le nombre de chirurgies au cours de la vie du patient.

La revalvulation de la voie pulmonaire peut se faire dans un certain nombre de situations. Schématiquement, ce sont des pathologies extrêmement complexes qui vont affecter, directement ou indirectement, la voie d'éjection ventriculaire droite. Et je rappelle les trois principales. La première situation est la tétralogie de Fallot, où nous observons une obstruction de la voie pulmonaire, soit sur la chambre pro de chasse du ventricule droit, sur la valve

pulmonaire et l'anneau pulmonaire, sur le tronc, voire l'origine des branches. Et cela aboutit, en général, à ouvrir et associer un patch d'élargissement de la voie pulmonaire. Et donc, ce patch va forcément avoir comme conséquence secondaire une fuite sur la valve pulmonaire, qui peut être préjudiciable lors de l'évolution, notamment, le passage à la situation adulte.

Le deuxième type de pathologie concerne les formes extrêmes de la tétralogie de Fallot. L'obstruction se transforme en atrésie pulmonaire. Et nous avons, également, d'autres situations, comme les troncs artériels communs. Dans le tronc artériel commun, le tronc artériel donne l'aorte et l'artère pulmonaire et il faut mettre en place un conduit entre le ventricule droit et la bifurcation pulmonaire. Le conduit peut être valvé ou non et nous aurons, au cours de l'évolution, un problème de fuite pulmonaire importante.

Et la troisième situation est l'insuffisance aortique congénitale, qui va nécessiter une intervention de Ross. Elle va se réaliser chez des sujets jeunes qui n'ont pas forcément terminé leur croissance. Et la subtilité consiste à prendre la valve pulmonaire et donc, de faire une autogreffe, et à la transplanter à la place de la valve aortique. On estime alors que la valve aortique est plus importante que la valve pulmonaire et nous privilégions l'autogreffe pour reconstituer la fonctionnalité de la valve aortique. Et pour compenser au niveau pulmonaire, nous allons mettre une allogreffe en position pulmonaire. Et, au cours de l'évolution, elle va dégénérer et va devoir être remplacée.

Nous sommes face à des situations extrêmement complexes. Ce sont des cardiopathies congénitales chez des adultes jeunes multiopérés, avec une population cible de niche, inférieure à 300 patients par an pour chacune des indications que nous allons voir aujourd'hui. Soit pour les voies prothétiques circonférentielles ou non, ou pour les patients ayant une voie pulmonaire native.

Aujourd'hui, la conjonction ou l'association de la chirurgie et de la cardiologie interventionnelle va permettre d'allonger l'espérance de vie des patients. Et il est identifié, au sein des équipes cardiologiques, la présence d'une filière de soins spécifiques à la prise en charge des cardiopathies congénitales passées à l'âge adulte.

Je vais vous faire un bref rappel de l'historique du remboursement, qui date, à présent, de près de 15 ans. Nous avons vu la première bioprothèse valvulaire pulmonaire implantée par voie

veineuse transcutanée en 2011. Il s'agissait de la bioprothèse MELODY associée au cathéter d'insertion ENSEMBLE, commercialisée par Medtronic. Les indications octroyées étaient l'implantation de ce type de bioprothèses au sein de conduits prothétiques ou d'allogreffes. Il avait été octroyé, à l'époque, sur des études de petites cohortes, puisque nous sommes dans le contexte de pathologies rares, une ASA de niveau II, donc importante, par rapport à la chirurgie de remplacement de conduits.

En 2017, nous avons vu une bioprothèse concurrente, commercialisée par Edwards. Il s'agissait de la SAPIEN XT. Et, dans les mêmes indications, conduits prothétiques et allogreffes, nous avons octroyé une ASA de niveau V par rapport à la MELODY. Et dans des indications qui n'étaient pas couvertes, une ASA de niveau II par rapport à la chirurgie. Il s'agissait d'implanter cette bioprothèse au sein de patchs ou de bioprothèses valvulaires préalablement implantées, dégénérantes. La même année, on a vu MELODY, toujours associée au système d'insertion ENSEMBLE. Et nous avons cranté le même vote que pour la SAPIEN XT. Nous les avons positionnées l'une par rapport à l'autre et octroyé une ASR de niveau V par rapport à la SAPIEN XT. Toujours la même année, on a vu la MELODY associée à son cathéter d'insertion ENSEMBLE II. La bioprothèse n'avait pas changé, il s'agissait juste d'une évolution du cathéter d'insertion. Et s'agissant d'une évolution technique incrémentale, la Commission avait octroyé une ASA de niveau V par rapport à la précédente génération.

En 2018, nous avons vu l'extension d'indication de la MELODY aux bioprothèses préalablement implantées, dégénérantes. Et considérant que le calendrier de développement de la SAPIEN XT et de la MELODY était commun, évaluation en 2017-2018, on avait, quelque part, partagé le niveau d'ASA entre ces deux prothèses et donc, octroyé une ASA de niveau II par rapport à la chirurgie.

En 2022, on a vu, dans un premier temps, la radiation de la MELODY associée au premier cathéter d'insertion. Puis la MELODY associée à ENSEMBLE II, en renouvellement d'inscription. Et nous avons noté, à cette époque, qu'avec cette bioprothèse, il y avait un surrisque d'endocardite et de fractures de stent. La Commission avait voulu revoir précocement cette bioprothèse et avait octroyé une durée d'inscription de 3 ans. Le vote avait été modifié, notamment en ce qui concerne le comparateur. La commission avait octroyé une ASR de niveau V par rapport aux

autres bioprothèses valvulaires pulmonaires implantées par voie veineuse transcutanée. Pourquoi ? Parce qu'une seule était inscrite sur la LPP, la SAPIEN XT. Mais elle avait perdu son marquage CE, donc elle ne pouvait plus être implantée. Et, en pratique, une autre bioprothèse était utilisée, la SAPIEN 3. Mais c'était une bioprothèse admise au remboursement pour la voie aortique, bien qu'elle ait le marquage CE dans la voie pulmonaire. Donc, concernant les autres bioprothèses, il n'y en avait, finalement, que deux. Une qui n'avait plus le marquage CE et une qui était utilisée hors indication de remboursement.

En 2023, on a vu la VENUSP-valve dans l'indication des patchs d'élargissement et dans un besoin qui n'était pas couvert des conduits de gros diamètre, raison pour laquelle une ASA de niveau II par rapport à la chirurgie de remplacement de conduit avait été octroyée. Et, en début d'année, nous avons revu précocement la bioprothèse MELODY et ENSEMBLE II. Et, encore une fois, on avait octroyé une ASR de niveau V par rapport aux autres bioprothèses. En sachant que la SAPIEN-XT était toujours inscrite, mais non utilisée. Et que l'autre utilisée dans les mêmes indications était uniquement la SAPIEN 3. À noter pour cette bioprothèse qu'un service attendu suffisant avait été octroyé, puisqu'il y avait, malgré le surrisque d'endocardite, un besoin non couvert pour les patients ayant un petit diamètre de conduits, conformément aux recommandations du CNP de cardiologie et du groupe des congénitalistes.

Vous voyez l'illustration des données d'utilisation des bioprothèses en France. Les lignes blanches correspondent aux bioprothèses valvulaires pulmonaires et les bioprothèses valvulaires aortiques sont en gris. Il s'agit de regarder le nombre de patients distincts qui ont eu un acte de remplacement de bioprothèses valvulaires pulmonaires par voie veineuse transcutanée. Vous pouvez voir au cours du temps, pour la bioprothèse MELODY, que l'on a une diminution drastique de son utilisation. Quand, pour la Edwards SAPIEN XT, on n'a plus d'utilisation à partir de 2022, puisque nous n'avons plus le marquage CE pour cette bioprothèse. Et que celle qui était largement utilisée, c'était la Edwards SAPIEN 3. Depuis l'introduction de la VENUSP-valve dans les patchs d'élargissement, on a eu un partage entre la SAPIEN 3 et la VENUSP au niveau des indications.

Cette diapositive permet de resituer toutes les situations que nous allons voir aujourd'hui au niveau des différents dossiers. Première indication, l'implantation de ce type de bioprothèses dans des conduits pulmonaires prothétiques ou des bioprothèses valvulaires préalablement

implantées défailantes. Aujourd'hui, sur la LPP, seule la MELODY est inscrite. La SAPIEN XT est inscrite, mais n'est plus utilisée et nous allons la radier juste après l'analyse du premier dossier. Vous n'avez donc que la MELODY. Et nous allons voir l'inscription de la SAPIEN 3, aujourd'hui, pour des conduits qui ont un diamètre compris entre 16,5 et 29 millimètres. Donc, par rapport à la MELODY, vous pouvez voir qu'il y a un besoin non couvert pour des diamètres un peu plus grands.

Il y a, ensuite, l'indication des conduits patchés, donc une voie prothétique non circonférentielle. Aujourd'hui, est inscrite, sur la LPP, la VENUSP-valve, pour des diamètres compris entre 24 et 34 millimètres. Nous allons voir aujourd'hui trois dossiers, la SAPIEN 3, la SAPIEN 3 associée au pré-stent adaptatif ALTERRA et la bioprothèse HARMONY. Et vous pouvez voir, notamment, pour la HARMONY et la ALTERRA, que l'on va couvrir de plus gros diamètres que la VENUSP-valve. Donc, un besoin pas forcément toujours couvert.

Et dernière indication, conduit natif, indication pour laquelle, aujourd'hui, il n'existe rien sur la LPP. Et l'on va donc voir deux dossiers ce jour, la SAPIEN 3 et la HARMONY.

Je vous propose de passer à l'analyse du premier dossier, si vous êtes tous d'accord.

M^{me} le D^r HAJJAJI, Vice-Présidente.- Juste avant, y a-t-il des questions sur la pathologie et la présentation que vient de faire Elodie, pour rappeler un peu le contexte ? Très bien, on y va.

Examen – Demande d'inscription (LPP) – EDWARDS SAPIEN 3, Bioprothèse valvulaire pulmonaire associée à son système de mise en place COMMANDER (7802), EDWARDS LIFESCIENCES SAS

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Donc, premier dossier que nous voyons aujourd'hui, la Edwards SAPIEN 3, commercialisée par Edwards Lifesciences, bioprothèse valvulaire pulmonaire implantée par voie veineuse transcutanée, associée à son système d'insertion COMMANDER. Cette bioprothèse est déjà inscrite sur la LPP en voie aortique. En l'occurrence, nous voyons une demande d'inscription, j'insiste sur ce point, pour la voie pulmonaire, parce qu'il y a un système de référencement différent pour la voie aortique. Et ce n'est pas une demande de modification des conditions d'inscription, ce sera bien la création d'un code LPP distinct pour la voie pulmonaire.

Pour rappel, il s'agit d'une bioprothèse valvulaire à trois feuillets, en tissu péricardique bovin, montée sur un stent en chrome/cobalt, et disponible en quatre dimensions, 20, 23, 26 et 29 millimètres et associée au système d'implantation COMMANDER. Il s'agit d'une première demande d'inscription dans cette indication, pose de bioprothèse valvulaire pulmonaire par voie venue transcutanée en correction d'une dysfonction de la voie d'éjection ventriculaire droite chez des patients ayant une voie prothétique circonférentielle, telle que des conduits, des allogreffes ou des bioprothèses, ou une voie prothétique non circonférentielle pour la prise en charge des voies patchées.

Dans ces indications, il est revendiqué trois améliorations du service attendu de niveau II, donc trois comparateurs. Pour les voies circonférentielles, le premier comparateur évoqué est la bioprothèse MELODY, pour les diamètres 20 et 23 millimètres. ASA de niveau II, pourquoi ? Parce que la SAPIEN 3 aurait un profil de sécurité plus favorable par rapport à MELODY en ce qui concerne le taux d'endocardite et le taux de fracture de stent.

Il est revendiqué, également, une ASA de niveau II par rapport à la chirurgie ouverte, et donc le remplacement de la voie prothétique, pour les diamètres 26 et 29 millimètres, au motif que, pour les voies prothétiques circonférentielles de grand diamètre, le besoin médical n'est pas couvert. Enfin, pour les voies non circonférentielles, donc patchées, il est revendiqué une ASA de niveau II, également, par rapport à la chirurgie ouverte de remplacement de la voie prothétique, au motif que le besoin médical serait non ou partiellement couvert. En sachant que, pour les voies patchées, est inscrite sur la LPP la VENUSP-valve.

On se retrouve donc, pour la SAPIEN 3, au niveau de la revendication de conduits pulmonaires prothétiques ou bioprothèses défailtantes, avec comme comparateur en partie MELODY, mais également pour les grands diamètres, un besoin non couvert. Et par rapport au conduit patché, on a comme comparatif, aujourd'hui, la VENUSP-valve. En sachant que, pour les voies patchées, ce sont des voies qui sont de plus grand diamètre.

En termes d'éléments de preuve, qu'avons-nous ? Tous les éléments de preuve fournis par la firme ont été retenus dans le cadre de l'analyse de ce dossier. Il y a eu deux études non spécifiques, la première portant sur la précédente génération, SAPIEN XT, portant sur 62 patients suivis quatre ans et demi. La deuxième associant la valve SAPIEN 3 ou SAPIEN 3 Ultra chez 840

patients, au travers du registre européen, EUROPULM, qui décrit les données procédurales des patients implantés. Une étude spécifique, COMPASSION S3, qui compare les résultats obtenus sur la dysfonction valvulaire par rapport à un objectif de performance. C'est une étude qui porte sur 69 patients suivis cinq ans. Et l'on a un focus sur les endocardites avec la production de trois recommandations, deux méta-analyses et une étude, un registre allemand, sur tous les patients qui ont bénéficié de la pose d'une bioprothèse en position pulmonaire. La première étude ne va pas être décrite dans le cadre de cette présentation, mais vous avez pu en prendre connaissance dans la fiche de synthèse.

Première étude que je me permets de vous rappeler, la COMPASSION S3, dont les résultats sont publiés à un an. Il s'agissait d'évaluer l'efficacité et la sécurité de la valve SAPIEN 3 implantée au sein d'un conduit prothétique dysfonctionnel régurgitant. Il s'agissait d'une étude à simple bras prospective multicentrique réalisée aux États-Unis. Et le critère de jugement principal était un critère composite non hiérarchique permettant d'évaluer la dysfonction de la bioprothèse SAPIEN 3 à un an. Ce taux obtenu était comparé par rapport à un objectif de performance de 25 %. Et en considérant un alpha en unilatéral à 2,5 %, il était prévu d'inclure 58 patients dans l'étude.

Cinquante-huit patients ont donc été inclus. Il s'agissait de jeunes adultes, un âge de 32 ans en moyenne, un intervalle interquartile compris entre 8 et 70 ans, principalement des hommes, et qui avaient une allogreffe dégénérante, principalement, dans 50 % des cas. La régurgitation pulmonaire était modérée à sévère pour plus de 70 % des cas et il s'agissait de patients symptomatiques. Pour les patients implantés, il y a eu un pre-stenting dans 31 cas, 2 bioprothèses valvulaires SAPIEN 3 implantées pour un patient. Il y a eu 56 patients implantés, on a 2 données manquantes, on a donc un taux de succès de 98,1 %.

Au niveau du critère de jugement principal, critère composite non hiérarchique permettant d'évaluer la dysfonction de la bioprothèse SAPIEN 3 à un an, on a eu deux dysfonctions de cette bioprothèse correspondant à un taux de 4,3 %, avec un intervalle de confiance compris entre 0,5 et 14,5. La borne supérieure étant inférieure à l'objectif de performance prévu a priori, cette étude est un succès sur ce critère. Il n'y a pas eu de cas à un an de réintervention, un cas de régurgitation pulmonaire au moins modérée et un cas de gradient moyen supérieur à 40 mmHg.

Les résultats de cette étude, nous disposons d'un suivi à plus long terme au travers d'un rapport d'études à cinq ans de suivi et accompagné de son protocole. Mais il s'agit non seulement de la cohorte de l'étude pivotale, mais également des résultats poolés avec la cohorte continued access protocole. Donc, on a les résultats sur 69 patients, qui répondaient tous aux mêmes critères d'inclusion. Toujours des patients jeunes adultes, principalement des hommes et toujours des patients symptomatiques. Et à cinq ans de suivi, à lire au regard des données manquantes, on a eu six dysfonctions de la bioprothèse SAPIEN 3, avec trois réinterventions, deux régurgitations pulmonaires au moins modérées et un cas de gradient moyen supérieur à 40 mmHg.

Vous avez les données de performance de la bioprothèse, avec le gradient moyen et, surtout, une évolution de la régurgitation pulmonaire totale, avec une diminution significative du grade de la régurgitation par rapport à l'état basal, dès la première année de suivi, maintenu jusqu'à cinq ans, bien que les performances se dégradent quelque peu au cours du temps.

En ce qui concerne les événements indésirables, un taux de survie sans décès de 98,6 % à un an, une survie sans fracture de stent de 100 % et une survie sans endocardite liée au dispositif de 95,5 %. Nombre de sujets à risque, 69 patients. Chez ces 69 patients, il a été constaté, au cours de l'étude, un décès, trois réinterventions, treize arythmies chez onze patients, dont un patient qui a nécessité l'implantation d'un stimulateur cardiaque. Un taux d'endocardite de 5,8 %. Des saignements dans 10,1 % des cas, avec, seulement, un saignement majeur. Et quelques complications vasculaires, dont deux qui ont été considérées comme étant majeures.

Deuxième étude, le registre EUROPULM, publié par l'équipe d'Hascoët et Collaborateurs, en 2024. Il s'agissait d'évaluer l'efficacité et la sécurité de la gamme SAPIEN 3 dans des voies d'éjection du ventricule droit dysfonctionnel consécutive à une pathologie cardiaque congénitale. Il s'agissait d'une étude à simples bras, multicentrique, avec collecte rétrospective des données chez des patients consécutifs. 840 patients ont été inclus. Il s'agissait encore une fois de jeunes adultes, principalement des hommes atteints de pathologies conotruncales dans 70,5 % des cas. Et c'est principalement la SAPIEN3 qui a été utilisée dans près de 95 % des cas. Cette bioprothèse était implantée, soit dans des allogreffes pour 227 patients, dans des conduits natifs ou patchés pour 426, et dans des bioprothèses dans 187 cas.

Les diamètres de bioprothèses implantés, il s'agissait principalement de diamètres importants, 26 et 29 mm, au regard des indications, de voies patchées principalement. Du pre-stenting réalisé dans 69,9 % des cas pour favoriser l'ancrage de la bioprothèse. Et une régurgitation post-procédurale qui évolue en faveur de la bioprothèse SAPIEN 3, où, dans plus de 90 % des cas, soit l'on n'a pas de régurgitation pulmonaire, soit l'on a des traces. Un taux de succès de 98,5 % avec 13 échecs.

On a un suivi médian de 20,3 mois, avec un espace interquartile compris entre 7,1 et 38,4. Les données que nous avons sont les dernières qui sont dites au dernier suivi. Et, au dernier suivi, on a une régurgitation pulmonaire disponible pour 733 patients et 91,7 % des patients, soit n'ont pas de régurgitation pulmonaire, soit ont une trace, et 8,3 une régurgitation modérée. En ce qui concerne les événements indésirables graves, il y avait un taux d'incidence de 3,9 %, avec un intervalle de confiance compris entre 2,7 et 5,5 %. On a eu huit embolisations, dont six qui ont nécessité une conversion chirurgicale et cinq décès. Pendant le suivi, on a eu huit endocardites infectieuses, quatre thromboses de valve, onze remplacements valvulaires pulmonaires. Et il y a eu un critère composite de sécurité évaluée qui associait les endocardites, les remplacements, les transplantations et les décès. Et, sur ce critère, il y a eu 17 cas.

Un focus sur les données portant sur l'endocardite. Trois recommandations de bonne pratique ont été fournies. La première est américaine, datant de 2018, qui identifiait comme facteur de risque d'endocardite, chez des patients atteints de cardiopathie congénitale, les patients porteurs d'une valve prothétique, qu'elle soit aussi bien biologique ou mécanique, et ce, quelle que soit la voie d'abord par laquelle cette bioprothèse a été implantée, voie chirurgicale ou transcutanée. Il y a eu deux recommandations européennes. Les premières, celles de 2020, sur les cardiopathies congénitales, réalisées par le groupe des congénitalistes, qui concluaient un risque élevé des patients porteurs de prothèses sur valve pulmonaire. Surtout, lorsqu'ils étaient implantés avec une bioprothèse de jugulaire bovine. Et donc, une attention particulière devait être portée lorsque les patients étaient implantés avec une bioprothèse MELODY.

Et, en 2023, il y a eu une deuxième recommandation, de l'Europe, sur les endocardites. Mais ce n'était pas tout à fait le même groupe, puisque c'étaient les endocardites, quelquefois la valvulopathie. Et il était conclu qu'il n'y avait pas de différence entre les différents types de valves

et que les facteurs de risque d'endocardite étaient plutôt un âge jeune, un antécédent d'endocardite ou un gradient résiduel transvalvulaire élevé.

On a eu la présentation de deux méta-analyses, qui avaient été prises en compte, d'ailleurs, en début d'année pour l'évaluation de la bioprothèse MELODY. La première, Lehner et collaborateurs, de 2019, qui concluait un taux d'incidence d'endocardite sur la MELODY de 4,9 %, avec un intervalle de confiance compris entre 3,6 et 6,2 %, avec une faible hétérogénéité. Alors que, pour la gamme SAPIEN, on avait un taux d'incidence de 1,3 %, avec un intervalle de confiance compris entre 0,3 et 2,3 %, sans hétérogénéité et donc, sans chevauchement des intervalles de confiance.

La deuxième méta-analyse concluait à un taux d'incidence, avec la MELODY, d'endocardite de 8,5 %, avec un intervalle de confiance compris entre 4,8 et 15,2 %, grevée d'une forte hétérogénéité. Et, pour la gamme SAPIEN, une incidence de 2,1 %, avec un intervalle de confiance compris entre 0,9 et 5,1 %, sans hétérogénéité, avec un léger chevauchement entre les deux intervalles de confiance. Il était conclu, dans cette méta-analyse, d'une réduction de risque d'endocardite de 79,6 % avec la SAPIEN, avec un intervalle de confiance extrêmement large.

Et une nouvelle étude, portée à votre connaissance, aujourd'hui, c'est un registre allemand, l'étude de Stammnitz et Collaborateurs de 2022, étude avec collecte rétrospective des données de tous les patients consécutifs implantés avec une bioprothèse valvulaire pulmonaire, aussi bien chirurgicale que transcutanée, avant le 1er janvier 2018. Cette étude a réuni les données de 1 170 patients pour 1 598 remplacements valvulaires pulmonaires. Et les facteurs de risque identifiés, aussi bien en analyse uni que multivariée, par rapport aux allogreffes, étaient les bioprothèses fabriquées à base de jugulaires bovines, soit les conduits CONTEGRA, soit les bioprothèses MELODY.

En conclusion, en ce qui concerne la caractérisation de l'efficacité de la SAPIEN 3 en voie pulmonaire, vous avez deux études non spécifiques et une étude spécifique. L'étude spécifique ayant permis l'octroi de l'agrément FDA. Vous avez des données d'efficacité et donc, un profil bénéfique/risque favorable pour les voies patchées et les voies prothétiques circonférentielles. Et vous avez pu constater la large utilisation de cette bioprothèse en France, dans les indications revendiquées. En ce qui concerne le risque d'endocardite, vous avez trois recommandations, deux

méta-analyses, une étude, qui tendent à montrer un risque supérieur de risque d'endocardite avec la valve MELODY par rapport à la gamme SAPIEN, bien que la dernière recommandation européenne soit plus nuancée.

M^{me} le D^r HAJJAJI, Vice-Présidente.- Merci. Très clair. J'ouvre la discussion, avec Françoise.

M^{me} le D^r LUCET, Vice-Présidente.- Merci pour cette présentation, qui est extrêmement claire, à la fois sur la pathologie et sur toutes les discussions que l'on va avoir. Ce que montrent ces études, globalement, c'est que cette vanne fonctionne pour la raison pour laquelle elle est créée. C'est-à-dire essayer de reculer au maximum la chirurgie chez des patients qui vont être multiopérés, parfois, pour lesquels se posera une question de transplantation. Et donc, c'est vraiment quelque chose de très important.

Je voulais revenir sur les données, surtout, sur les endocardites. Ce qu'il faut, surtout, aussi, c'est que l'on n'a aucune étude qui compare une valve par rapport à une autre. Quelle qu'elle soit, que ce soit la MELODY ou la VENUSP. Donc, on se base, pour la discussion, sur des recommandations qui ne sont pas toutes exactement les mêmes, qui n'ont pas tout à fait les mêmes conclusions. Et sur des méta-analyses, avec, parfois, dans ces méta-analyses, des études qui sont monocentriques. Avec toutes les limites qu'il peut y avoir dans des méta-analyses.

Il n'en reste pas moins qu'il y a un signal, quand même, qui est reconnu tout à fait par la collectivité des congénitalistes, puisque, dès qu'ils ont eu la SAPIEN 3, ils ont diminué la pose des valves MELODY pour cette raison. Et cela est très reconnu dans le milieu des congénitalistes.

Néanmoins, je souligne, quand même, qu'il n'y a aucune étude qui compare une valve par rapport à une autre. Et que les recommandations sont variées en fonction du risque concernant les endocardites. Même s'il y a un signal que je considère et, personnellement, si l'on devait m'implanter une valve, il est certain que j'aimerais mieux que l'on ne me mette pas une valve en péricarde bovin. Voilà ce que je voulais dire. Je voulais souligner, surtout, qu'il n'y avait pas d'étude comparative, ce qui me semble très important pour la discussion.

M^{me} le D^r HAJJAJI, Vice-Présidente.- Merci, Françoise. Monsieur Balcerac ?

M. BALCERAC.- Merci beaucoup. En effet, il y a la question centrale, notamment, de celle des endocardites et de celle de la dernière recommandation un peu plus mesurée. Ma question était

la dernière recommandation de 2023 comprenait-elle la dernière méta-analyse qui est sortie la même année, de Machanahalli Balakrishna ? Non ? D'accord. Il y avait quand même une donnée qui n'était pas présente dans les recommandations qui étaient plus mesurées.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Non. J'ai regardé toutes les études qui avaient été prises en compte. Sur les recommandations généralistes, en réalité, ils se basaient principalement sur une étude, une nouvelle étude qui avait été publiée, qui mettait en évidence, en analyse univariée, un surrisque avec la MELODY, mais qui ne sortait pas en multivarié. Et donc, ils ont dit « finalement, il n'y a pas de surrisque avec la jugulaire bovine ». Mais il y a toujours cette incertitude, un signal. Mais, comme le dit Madame Lucet, effectivement, la grosse faiblesse est que l'on n'a aucune comparaison face-face entre les différentes bioprothèses.

M. BALCERAC.- Et donc, cette dernière recommandation de 2023 a l'air quand même moins exhaustive.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Disons que cela porte sur tous les implants et sur toutes les valves, aortiques, tricuspides, mitrales et pulmonaires. Alors que l'autre méta-analyse porte vraiment sur les cardiopathies congénitales et, plus spécifiquement, la voie pulmonaire.

M^{me} le D^r HAJJAJI, Vice-Présidente.- Donc, hétérogénéité des études, absence de comparaison, donc difficile de trancher avec certitude, même si, à une époque, il y a eu un signal. Visiblement, cela évolue, mais avec des intervalles de confiance très, très larges. Monsieur Balcerac ?

M. BALCERAC.- J'ai une deuxième question sur le comparateur. Dans la voie circonférentielle, il est marqué que le comparateur est MELODY pour les diamètres 20 et 23 mm. Mais la taille de MELODY ne va que jusqu'à 22 mm. Donc, je voulais savoir si l'on gardait MELODY comme comparateur pour la taille 23 mm.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- La 23 mm permet de capter les conduits de taille 22 mm. Au niveau des données sur la notice d'utilisation, oui, la 23 mm peut être mise dans les conduits de 22 mm.

M. BALCERAC.- D'accord.

M^{me} le D^r HAJJAJI, Vice-Présidente.- Monsieur Dervaux ?

M. DERVAUX.- Simplement, concernant la remarque sur la longueur des intervalles de confiance, sur la supériorité, en termes de sécurité, de la valve SAPIEN par rapport à MELODY, ils ont beau être larges, ils ne contiennent pas zéro et ne vont pas dans les valeurs négatives. Donc, ces intervalles de confiance continuent quand même à démontrer que, bien sûr, ce n'est pas dans une comparaison face-face, mais ils continuent à démontrer qu'il y a moins d'endocardites chez SAPIEN par rapport à MELODY. Avec un degré d'incertitude élevé, mais qui ne change pas la conclusion.

M^{me} le D^r HAJAJI, Vice-Présidente.- A-t-on des recommandations plus récentes que 2023 ? Les collègues cardiologues ?

M^{me} le D^r LUCET, Vice-Présidente.- Eh non. Je réponds non.

M^{me} le D^r HAJAJI, Vice-Présidente.- Non. D'accord. Donc, on n'aura pas de certitudes. Je voulais revenir sur l'histoire du comparateur et l'histoire du diamètre soulevée par Monsieur Balcerac. Donc, finalement, tout ce que l'on va avoir qui est dans la même indication, vraiment, pour cette valve-là, cela va être la MELODY ENSEMBLE II, c'est cela ? La SAPIEN XT va être radiée.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Pour les conduits circonférentiels, donc allogreffe, conduits prothétiques, on a la SAPIEN XT, qui va être radiée, et la MELODY et ENSEMBLE II. Et pour les voies patchées, on a uniquement la VENUSP.

M^{me} le D^r HAJAJI, Vice-Présidente.- Donc, si l'on résume, pour anticiper un peu et clarifier les trois revendications demandées par l'industriel, il y en a une qui est voie circonférentielle et l'on revient sur les diamètres 20, 23, et, en l'occurrence, on a une autre valve. Et dans ce type d'indications-là, comme il y a une autre valve, on avait déjà basculé, en 2022 et en février 2025, sur un comparateur un peu plus générique, pour simplifier et homogénéiser, qui était les autres valves de la même catégorie. Sur l'indication revendiquée voie circonférentielle en diamètre 26 et 29, on n'a rien, à part la chirurgie, c'est cela ?

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Exactement.

M^{me} le D^r HAJAJI, Vice-Présidente.- D'accord. Et sur la troisième revendication industrielle qui est la voie non circonférentielle patchée, pour l'instant, il y a la VENUSP.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Il y a la VENUSP. Il est revendiqué la chirurgie, mais il y a la VENUSP.

M^{me} le D^r HAJJAJI, Vice-Présidente.- Aussi. D'accord. Il y a la VENUSP. Monsieur Lantelme, puis Madame Chekroun ?

M. LANTELME.- En tant que cardiologue, j'ai un peu peur de me ridiculiser avec ma question, mais je la pose quand même. Je devrais avoir la réponse. En réalité, pourquoi différencie-t-on les trois types dans l'indication ? Est-ce pour une idée qu'il faut qu'il y ait une intervention préalable pour qu'il y ait une phase cicatricielle ou une prothèse pour que la valve puisse s'accrocher ? Pourquoi fait-on cette distinction, qui se retrouve dans les revendications, entre la voie circonférentielle, la voie patchée, le conduit natif ? Parce que, finalement, dans tous les cas, il va falloir corriger la valve pulmonaire. Est-ce pour un système ? Par exemple, je fais l'analogie avec la position aortique d'un TAVI. Il faut que la valve aortique soit calcifiée pour que le TAVI s'accroche. Dans les fuites aortiques, il est beaucoup plus complexe d'avoir une bonne stabilité de la valve aortique, de la prothèse aortique, éventuellement, si l'on veut en poser une. Évidemment, il y a la question de la dimension qui, pour moi, est majeure. Évidemment, les valves ont toutes un spectre de dimensions différentes. Mais y a-t-il un aspect technique qui conditionne ce distinguo ?

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Plus qu'un aspect technique, c'est un aspect réglementaire. C'est un aspect réglementaire, puisque les études ont été faites dans ces indications et qu'au niveau réglementaire et du marquage CE, pour la MELODY, par exemple, ou la SAPIEN 3, ce sont ces indications revendiquées dans lesquelles elles peuvent être implantées et les conduits natifs ne le peuvent pas. Historiquement, pour la MELODY, lorsqu'elle avait été implantée seule, au début, il avait été noté un surrisque de fractures de stent. Ce surrisque avait été éliminé avec un pre-stenting quasiment systématique.

M. LANTELME.- C'est cela, oui.

M^{me} le D^r HAJJAJI, Vice-Présidente.- Madame Chekroun ?

M^{me} CHEKROUN.- Merci. Ma question s'inscrit un peu dans la continuité de la précédente, un peu une question béotienne. Dans les avis précédents, il n'y avait pas forcément de différenciation en fonction du diamètre. Les recommandations sont-elles plus précises en fonction du diamètre ? Et cela rejoint-il les données qui ont pu être fournies pour dire qu'il y avait, peut-être, des résultats

qui rejoignent un peu ces éléments-là ? Hormis la comparaison pratique des types de diamètre par rapport à ce qui est pris en charge aujourd'hui ? C'est plutôt la question qui rejoint le type d'indication très précise par rapport à la pratique.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Je ne sais pas s'il y a des cardiologues qui veulent répondre. En tout cas, pour les congénitalistes, qui nous avaient répondu en début d'année, pour la bioprothèse MELODY, il y a des patients qui ont un tout petit, petit diamètre. D'où la nécessité de garder la MELODY, puisque, pour ce dispositif, il y a, effectivement, un besoin qui n'est pas couvert par les autres bioprothèses. Néanmoins, oui, au niveau des diamètres, les voies patchées sont clairement plus larges que les conduits pulmonaires, prothétiques ou avec des bioprothèses valvulaires défaillantes. Donc, oui, il y a bien des considérations de diamètre à avoir.

M^{me} CHEKROUN.- Les recommandations vont-elles aussi dans ce sens ?

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Ce sont des indications, mais ils ne vont pas aller dans des millimètres.

M^{me} CHEKROUN.- D'accord. Merci.

M^{me} le D^r HAJJAJI, Vice-Présidente.- Monsieur Balcerac ?

M. BALCERAC.- J'ai une question, peut-être, pour Monsieur Dervaux, sur l'interprétation des résultats des études pour la question de l'endocardite, qui sera centrale dans la discussion. On a parlé des intervalles de confiance qui, malgré le fait qu'ils soient larges, ne contiennent pas les valeurs de base, donc ne posent pas de problème. Avez-vous un avis sur le I² et l'hétérogénéité des études ? Qui est très importante, pour MELODY, me semble-t-il, à 80 % et pour SAPIEN à 0 %, c'est-à-dire qu'il y a une seule étude qui a été prise en compte, je pense.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Non, il n'y a pas eu qu'une étude pour les gammes SAPIEN. Il y en a eu plusieurs. Je vais laisser Monsieur Dervaux répondre, mais il est vrai que du fait de la disponibilité précoce de la bioprothèse MELODY dès 2011, il y a eu beaucoup plus de patients avec des suivis plus longs par rapport à la SAPIEN, qui a été introduite ultérieurement.

M. BALCERAC.- Plusieurs études, mais un I² à 0 %, c'est étonnant.

M^{me} le D^r HAJJAJI, Vice-Présidente.- Monsieur Dervaux ? Souhaitez-vous répondre sur l'hétérogénéité ?

M. DERVAUX.- Sur l'hétérogénéité, 0 %, je n'en sais absolument rien. Mais il est clair que l'hétérogénéité sur la valve MELODY est importante. Et c'est probablement cela qui explique le fait que la réduction de 79,6 %, en estimateur ponctuel, est encadrée par un estimateur de réduction très large. J'insistais parce que l'on se focalisait sur la largeur de cet intervalle de confiance, mais je veux simplement rappeler que, comme c'était la réduction, il ne contenait pas 0. Donc, en réalité, même la borne basse de l'intervalle de confiance dit qu'il y a 25 %, à peu près, de réduction du risque d'endocardite entre SAPIEN et MELODY. Donc, la largeur est une chose, mais la valeur basse de l'intervalle de confiance en est une autre. Et je voulais simplement réinsister là-dessus.

Par ailleurs, effectivement, les études sont relativement hétérogènes. Mais pour SAPIEN, sur le 0 %, je n'ai pas d'idée de pourquoi 0 %. C'est probablement que les études sont peut-être mieux calibrées que sur MELODY, avec des populations plus homogènes.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Mais tout ce que je peux vous garantir, c'est que cela ne porte pas sur une seule étude. Je n'ai pas les études et les méta-analyses sous les yeux, mais cela ne porte pas que l'inclusion d'une seule étude. Il y en a plusieurs. Mais ce que je peux vous garantir, c'est que c'est un nombre de patients moins élevé et une durée de suivi moins élevée. Mais peut-être, comme dit Monsieur Dervaux, mieux calibrée.

M^{me} le D^r HAJJAJI, Vice-Présidente.- Y a-t-il d'autres commentaires, questions ? On est sur un dossier, finalement, qui nous pose la difficulté d'avoir trois revendications, à la fois sur des bases historiques, mais aussi parce que l'on a, sur certains segments de diamètre, on va parler de millimètres quand même, on a des concurrents. Il y a la question du comparateur qui ne peut pas être éludée, puisque l'on est quand même sur des dispositifs qui sont relativement anciens maintenant. Et je vous laisse énoncer l'indication, pour être sûre que l'on est bien d'accord.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- L'indication revendiquée, qui ne pose pas véritablement de questions, c'est la pose de bioprothèse valvulaire pulmonaire par voie veineuse transcutanée, en correction d'une dysfonction de la voie d'éjection ventriculaire droite, par sténose, régurgitation pulmonaire ou lésions mixtes, chez les patients, il y a une voie circonférentielle, type conduit à l'allogreffe ou bioprothèse, ou une voie prothétique non circonférentielle, type patch d'élargissement.

M^{me} le D^r HAJJAJI, Vice-Présidente.- On peut déjà commencer par discuter de cela et voter sur cela, avant de discuter, peut-être un peu plus, l'ASA et les comparateurs. Ce qui permettra déjà de le faire de façon ordonnée. Y a-t-il des questions par rapport à cette population, cette indication, des commentaires ? Non ? Très bien, on va pouvoir déjà voter là-dessus pour pouvoir, ensuite, avancer.

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.- C'est un service suffisant à l'unanimité.

M^{me} le D^r HAJJAJI, Vice-Présidente.- Merci. On va pouvoir passer à la suite de la discussion, avant de voter, sur l'histoire des comparateurs, cela rejoint aussi la question de Monsieur Lantelme. En l'occurrence, on a bien retenu qu'il y avait un historique d'évaluation et qu'il y a des concurrents sur certains segments de diamètre, on est obligé d'en tenir compte. L'industriel a fait trois revendications et, Hubert, il faut que l'on vote sur les trois revendications, séparément, ou pas, en fonction de ce que l'on retient comme comparateur. Parce que l'on a deux situations. On a déjà des comparateurs qui ne correspondent pas, finalement, à ce que revendique l'industriel.

M. GALMICHE, pour la HAS.- Dans la réponse que l'on doit donner, il faut que l'on couvre, quelque part, toutes les revendications. Même si l'on répond avec une seule réponse, c'est bon. Mais il faut que l'on soit en mesure de donner une réponse pour toutes ces revendications, pour qu'il n'y ait pas d'incohérence entre la réponse de la Commission par rapport à la demande de l'entreprise. Il faut que l'on soit très clair sur notre réponse.

M^{me} le D^r HAJJAJI, Vice-Présidente.- Mais si l'on change le comparateur, comparer à ce que l'industriel demande parce qu'il y a autre chose dans le paysage.

M. GALMICHE, pour la HAS.- Bien sûr. On peut changer, il n'y a pas de souci, mais notre réponse doit permettre de couvrir l'entièreté des revendications de l'entreprise.

M^{me} le D^r HAJJAJI, Vice-Présidente.- Très bien, c'est clair. Madame Chekroun ?

M^{me} CHEKROUN.- Cela rejoint un peu ma question précédente. Aujourd'hui, par rapport aux données qui ont été fournies, il n'y a pas forcément de différence entre les niveaux de diamètre. Dans les indications remboursables, il n'y a pas forcément de différence. Et donc, le comparateur

doit être défini dans l'indication donnée, qu'il soit admis ou non au remboursement et dans le cadre, plutôt, d'un marquage CE. Donc, ma question est, aujourd'hui, les deux autres dispositifs médicaux ne peuvent-ils vraiment pas être utilisés dans des indications aussi précises de 26 et 29 millimètres ?

Une cheffe de projet, pour la HAS.- C'est simple. Ce n'est pas une question de recommandation, c'est une question de réglementation. La VENUSP ne peut être implantée que pour des voies patchées. Elle ne peut pas être implantée dans des voies circonférentielles. La MELODY peut être utilisée uniquement dans des voies circonférentielles, mais, du fait de ses diamètres, cela ne couvre que jusqu'à 22 millimètres. Et donc, effectivement, pour la SAPIEN 3, pour les voies circonférentielles, cela va au-delà de 22 millimètres, puisque la bioprothèse va jusqu'à 29 millimètres. Donc, cela répond à un besoin, aujourd'hui, qui n'est pas couvert pour des conduits circonférentiels de plus grand diamètre.

Donc, on a bien trois revendications d'ASA II. Une ASA II par rapport à la MELODY pour les diamètres 20 et 23. une ASA II pour les voies circonférentielles diamètre 26 et 29 par rapport à la chirurgie ouverte. Et pour les voies non circonférentielles, il est revendiqué une ASA II par rapport à la chirurgie, alors qu'il existe la VENUSP.

M^{me} le D^r HAJJAJI, Vice-Présidente.- Donc, en pratique, si l'on change les comparateurs parce qu'il y a d'autres valves qui correspondent à certains diamètres, il faut que l'on se repositionne aussi sur l'ASA, puisqu'il n'y a aucune donnée comparative, vous le rappelez.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Vous avez tout à fait raison, il n'y a pas de données qui comparent les bioprothèses face-face.

M^{me} le D^r HAJJAJI, Vice-Présidente.- Et la Commission s'est déjà retrouvée dans ces situations, en 2022 et en 2025, en début de cette année. Quand on a été amené à se positionner comme cela, on a mis des ASA V et le comparateur étaient les autres bioprothèses.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Les autres parce qu'il y avait, effectivement, sur la LPP la SAPIEN XT qui n'a plus le marquage CE et qui ne peut plus être implantée pour les voies pulmonaires dans les indications de MELODY. Et parce que la SAPIEN 3 était utilisée, il avait été marqué les autres parce qu'il y avait la SAPIEN XT inscrite sur la LPP et la SAPIEN 3 qui était utilisée en routine. Mais il n'y a que ces deux bioprothèses. En sachant que la SAPIEN XT, vous allez la radier juste après ce dossier.

M^{me} le D^r HAJJAJI, Vice-Présidente.- Concernant la simplification des comparateurs, pour réussir un peu à homogénéiser, parce que c'est toujours un peu complexe, et il est vrai que, de classe en classe, la commission essaie quand même d'homogénéiser et de simplifier, je voulais l'avis de mes collègues cardiologues, si l'on utilisait un autre comparateur qui serait ce que l'on avait mis en 2022 et ce que l'on a mis aussi en février 2025, autre bioprothèse, quand il y en a une autre. Je voulais votre avis. Merci. Françoise ?

M^{me} le D^r LUCET, Vice-Présidente.- Je voulais poser la question de, en dehors de mettre le nom de la valve, en pratique, que cela va-t-il changer si l'on met « autres bioprothèses » dans la même indication ? Parce que c'est forcément cela, c'est « autres bioprothèses » dans l'indication, comparables. Je suis toujours aussi pour la simplification, c'est-à-dire qu'il me semble plus simple de mettre une description comme cela, plutôt que de mettre un nom de matériel, si l'on peut l'éviter. Donc, je voudrais savoir si cette question, qui me semble tout à fait judicieuse, va changer quelque chose sur le plan pratique.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- En réalité, je pense que le problème n'est pas tant de savoir si l'on met « les autres » ou un nom de marque. Je pense que cela dépend si vous souhaitez répondre à la revendication de l'industriel sur le risque d'endocardite par rapport à la MELODY. Si vous souhaitez valoriser par rapport au risque d'endocardite, je pense qu'il faut prendre la MELODY. Si vous ne souhaitez pas valoriser, le comparateur « autres bioprothèses » est tout à fait audible. Mais je pense que cela dépend de ce que vous voulez voter.

M^{me} le D^r HAJJAJI, Vice-Présidente.- Et là, j'ai besoin de l'avis de mes autres collègues. Monsieur Balcerac ?

M. BALCERAC.- Peut-être, pour couper la poire en deux, cela peut être les bioprothèses à jugulaires bovines plus que la MELODY en elle-même. On a l'impression que ce sont plutôt les bioprothèses jugulaires bovines qui sont...

Une cheffe de projet, pour la HAS.- En réalité, le problème est qu'il n'y en a qu'une seule transcutanée. L'autre, la CONTEGRA, est un conduit chirurgical. Et ce n'est, justement, pas du tout le même comparateur. C'est la chirurgie. Voilà le problème.

M^{me} le D^r HAJJAJI, Vice-Présidente.- Je ne sais pas si Monsieur Lantelme a un avis.

M. LANTELME.- Je suis assez hésitant aussi. Mais, à titre personnel, je serais plutôt pour valoriser la SAPIEN par rapport au risque d'endocardite, compte tenu des discussions préalables. Cela étant, si l'on met les autres bioprothèses, il y a quand même la situation numéro deux où, de toute façon, on n'a pas d'alternative, c'est cela ?

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Oui, vous avez raison.

M. LANTELME.- De toute façon, c'est tellement précis comme revendication, j'ai l'impression que, même si l'on met les autres bioprothèses... Déjà, on ne valorise pas l'histoire de l'endocardite, alors que, finalement, quand on voit le nombre d'unités posées, il parle de lui-même. C'est-à-dire que l'on n'a quasiment plus de MELODY qui sont posées. Et l'on a la situation de ces voies circonférentielles en 26 et 29, où le seul comparateur est la chirurgie. Donc, je vois mal comment se sortir de cette situation autrement que de ne pas accéder aux revendications telles que présentées dans la première version des comparateurs.

M^{me} le D^r HAJJAJI, Vice-Présidente.- C'est parce qu'en l'occurrence, la slide a été synthétisée par le service. On peut aussi imaginer qu'il y ait trois indications et que l'on vote sur les trois indications. Il est tout à fait possible de garder les voies circonférentielles en 23 et de décider ce que l'on veut comme comparateur. Et de voter dessus. On peut aussi garder la voie circonférentielle. Et c'est, d'ailleurs, ce que l'industriel veut, il veut qu'on clarifie. Il n'y a que la chirurgie sur laquelle il n'y aura pas de question, vu l'historique de vote sur ce type de comparateurs là. Par contre, je rappelle que la Commission a déjà eu un historique d'essayer d'homogénéiser en 2022 et en 2025. Donc, switcher, un coup, on met tel comparateur et, un coup, on met tel autre, cela me semble toujours délicat, à titre personnel. Mais c'est pour cela que l'on en discute. Monsieur Corbineau ?

M. le P^r CORBINEAU.- Je voudrais revenir sur ce que vient de dire notre collègue, Monsieur Lantelme. Avec le risque d'endocardite qui, je pense, serait dévalorisé, c'est une complication qui est tellement lourde chez une population de patients assez jeunes, qui va être probablement multiopérée. Donc, cela vaudrait le coup, à mon avis, de valoriser cette baisse de risque. Cela dit, il est vrai que cela reste compliqué et j'entends bien qu'il faille prendre élément par élément pour toutes les indications.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Cela dit, sauf erreur de ma part, sur la LPP, quand il n'y a qu'un seul comparateur, bien que j'aie conscience que certains d'entre vous ne souhaitent pas forcément citer des noms de marque, quand il n'y en a qu'un, il n'y en a qu'un. Et en l'occurrence, on se retrouve dans la situation où il n'y en a qu'un.

M. le D^r BARBOT.- Il est vrai que, sur la réduction du risque d'endocardite, c'est quand même une tendance. Au vu des études, ce n'est pas flagrant.

M^{me} le D^r HAJJAJI, Vice-Présidente.- Je suis un peu comme vous, je considère que ce n'est pas flagrant. Je ne suis pas convaincue, je ne suis pas sûre que l'ASA II soit quelque chose qui soit aussi... Encore une fois, si l'on change de comparateur, on peut aussi mettre l'ASA que l'on veut. Mais je crois qu'il faut nous préciser quelle conséquence cela a, derrière, par rapport à l'évaluation économique. Hubert ?

M. GALMICHE, pour la HAS.- Plus l'on peut être précis dans la définition du comparateur par rapport à la situation et, surtout, la revendication qui peut être faite de l'entreprise, plus ce sera utile, ensuite, pour le décideur, qui va exploiter l'avis de la Commission, qu'il ait bien la réponse précise à la question qui est posée et la revendication. S'il y a un flou ou que l'on globalise trop le comparateur par rapport à la situation, il y a un risque dans la décision qui peut être prise derrière et pas forcément une retranscription de la décision aussi fine que vous auriez voulu l'avoir dans votre positionnement. Donc, plus l'on est précis, mieux cela peut être pour le décideur, après, pour prendre la décision en termes de prix et de fixation des choses.

M^{me} le D^r HAJJAJI, Vice-Présidente.- Madame Bancal ?

M^{me} le D^r BANCAL.- Si l'on met « autre valve générique », cela veut dire que l'on met automatiquement un ASA V ou n'est-ce pas le cas ?

M^{me} le D^r HAJJAJI, Vice-Présidente.- Non, on décide ce que l'on veut comme ASA.

M^{me} le D^r BANCAL.- Même si c'est par rapport à la ligne « générique » et que l'on considère comme pareil.

M^{me} le D^r HAJJAJI, Vice-Présidente.- Hubert, puis Monsieur Lantelme.

M. GALMICHE, pour la HAS.- Effectivement, si vous mettez par rapport à une autre valve, cela va peut-être naturellement avoir tendance à vous ramener vers une ASA V, puisque vous allez globaliser une situation. Alors que, si vous individualisez par rapport à un produit en particulier, vous avez plus la vision d'une comparaison face-to-face, même si on l'a bien vu qu'il n'y avait pas de données directes.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Et pour rappeler l'avis du CNP, aussi, qui avait insisté de garder la MELODY pour les plus petits diamètres, parce que le besoin n'était pas couvert, il évoquait justement que, pour les plus grands diamètres, compte tenu de ce risque d'endocardite, la gamme SAPIEN était privilégiée.

M^{me} le D^r HAJJAJI, Vice-Présidente.- Monsieur Lantelme ?

M. LANTELME.- Pour revenir sur le comparateur, le fait de garder MELODY en comparateur ne veut pas dire que l'on est obligé d'attribuer une ASA II. Je veux dire par là que l'on peut garder la MELODY en comparateur, mais estimer que, finalement, le bénéfice sur l'endocardite ne justifie pas une ASA 2II. Donc, il y a une marge là-dessus aussi. Le choix du comparateur ne va pas nous imposer d'aller vers l'ASA II, si l'on estime que le bénéfice sur l'endocardite ne représente pas ce niveau d'ASA.

M^{me} le D^r HAJJAJI, Vice-Présidente.- On peut avoir une lecture dans les deux sens, effectivement. J'ai une question sur MELODY. Vous nous avez montré, dans la mise en contexte de toutes ces histoires de valve, la sous-utilisation de la MELODY. Y a-t-il un risque qu'à un moment donné, elle soit radiée bientôt ?

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Radiée, non, puisque vous l'avez renouvelée.

M^{me} le D^r HAJJAJI, Vice-Présidente.- Oui, mais on a eu beau la renouveler, si l'industriel revient, comment nous allons le faire pour le dossier suivant, que se passe-t-il techniquement ?

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Si le besoin n'est pas couvert, vous avez la possibilité, quand ils viennent en radiation, de dire non, s'ils arrêtent la commercialisation. C'est un signal de dire non et, peut-être, de retourner voir l'industriel en forçant, quelque part, la production pour ce besoin non couvert.

M. GALMICHE, pour la HAS.- Pour le comparateur, tant que la MELODY existe et qu'elle est là, on considère qu'elle est utile dans l'absolu. On ne peut pas présager de la suite. Mais l'on peut imaginer que si elle est, finalement, très, très mal cotée par rapport à celles que l'on voit aujourd'hui, ou celles qui vont être produites, elle est amenée à disparaître. Mais, aujourd'hui, ce n'est pas le cas.

M^{me} le D^r HAJJAJI, Vice-Présidente.- Madame Chekroun ?

M^{me} CHEKROUN.- Je voulais juste revenir sur les questions de comparateurs pour le décideur. Ce n'est pas forcément plus compliqué si l'on précise que ce sont les autres bioprothèses ou si c'est un nom de marque. On regarde ce qui est inscrit sur la LPPR et l'on arrive toujours à s'y retrouver. Et, peut-être, l'avantage est-il que cela permet de ne pas revenir en cas d'évolution des inscriptions des différents dispositifs médicaux. Et cela va dans le sens de la remarque de Monsieur Lantelme, le niveau d'ASA, c'est au regard des études qui ont été fournies et l'absence de comparaison directe entre les différents dispositifs médicaux.

M^{me} le D^r HAJJAJI, Vice-Présidente.- La discussion est vive autour de ces comparateurs.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Ce qui était revendiqué, je vous le rappelle, la revendication de l'industriel, c'est diamètre 20 et 23 pour les voies circonférentielles, MELODY. Pour les voies circonférentielles, 26, 29, chirurgie. Et pour les voies non circonférentielles, chirurgie. Alors qu'il y a la VENUSP. Et donc, vous avez la proposition qui vous est faite, mais vous pouvez tout à fait l'ajuster.

M^{me} le D^r HAJJAJI, Vice-Présidente.- Donc, en pratique, pour pouvoir avancer, y a-t-il une opposition au comparateur inscrit dans la case comparateur ? Y a-t-il des commentaires ? On a discuté sur le fait d'essayer d'homogénéiser, simplifier, etc. Visiblement, le plus simple serait quand même de rester là-dessus. Mais il faudra que l'on vote sur trois ASA, on est bien d'accord. En l'occurrence, on parle juste des comparateurs. Y a-t-il une opposition à ceux qui sont notés ? Non ? Donc, l'on va pouvoir avancer et l'on va voter, pour chacun des points, l'ASA que l'on souhaite mettre. On est d'accord ?

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Exactement. Le demandeur, pour chacun des comparateurs revendiqués, revendiquait du II pour les 3. Et donc, vous avez la possibilité de voter II, III, IV ou V.

M^{me} LE FLOCH, pour la HAS.- On vote concernant les voies circonférentielles en 20 et 23 versus MELODY.

M^{me} LE FLOCH, pour la HAS.- 14 pour ASA III, 2 ASA IV et 1 abstention. Donc, ASA III.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Il vous est proposé, maintenant, de vous positionner par rapport à la chirurgie de remplacement de conduit pour les voies circonférentielles en 26 et 29 mm.

M^{me} LE FLOCH, pour la HAS.- 15 pour ASA II, 1 ASA III et 1 abstention.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Il vous est enfin proposé le troisième vote pour les voies patchées non circonférentielles, pour lesquelles il existe le comparateur inscrit sur la LPP, VENUSP-valve.

M^{me} LE FLOCH, pour la HAS.- 3 ASA III, 3 ASA IV, 8 ASA V et 2 abstentions.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Il vous est proposé une durée d'inscription de cinq ans et d'actualiser, pour le prochain renouvellement d'inscription, conformément au guide fabricant et à vos attentes.

M^{me} le D^r HAJJAJI, Vice-Présidente.- Y a-t-il des commentaires sur la durée d'inscription ? Madame Chekroun ?

M^{me} CHEKROUN.- Existe-t-il un plan de développement pour avoir des données comparatives de cette bioprothèse par rapport aux autres ?

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Pas à ma connaissance.

M^{me} CHEKROUN.- Ne voudrait-on pas en avoir ?

M^{me} le D^r HAJJAJI, Vice-Présidente.- Des données comparatives entre les prothèses ? Question à mes collègues cardiologues, Madame Lucet, Monsieur Lantelme, savez-vous s'il y a des études en préparation ou s'il y a une demande particulière, à part les recommandations des sociétés savantes ?

M. LANTELME.- Non, je n'ai pas de connaissance particulière d'études comparatives à venir.

M^{me} le D^r LUCET, Vice-Présidente.- Moi non plus. Et, compte tenu du nombre de patients inclus dans ces études, il me semble très peu vraisemblable que cela arrive.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Sur l'acte d'implantation, en 2024, on est à 204 patients implantés.

M. DERVAUX.- Mais il y a bien un registre, nous sommes d'accord ?

Une cheffe de projet, pour la HAS.- On n'a rien demandé jusqu'à présent. On s'est toujours basé sur les actualisations de données. Et, en France, on n'a pas de la mise en place de registre spécifique. Mais si vous le souhaitez, on peut ajuster.

M. DERVAUX.- Et donc, les données que vous avez présentées tout à l'heure, ce sont des données issues de l'Assurance maladie ?

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Oui, ce sont des données issues de la base de données Diamant, de l'ARS Île-de-France.

M. DERVAUX.- D'accord.

M^{me} le D^r HAJJAJI, Vice-Présidente.- Monsieur Balcerac ?

M. BALCERAC.- Si cela n'avait pas été demandé à MELODY lors du renouvellement, je ne serais pas trop pour que cela soit demandé dans ce contexte-là.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Historiquement, comme c'était vraiment une gamme de dispositifs totalement novatrice, on avait demandé une EPI pour la bioprothèse MELODY en 2011. Mais l'on avait eu des données plus rigoureuses. Et pour la SAPIEN XT en 2017, lorsqu'elle avait été inscrite, on n'avait pas particulièrement demandé d'EPI. Ni pour la VENUSP, d'ailleurs.

M^{me} le D^r HAJJAJI, Vice-Présidente.- Les collègues cardiologues pousseront-ils pour que l'on demande des données, registre, etc., ? Ou pas, si l'on s'aligne sur l'historique ?

M. GALMICHE, pour la HAS.- Pour la demande d'études post-inscription, il faut toujours prendre la chose par l'autre bout. Quelles sont les données cliniques qui vous manqueraient en vue d'une éventuellement réévaluation, dans 3 à 5 ans ? Quelles sont les données que vous avez constatées, aujourd'hui, qui pourraient vous manquer. À part, effectivement, cette comparaison qui semble

un peu compliquée à obtenir. Mais sur quels critères pourrait-on imaginer qu'il y ait une inquiétude particulière que l'on doive documenter ?

Une cheffe de projet, pour la HAS.- En sachant que les données fournies, aujourd'hui, ne donnent pas de signal d'événement particulier et que l'on a, quand même, un suivi jusqu'à 5 ans.

M^{me} le D^r HAJJAJI, Vice-Présidente.- Françoise Lucet ?

M^{me} le D^r LUCET, Vice-Présidente.- C'est exactement ce que j'allais dire. Donc, je ne suis pas pour parce que je ne vois pas ce que l'on va demander de plus. Ce qui nous intéresserait, c'est une comparaison MELODY versus SAPIEN 3 et on ne l'aura pas.

M^{me} le D^r HAJJAJI, Vice-Présidente.- Voilà la réponse pour Madame Chekroun. Je ne sais pas si vous avez encore un commentaire, Madame Chekroun ?

M^{me} CHEKROUN.- Oui, mais c'était plus dans le cadre de l'historique. En effet, il n'y avait pas de données qui avaient été demandées, mais, notamment, parce que MELODY avait une ASA V versus les autres bioprothèses valvulaires.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Non. On avait demandé une EPI en 2011. Elle avait obtenu une ASA II et il une EPI avait été rendue et faite par le laboratoire. Et l'on avait pris en compte les résultats. Cette EPI avait été faite à la demande de la Commission en 2011.

M^{me} CHEKROUN.- Oui, pardon, je parlais de 2022. OK.

M^{me} le D^r HAJJAJI, Vice-Présidente.- Monsieur Dervaux ?

M. DERVAUX.- L'endocardite survient bien à distance de l'implantation de la prothèse. N'aurait-on pas intérêt, quand même, à avoir une donnée, à partir du SNDS, sur la sous-population des patients implantés, qui est repérable assez facilement, sur l'incidence des endocardites ?

Une cheffe de projet, pour la HAS.- C'est une question. Cela étant, vous ne l'avez pas demandé pour MELODY il y a quelques mois, alors que c'est sur cette prothèse qu'il y a vraiment le surrisque. Mais, effectivement, vous pouvez éventuellement demander cela pour celle-là. Rien ne l'empêche.

M. DERVAUX.- La revendication de diminution d'endocardite est revendiquée. C'est elle qui en tire le bénéfice, quand même.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Oui, tout à fait.

M^{me} le D^r HAJJAJI, Vice-Présidente.- Cela permettrait de s'assurer vraiment que l'aspect endocardite est comme on l'évalue aujourd'hui. C'est-à-dire que les données soient un peu plus robustes pour évaluer cet aspect-là. Voilà l'intérêt.

M. DERVAUX.- Il s'agit de vérifier que le pari que l'on a accordé là en donnant un ASA un peu amélioré par rapport à MELODY est effectivement bien rendu.

M^{me} le D^r HAJJAJI, Vice-Présidente.- Y a-t-il des objections à ce que Monsieur Dervaux vient de proposer de façon pertinente ? Et l'inscription, à l'instant, d'une étude SNDS sur le risque d'endocardite ? Oui, Madame Lucet ?

M^{me} le D^r LUCET, Vice-Présidente.- Ce n'est pas du tout une objection, cela me semble très judicieux. Et ce d'autant que toutes les études qui ont été faites sur les endocardites ont beaucoup moins de suivi avec la SAPIEN qu'avec la MELODY. Donc, je révisé ce que j'ai dit avant et cela me semble tout à fait judicieux comme proposition.

M. DERVAUX.- Et rien n'empêche non plus l'industriel de regarder ce qu'il se passe sur MELODY, sur les données du SNDS.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Oui, complètement. Mais peut-on demander de faire une comparaison avec les autres bioprothèses disponibles ?

M^{me} le D^r HAJJAJI, Vice-Présidente.- Voilà. Étant donné que l'on n'aura jamais de données comparatives, comme le soulignaient les collègues et la question, aussi, de Madame Chekroun, sur le SNDS, ils peuvent le faire, cela ne pose pas de problème. Y a-t-il d'autres remarques, suggestions, commentaires ? Très bien.