

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.

- Avis économique – EVOLUT PRO + EVOLUT FX (MEDTRONIC FRANCE SAS) Patients avec sténose aortique native sévère symptomatique (SVAoi < 0,5 cm²/m²) opérables avec un score EuroSCORE II ou STS < 4 % (faible risque). Cette indication est limitée aux patients d'au moins 70 ans, avec un orifice tricuspide, n'ayant pas d'indication de chirurgie valvulaire mitrale ou coronaire (tronc commun et/ou SYNTAX > 32) associée et avec une anatomie favorable à la voie transfémorale – ECO-EFFI 860

M. SERRIER.- Nous allons revenir aux avis économiques avec un avis qui s'appelle EVOLUT PRO. Je dois signaler le départ Morgane Michel dans ce dossier. Une nouvelle fois un dispositif médical et une fois n'est pas coutume un renouvellement.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Nous allons voir l'avis économique des dispositifs EVOLUT PRO + et EVOLUT FX dans le traitement de la sténose aortique sévère symptomatique en France chez les patients à risque chirurgical bas. Pour ce dossier, nous avons comme rapporteurs Philippe Amabile et Alexandre Barna que je souhaite remercier pour les nombreux échanges que nous avons eus. J'en profite également pour remercier un chef de projet pour les discussions méthodologiques, ainsi que la chef de projet pour les discussions sur les données cliniques qui ont été nombreuses.

Pour ce dossier, l'industriel soutient une demande de renouvellement d'inscription sur la liste des produits et prestations remboursables. Vous avez l'entière responsabilité de l'indication revendiquée par l'industriel sur la diapositive. Le bas risque chirurgical est défini par un score EuroSCORE II ou un score STS < 4 %. On remarque également que cette indication est limitée aux patients d'au moins 70 ans. Comme il s'agit d'un renouvellement d'inscription, la CEESP a déjà vu ces produits en 2021 et n'avait pas rejeté le RDCR, ainsi que l'impact budgétaire. Le RDCR était alors de 15 419 euros par QALY sur 15 ans et l'impact budgétaire de 64 millions d'euros TTC à 5 ans. A noter que dans ce dossier, nous n'avons pas de contribution de l'association de patients.

L'industriel revendique un SA suffisant et une ASA modérée dans l'indication précisée en introduction. Le CNEDiMTS, le 23 septembre, a voté une ASA IV. L'industriel revendique une incidence sur l'organisation des soins uniquement, une population cible de quasiment 21 000 patients, un prix de 14 559 euros TTC. C'est le prix en cours. Le chiffre d'affaires revendiqué dans l'indication en deuxième année de commercialisation est de [REDACTED] d'euros hors taxes.

Pour la prise en charge de la sténose aortique sévère symptomatique, on retrouve trois procédés thérapeutiques. Je vous propose de ne pas faire la dernière parce que c'est une solution

temporaire et de nous focaliser sur les deux premières. Le remplacement de la valve peut se faire de deux manières différentes :

- par traitement chirurgical à cœur ouvert, qu'on appellera la chirurgie ou SAVR ;
- via un TAVI, soit une implantation de la valve aortique par voie rétrograde transartérielle ou par voie transapicale. Ce n'est pas une chirurgie à cœur ouvert. C'est donc un procédé qui se veut moins invasif.

Si on se base sur les données de l'industriel sur lesquelles s'appuient l'analyse de l'efficacité et l'impact budgétaire, c'est l'essai EVOLUT LOW RISK. C'est le même essai sur lequel s'est basé l'industriel pour le dossier de 2021, sauf qu'ici, nous avons des données à cinq ans. L'objectif de cet essai est de démontrer la sécurité et l'efficacité des TAVI Medtronic, donc des dispositifs EVOLUT par rapport à la chirurgie chez les patients ayant une sténose aortique sévère avec un bas risque chirurgical à 30 jours, sur la base d'un critère composite, à savoir le taux de mortalité de toute cause ou d'AVC invalidant à deux ans. C'est une étude de non-infériorité qui a randomisé 1 468 patients. Le critère principal de l'étude, c'est la mortalité ou le taux d'AVC invalidant à 24 mois. Ce critère a été suivi annuellement pendant 10 ans. Là, nous avons les données à 5 ans. Sur cette diapositive, ce sont les trois courbes de Kaplan Meier qui représentent le critère principal. Que ce soit sur la mortalité ou sur les AVC, le TAVI a démontré sa non-infériorité par rapport à la chirurgie. Sur les courbes de Kaplan Meier, le TAVI est en bleu et la chirurgie est en rouge.

L'objectif de l'analyse d'efficacité, tel que défini par l'industriel, était d'évaluer l'efficacité des systèmes Medtronic de la gamme EVOLUT, à savoir EVOLUT PRO + et EVOLUT FX, dans la stratégie thérapeutique par rapport au remplacement valvulaire aortique chirurgical. L'industriel a conduit une analyse coût-utilité accompagnée d'une analyse coût-efficacité dans la perspective système de santé sur un horizon de 15 ans et une actualisation de 2,5 %. La population d'analyse correspond à la population de demande de remboursement. Dans les options comparées, on retrouve pour l'intervention EVOLUT, les dispositifs EVOLUT PRO + et EVOLUT FX, et comme comparateur, uniquement la chirurgie. Dans les comparateurs non retenus, il y a les autres TAVI, dont les TAVI de la gamme SAPIEN. On accepte cette exclusion parce que la comparaison indirecte avec les dispositifs EVOLUT PRO + et EVOLUT FX présente trop de limites méthodologiques.

La population simulée correspond aux patients inclus de l'essai EVOLUT LOW RISK. Dans l'analyse de la représentativité, l'industriel a comparé les caractéristiques de ces patients aux patients de la cohorte France TAVI de l'année 2023. Quand on regarde cette analyse de la représentativité, on voit quand même beaucoup de différences entre les deux populations, notamment sur l'âge, le fait que les femmes sont moins représentées dans l'essai EVOLUT LOW RISK, une différence

dans la répartition des scores NYHA, une différence sur les antécédents si on parle d'artériopathie périphérique et, de manière générale, des différences sur les facteurs de risque cardiaque. Une partie de ces différences peut s'expliquer par le fait que les patients du registre France TAVI ne sont pas tous à bas risque. Néanmoins, nous n'avons pas d'analyse en sous-groupe qui permet d'étayer l'impact de l'hétérogénéité de l'efficacité des dispositifs EVOLUT en fonction des caractéristiques des patients inclus sur les résultats du modèle. On ne peut pas exclure que la sélection des patients dans l'essai puisse majorer l'efficacité des dispositifs EVOLUT sur la survenue des AVC invalidants, les décès, ainsi que sur d'autres événements, telles que les régurgitations paravalvulaires.

Aussi, les résultats de cette analyse doivent être lus en tenant compte de la population de l'essai EVOLUT LOW RISK. Une incertitude demeure sur la transposabilité de la population simulée à la population française. C'est pourquoi on vous propose une réserve importante ayant l'intitulé suivant : *« La transposabilité de la population simulée à la population française est non vérifiée. Aucune analyse en sous-groupe n'a été conduite permettant de prendre en compte l'hétérogénéité de l'efficacité des dispositifs EVOLUT observée dans les AVC sur certaines caractéristiques des patients »*.

On passe à la modélisation. Sur la gauche de la diapositive, la structure du modèle qui se fonde sur les données de la littérature. C'est un modèle markovien à quatre états de santé : absence d'AVC, AVC, post-AVC et décès. L'état AVC est un état tunnel. Seuls les patients n'ayant pas d'AVC peuvent rentrer dans ce modèle et les patients restent un cycle de ce modèle pour aller ensuite dans le cycle post-AVC ou dans le cycle décès. La durée de la simulation est de 15 ans, les cycles sont de 1 mois. Concernant les hypothèses d'extrapolation, au-delà des données de suivi de l'essai EVOLUT qui est de 60 mois, l'industriel s'est basé sur les données de cet essai pour estimer les événements au-delà de cette limite. Du coup, aucun effet de traitement n'est modélisé au-delà de 60 mois pour la survenue d'AVC et des événements intercurrents et au-delà de 72 mois pour la survie.

Pour estimer la probabilité d'avoir un AVC ou un décès jusqu'à 60 mois, l'industriel s'est fondé sur les données de l'essai EVOLUT LOW RISK pour chaque bras de traitement. Au-delà de 60 mois, pour la probabilité d'avoir un AVC, sur les données groupées des deux bras de traitement sur la période 12-60 mois, la probabilité est projetée au-delà de 60 mois. Pour la probabilité de décès, au-delà de 60 mois, il y a l'application d'un risque relatif spécifique à chacun des bras de traitement par rapport à la mortalité de la population française, calculée sur la base des données

de 12 à 60 mois de l'essai EVOLUT LOW RISK. Après ces 60 mois, la perte progressive est modélisée sur 12 mois pour avoir la mortalité de la population générale à 72 mois quel que soit le bras.

Qu'est-ce qu'on peut dire de l'estimation de ces probabilités ? Le fait d'avoir recours aux données à 5 ans permet de mobiliser les données au long cours. Par contre, le fait de modéliser des probabilités pour les AVC et pour la mortalité, spécifiques à chaque bras de traitement, n'est pas acceptable puisque je vous rappelle qu'on est dans un essai de non-infériorité. De plus, l'analyse de sensibilité où on groupe les données à partir de la randomisation a un fort impact sur la différence de QALY. On passe de + 0,16 à + 0,02. On a une diminution de -87 %. Pour cela, on souhaite mettre une réserve importante ayant l'intitulé suivant : « *L'intégration d'une efficacité différenciée entre les bras de traitement concernant la survenue des AVC invalidants jusqu'à 72 mois et des décès jusqu'à 60 mois, différence qui n'est pas démontrée par les données de l'essai pivot EVOLUT LOW RISK, n'est pas justifiée* ».

Les événements indésirables sont définis à partir des événements de l'essai EVOLUT LOW RISK à 5 ans. Il y a uniquement un impact sur les coûts. Parmi ces événements indésirables, il y a un événement spécifique, c'est la pose d'un stimulateur cardiaque qui a bien été modélisé à partir des données de l'essai. Suite à l'échange technique et aux questions formulées, les conséquences de la pose d'un stimulateur ont été modélisées à partir de la littérature. Pour autant, nous avons souhaité mettre une réserve mineure sur la méthode d'estimation de la probabilité d'implantation de ces stimulateurs car il y avait quand même des incohérences dans la méthode proposée par l'industriel, ce qui ne nous permettait pas de vérifier l'ensemble des proportions modélisées dans le modèle. Parmi les autres événements intercurrents, aucun arrêt de traitement n'a été modélisé, ce qui paraît acceptable au regard de la nature des interventions. Dans les autres événements intercurrents, nous avons également des réimplantations de valves et des AIT modélisées par l'industriel. À chaque fois, il n'y a qu'un impact sur les coûts, mais pas sur la qualité de vie.

Nous passons à l'estimation des scores d'utilité. La source de données, c'est l'essai EVOLUT LOW RISK. Le questionnaire EQ-5D-5L a été recueilli à l'inclusion, puis à 1, 6 et 12 mois. Il y a une valorisation via la matrice de préférence de la population française. Si on regarde maintenant la méthode d'estimation des scores d'utilité intégrés dans le modèle, les scores d'utilité sont estimés à partir de la moyenne des données pour les patients qui n'ont pas d'AVC et les patients qui ont un AVC. Le score d'utilité estimé est le même pour les patients dans l'état AVC et post-AVC. Avant 12 mois, le score d'utilité est dépendant du bras de traitement pour les patients de l'état absence d'AVC. Par contre, il est indépendant du bras de traitement pour les patients qui

ont eu un AVC. Après 12 mois, les scores d'utilité sont estimés à partir de la moyenne des scores groupés recueillis à 12 mois dans l'essai. Pour rappel, on n'a pas de prise en compte de désutilité liée à des événements.

Sur cette méthode d'estimation des scores d'utilité, certes, la source est acceptable, mais on n'a eu aucune discussion sur le choix de la méthode statistique mobilisée, il s'agit d'une moyenne. De plus, la différence entre les deux bras de traitement estimés pendant un an n'est pas acceptable car elles ne se fondent pas sur des éléments statistiques et on n'a pas d'exploration d'incertitude. La possibilité clinique a été discutée, mais pas suffisamment pour justifier une différence appliquée pendant un an. Enfin, cela n'a pas d'impact sur les résultats, on aurait apprécié que des désutilités spécifiques aux EI soient appliquées. Pour l'estimation des scores d'utilité, on souhaite mettre une réserve importante dont l'intitulé est : « *L'intégration des scores spécifiques par bras de traitement n'est pas justifiée* ».

Concernant l'estimation des coûts, la méthode était acceptable. Il y avait quelques éléments qui enlevaient de la certitude, mais pas suffisamment pour nécessiter, à notre sens, la pose d'une réserve.

On passe aux résultats de l'analyse d'efficience. Sur un horizon temporel de 15 ans, les dispositifs EVOLUT sont dominants à la chirurgie. Il y a une différence de coût de 6 540 euros et une différence de QALY de 0,16. Je ne vais pas revenir sur la différence de QALY. Vous avez dû le constater avec les deux réserves sur l'efficacité et l'utilité, on remet en cause cette estimation des différences de QALY. Par contre, la différence de coûts est portée par les coûts d'administration. Qu'est-ce qu'il y a derrière ces coûts d'administration ? Ce sont les coûts de séjour de la pose des valves, les GHM. Avant l'échange technique, si l'industriel passait par les tarifs pour la plupart des GHS, on arrivait à un RDCR de 12 576 euros. À partir du moment où on passe par les coûts de production pour valoriser les séjours hospitaliers, on voit une dominance du TAVI sur la chirurgie. Quand on regarde la durée moyenne de séjour liée au TAVI dans les données de l'ENC 2023 sorties en 2025, on voit qu'il y a une différence de 10 jours entre les deux traitements. Cela pourrait en partie expliquer cette différence de coûts parce qu'on a quand même un gain de 10 jours d'hospitalisation en moyenne. En revanche, les données de 2022 par rapport à 2023, on voit un allongement de la durée de séjour moyen pour la chirurgie et une durée stable pour les TAVI. Cela peut traduire une évolution des recommandations sur les TAVI et potentiellement, dans le bras chirurgie, on a des patients avec un profil qui s'est complexifié au vu des changements de recommandations.

Sur les analyses de sensibilité, je vous propose de passer rapidement. Aucune analyse de sensibilité, à part celle que je vous ai montrée juste avant, enlève la dominance des TAVI sur la chirurgie. Si on regarde la courbe d'acceptabilité, la probabilité que les dispositifs EVOLUT soient coût-efficace est de 95 %, même en considérant une disposition à payer de zéro euro par QALY.

Si on passe sur l'analyse de l'impact budgétaire, l'objectif est d'évaluer les conséquences budgétaires annuelles liées au renouvellement d'inscription de la gamme EVOLUT dont font partie les systèmes EVOLUT PRO + et EVOLUT de FX sur le marché français dans le traitement de la sténose aortique sévère symptomatique chez les patients à bas risque chirurgical. La perspective était l'Assurance maladie obligatoire et l'horizon temporel de cinq ans. La population d'analyse correspond à la population d'indication de demandes de remboursement.

Les deux scénarios proposés par l'industriel sont les suivants : un scénario avec TAVI dit actuel et un scénario avec TAVI dit futur. Avant de rentrer dans le détail de chacun des scénarios, il faut savoir que l'industriel, pour l'impact budgétaire, a inclus les autres TAVI disponibles en France. Comment les a-t-il inclus ? Comme on a dit que la comparaison indirecte présentait trop de limites, il a fait une hypothèse d'équivalence sur l'efficacité. Dans le scénario avec TAVI dit actuel, les parts de marché correspondent à celles observées au moment de la soumission du dossier. Dans le scénario dit futur, il y a une projection des parts de marché par l'industriel. Sur le choix des comparateurs inclus dans l'AIB, on propose une réserve importante parce qu'il y a une incohérence avec les comparateurs de l'analyse d'efficacité. Par ailleurs, on n'a pas d'analyse de sensibilité, ni d'analyse complémentaire qui permette d'explorer l'incertitude sur le fait d'avoir inclus les dispositifs SAPIENS dans l'AIB.

Concernant la population cible, l'estimation est assez cohérente avec l'estimation faite par la CNEDiMTS. En année une, l'année 2025, on a 21 000 patients. Le modèle de l'AIB proposé par l'industriel, c'est une approche à cohorte ouverte sur cinq ans. Si on regarde maintenant les parts de marché, l'estimation des parts de marché simulée repose sur la proportion de patients qui ont été pris en charge par un TAVI sur l'année 2024 uniquement. La répartition entre les dispositifs EVOLUT et les autres TAVI se fonde sur les données du système de santé. Sur ces parts de marché, on n'a aucune justification sur la projection dans les années à venir, que ce soit pour le scénario actuel ou le scénario futur. C'est pour cela que nous vous proposons une réserve importante, d'autant que quand on regarde les deux scénarios proposés par l'industriel où on a une augmentation de la part des TAVI, qui n'est pas si grande que cela, il y a quand même un fort impact sur l'impact budgétaire. Quand on fait varier la part de TAVI à l'année 1 de ■ % pour arriver à l'année 5 de + ■ % par rapport à l'analyse de référence, on a un impact budgétaire de + 136 %

par rapport à l'analyse de référence. C'est pour cela que nous vous proposons la réserve importante suivante : « *L'évolution des parts de marché pour l'ensemble des scénarios, ainsi que la répartition des parts de marché entre les TAVI disponibles sur le marché français ne sont pas justifiées* ».

On passe aux résultats de l'AIB. Pour la population rejointe, quel que soit le scénario, 109 000 patients à peu près sont traités et dans le scénario futur, ■■■ patients sont traités par TAVI, dont ■■■ par un dispositif EVOLUT, ce qui nous amène à un impact budgétaire total à 5 ans de quasiment 5 millions d'euros. Je ne reviens pas sur les analyses de sensibilité parce que les principales analyses de sensibilité en scénario qui font varier le résultat de l'AIB, ce sont les parts de marché que je vous ai déjà présentées juste avant.

Pour résumer, sur l'analyse de l'efficience, on a trois réserves importantes et une réserve mineure. Pour l'impact budgétaire, on a trois réserves importantes et deux réserves mineures. Je ne suis pas revenue sur les réserves transposables de l'analyse de l'efficience à l'analyse d'impact budgétaire. Il y a une réserve sur la population stimulée, une sur la méthode d'estimation des probabilités de transition et une sur la méthode estimation de l'implantation des stimulateurs cardiaques.

M. SERRIER.- Merci. La parole est aux rapporteurs. Alexandre.

M. BARNÀ.- En effet, on s'est mis d'accord pour commencer parce que mes remarques sont plutôt généralistes, contextuelles. Philippe pourra ainsi rentrer dans le détail. Je voulais aussi remercier la cheffe de projet. On a eu des échanges très intéressants, soutenus et fructueux. Merci beaucoup. Je vais essayer de synthétiser mon rapport qui contient trois parties. Une partie, vu qu'on voit très rarement des dispositifs médicaux, peut-être que ça vaut la peine d'avoir une vision globale sur les dispositifs médicaux. Ensuite, une deuxième partie sur les TAVI en général et troisièmement, ce que je retiens de ce dispositif EVOLUT.

Pour rappel sur les dispositifs médicaux, il y a une définition dans les textes réglementaires nationaux et européens. Il y a quatre classes de dispositifs médicaux : I, IIa, IIb et III. Les dispositifs implantables sont une classe III, ce qui est le cas de nos valves cardiaques. Je rappelle l'évaluation qui est l'équivalent de l'AMM pour les médicaments. Elle se fait au niveau européen, mais pas au niveau centralisé comme pour les médicaments. Il n'y a pas une agence européenne, mais il y a ce qu'on appelle des organismes notifiés, il y en a plusieurs dans différents pays. Ils sont contrôlés par des agences nationales. En France, il y a historiquement un organisme notifié, j'ai oublié le nom, contrôlé par l'ANSM et l'AFNOR pour certains dispositifs médicaux. Cela aboutit à un marquage CE qui est l'équivalent pour les dispositifs de l'AMM.

Ce qui est important pour la classe III, c'est le cas de nos valves, depuis 2017, avant, il y avait la preuve d'efficacité de sécurité. C'était plutôt faible pour les dispositifs médicaux et dans les règlements européens de 2017, cette partie a été renforcée, ce qui fait que pour les dispositifs de classe III, il y a maintenant un équivalent de médicaments dans le RCP, un résumé des caractéristiques des produits qui détaillent assez bien les études cliniques et les résultats d'efficacité de sécurité. C'est l'équivalent de l'AMM.

Ensuite, ça arrive au niveau national et là aussi, pour rappel, il y a des modalités d'évaluation qui dépendent de la prise en charge. Ensuite, quand je dis prise en charge, c'est remboursement financier. La plupart des dispositifs médicaux ne sont jamais vus par la HAS parce que ce sont des dispositifs intra-GHS. Je parle des dispositifs hospitaliers parce qu'il y a la ville et l'hôpital. Les dispositifs hospitaliers vont directement à l'hôpital où ils sont regardés et évalués par la CNEDiMTS et certains établissements hospitaliers qui ont des unités innovations qui font des mini-HTA ou des HTA plus complexes. Ils sont donc utilisés à l'hôpital et financés dans le cadre des tarifs des GHM-GHS. Il y a une dizaine d'années, à partir de cette catégorie, a été créée une sous-catégorie, une liste positive qui a été créée, les DM sur la liste intra-GHS financés dans le cadre des tarifs GHS, mais qui nécessitent un passage par la CNEDiMTS. La CNEDiMTS les voit, mais elle n'attribue qu'un service attendu, pas d'amélioration du service attendu parce que le prix n'est pas fixé par le CEESP, c'est l'hôpital qui achète ces dispositifs et qui négocie le prix avec les industriels. C'est une catégorie à part récente depuis une dizaine d'années. Elle inclut le comparateur du dispositif que nous voyons aujourd'hui qui sont les valves chirurgicales. Les valves chirurgicales sont des dispositifs intra-GHS, mais ils nécessitent une évaluation par la CNEDiMTS.

La troisième catégorie, ce sont les produits inclus dans la liste positive qui, dans le domaine des dispositifs médicaux, s'appelle la LPPR, la liste des produits et prestations remboursables. Un peu différemment des médicaments, elle fait office de la liste en sus. C'est la liste positive des dispositifs pris en charge qui sont pris en charge en sus du GHS. Cette liste concerne certains dispositifs hospitaliers et tous les dispositifs disponibles au remboursement en ville.

Pardon, je suis un peu long, je me suis dit que c'était intéressant de voir cette façon de faire. Justement, pour ces dispositifs inscrits sur la LPPR, il y a deux modalités : en tant que nom de marque et sur une liste générique. Pour la CEESP, il n'y a pas trop de différence, mais je pense que c'est important de savoir tout cela.

Après, le rétrécissement aortique, pour ceux qui ne le savent pas, c'est la communication entre le ventricule gauche et l'aorte. C'est une sorte de soupape qui permet, de manière

unidirectionnelle, la circulation du sang du ventricule gauche vers l'aorte. C'est une pathologie fréquente. C'est une valve qui a suscité des intérêts très rapidement. D'après les données que j'ai trouvées, c'est à peu près 7 % chez les personnes de plus de 75 ans.

Historiquement, comment on traitait ce rétrécissement aortique ? Il y avait la dilatation de l'orifice aortique à l'aide d'un ballonnet. C'est la première thérapeutique proposée, mais elle ne s'est pas montrée très efficace à long terme. Finalement, la solution thérapeutique est de remplacer cette valve. Il y a deux types de dispositifs : les valves mécaniques qui nécessitent une anticoagulation et les valves biologiques tels que l'on les voit aujourd'hui, qui peuvent être mis en place par voie chirurgicale, cœur ouvert, ou par voie percutanée, le fameux TAVI.

Il est intéressant de rappeler que c'est une technologie française qui a été développée il y a 20 ans au CHU de Rouen. Depuis, cela s'est répandu partout dans le monde. En termes d'utilisation, il y a une évaluation et une autorisation. C'est la HAS qui donne l'avis. Actuellement, 56 centres en France peuvent poser des TAVI, des centres publics, mais aussi des centres privés. Ces centres doivent être abrités dans un établissement qui possède un centre de chirurgie cardiaque pour, en cas de souci, que le patient puisse être transféré et repris par voie chirurgicale. Cette pratique fait l'objet d'un registre qui, en principe, est exhaustif, le registre France TAVI. Là aussi, il y a des recommandations de le renseigner avec beaucoup plus d'attention que jusqu'à présent. Dans le rapport de la HAS de 2024 sur les TAVI, en 2022, il y a eu 18 600 procédures TAVI, 12 000 ont utilisé la gamme SAPIEN, un des comparateurs d'EVOLUT, et 4 000 de cette gamme EVOLUT du laboratoire Medtronic et les 2 000 restants se répartissent entre différentes valves.

Mon dernier point sur cette partie TAVI, deux expérimentations organisationnelles sont en cours, une qui démarre à peine et l'autre a été officialisée il y a quelques mois. Une des expérimentations suit les recommandations de la HAS de l'année dernière de 2024 pour essayer de voir ce qui se passe quand ces centres TAVI ne sont pas situés juste à proximité d'un centre de chirurgie. Il me semble que Bayonne et Toulon pourraient commencer cette expérimentation. La deuxième expérimentation, dans le cadre de l'article 51, s'appelle le projet OPERA. Elle vise à optimiser le parcours des patients qui bénéficient de cette prise en charge. J'ai trouvé les établissements qui en font partie : le CHU de Rouen, Brest, l'hôpital privé Jacques Cartier à Massy, la CHU de Grenoble et la CHU de Montpellier. C'est le projet OPERA pour l'optimisation du parcours des patients.

Mon troisième petit point sur la gamme EVOLUT, en termes cliniques, en janvier 2024, la CNEDiMTS a vu ce produit. Elle a différencié les patients. Les patients qui ont un haut risque chirurgical, le comparateur, c'étaient les autres TAVI et la CNEDiMTS s'est prononcée pour une

ASA V dans cette population. Pour le bas risque chirurgical, naturellement, le meilleur comparateur, c'était justement la chirurgie. En janvier 2024, la CNEDiMTS a baissé de l'ASA III qui avait été octroyée au TAVI à un niveau IV par rapport à la chirurgie. D'après ce que je comprends, la CNEDiMTS, suite à la séance du 23 septembre, a maintenu cette ASA IV déjà octroyée par rapport à la chirurgie. C'était l'historique.

Dans les nouvelles données cliniques, il y a les résultats à 5 ans de l'étude EVOLUT LOW RISK qui vient d'être publiée au mois de juin. En comparateur, la semaine dernière, avec la valve SAPIEN, on a eu le résultat à 7 ans de l'étude PARTNER-III. Par rapport aux évaluations économiques, la cheffe de projet a mentionné l'évaluation de la CEESP de 2021. Le modèle avait abouti à un petit gain en termes de QALY, 0,12 QALY, et un surcoût environ de 700 euros de la procédure TAVI par rapport à la procédure chirurgicale. Plusieurs études coût-efficacité ont été publiées récemment dans différents pays. J'ai pris une étude publiée en France en 2024 sur la base des données à deux ans de l'étude EVOLUT LOW RISK qui a conclu à un gain, en termes de QALY, de 0,13 par rapport à une moyenne dans les deux bras, presque 10, soit 0,13 QALY sur 10 QALY, c'est-à-dire un mois sur dix ans. Et là aussi, avec un petit surcoût estimé dans l'étude à 833 euros pour la procédure TAVI par rapport à la chirurgie.

J'ai aussi cité une étude anglaise. En termes de coût-efficacité, la transposabilité entre pays est mauvaise, on le sait tous, mais cela vaut quand même la peine de la citer. Ils ont conclu à un gain en termes de QALY de 0,28 et un surcoût de 5000 Livres sterling.

Je passe à ma conclusion. J'ai pris d'abord les bénéfices. Effectivement, il y a un gain de 0,15 QALY. J'ai deux réserves. On a pas mal de réserves qui nous font douter de ce gain d'efficacité. Et à titre personnel, je me pose des questions sur la pertinence clinique de ce type de gain, 0,12, 0,15 sur 10. Ça veut dire un gain d'un mois par rapport au gain de dix ans escompté pour chacune des technologies. Je trouve que ce n'est pas très cliniquement pertinent. J'aurai tendance à dire que ces deux techniques, TAVI percutané et les valves biologiques par voie chirurgicale, ont des bénéfices plutôt comparables et équivalents.

De la même manière, le modèle qu'on vient de voir conclut carrément à une économie grâce au TAVI. Là aussi, à titre personnel et malgré l'absence de vraies réserves, j'ai regardé le financement entre l'intra-GHS et la liste en sus. Il y a une particularité entre le public et le privé par rapport à la tarification du GHS. On a utilisé l'étude nationale des coûts, mais là aussi, on a des incertitudes. Au vu des résultats des autres publications et des études, je ne suis pas du tout convaincu de cette économie en termes financiers des TAVI par rapport à la procédure chirurgicale.

Personnellement, je suis tenté de penser que les coûts ne doivent pas être très différents non plus.

En conclusion, je trouve que les deux technologies, la voie percutanée et la voie chirurgicale pour ces valves biologiques, sont plutôt comparables et équivalentes en termes de bénéfices et en termes de coûts

Encore un petit point, je n'ai pas pu m'empêcher, à la CEESP, on voit plutôt le rapport coût-efficacité, mais je trouve qu'il faut aussi regarder les incitations économiques un peu plus larges. Les valves chirurgicales sont intra-GHS, les valves percutanées sont sur la liste en sus. C'est une technologie qui a maintenant 20 ans. Malgré toutes les discussions et les évolutions, c'est une technologie bien établie avec des indications claires. Je réfléchirais à homogénéiser cette prise en charge, le mettre peut-être sur un pied d'égalité avec les valves chirurgicales et le financer en intra-GHS.

M. SERRIER.- Merci, Alexandre, pour ce rapport très complet. Philippe.

M. AMABILE.- Merci à la cheffe de projet et à Alexandre pour tous les échanges qu'on a eus, avec une mention spéciale le vendredi pour la cheffe de projet. Alexandre a tout dit, donc je vais essayer d'aller vite.

Pour revenir sur le traitement des sténoses aortiques, cette réparation par voie percutanée est apparue dans les années 2000 et il y a eu une espèce de gradation dans les indications. On a commencé par les malades inopérables, puis les malades à risque opératoire et depuis quelques années, on traite les patients à risque opératoire standard. Pour ces malades à risque opératoire standard, il y a deux valves disponibles dont la philosophie est très différente et qui ont fait l'objet de deux belles études randomisées par rapport au traitement de référence qui est la chirurgie. On a la SAPIEN d'Edwards qui est une valve expansible par ballonnet exploré par l'étude PARTNER-III et pour Medtronic, c'est la valve dont le nom original était la COREVALVE, une valve auto-expansible qui pose quelques problèmes avec un essai qui s'appelle EVOLUT LOW RISK dont on a les résultats à cinq ans.

Le TAVI est très encadré aujourd'hui sur le plan administratif. Les dérives d'indication dans cette prise en charge de la sténose aortique sont peu probables parce que les centres autorisés doivent répondre à des critères très stricts, notamment être adossés non pas à un service de chirurgie cardiaque, mais être adossés à un service de chirurgie cardiaque dans le même bâtiment que le plateau de cardiologie interventionnelle. Il y a des critères d'éligibilité pour les centres, notamment une *hard team* avec au minimum un cardiologue clinicien, un cardiologue

interventionnel, un chirurgien cardiaque, un anesthésiste, des activités minimales de 100 TAVI par an pour les cardiologues et 200 actes de chirurgie valvulaire ouverte pour les chirurgiens, des opérateurs formés dans des centres à haut volume et la mise en place de registres, notamment le registre France TAVI qui doit donner des indicateurs de qualité de la prise en charge.

Il y a un vrai avantage du TAVI par rapport à la chirurgie, c'est moins invasif, c'est une voie percutanée, le plus souvent trans-fémoral. Il n'y a pas de sternotomie, pas de circulation extracorporelle. Ça se fait quasiment sous anesthésie locale, donc ça se traduit par une hospitalisation plus courte, avec une récupération plus rapide, mais pour autant, il n'y a pas de bénéfice clinique très net non plus. Les résultats de l'étude EVOLUT LOW RISK le montrent bien. Au bout de cinq ans, dans le critère principal qui est un critère assez dur de mortalité toutes causes et d'AVC invalidant, 15 % de patients dans le groupe TAVI atteignent ce critère principal et 16,4 % dans le groupe chirurgie. On en déduit que le TAVI est non inférieur à la chirurgie.

Il y a quand même quelques limites et incertitudes dans ce contexte, c'est la durabilité des prothèses. Comme l'a souligné Alexandre, les résultats de la chirurgie sont très bien documentés. On a des suivis de plus de 10 ans pour la chirurgie. Pour les TAVI, ces données à long terme sont très limitées, même si on a eu des résultats récents de l'étude PARTNER-III dans le *New England* de la semaine dernière, à 7 ans. Cette question de la durabilité est centrale parce que ces patients à faible risque sont souvent plus jeunes que les patients du registre France TAVI. Il y a quasiment six ou sept ans d'écart d'âge moyen, ils ont une espérance de vie plus longue, donc il faut que la prothèse dure plus longtemps. Il y a des complications spécifiques aux TAVI par la prothèse EVOLUT qui sont le risque de fuite para-valvulaire, c'est-à-dire le fait que la prothèse ne s'applique pas de façon parfaite sur l'orifice aortique, qu'il y ait une régurgitation au moment de la systole. C'est un peu plus important pour le TAVI. Il faut donc bien sélectionner les malades, les surveiller de façon très prolongée et planifier toutes les interventions, notamment les réinterventions. C'est très important parce qu'il y a des réinterventions qui sont non négligeables.

Au bout du compte, les recommandations actuelles des sociétés savantes disent que la chirurgie reste le traitement de référence chez les patients les plus jeunes ou à faible risque en raison des incertitudes sur la durabilité à long terme et il est un peu prématuré d'affirmer la supériorité du TAVI dans cette population. Je pense qu'il ne faut pas opposer les techniques parce qu'il faut que les patients aient aussi leur mot à dire, donc il faut informer clairement les malades sur les résultats à long terme et les incertitudes de chaque technique, discuter de la durée de vie probable de la prothèse et des options de réintervention et tenir compte du mode de vie du

patient et de ses priorités. Si vous êtes Mick Jagger, par exemple, vous faites un TAVI à Londres, c'est mieux que de se faire opérer d'une chirurgie cardiaque.

Pour ce qui concerne la perspective médico-économique et organisationnelle, l'évaluation économique a montré une apparente dominance du TAVI par rapport à la chirurgie. Ce gain de coûts observés s'explique exclusivement par une récupération plus rapide et une utilisation moindre des ressources hospitalières, mais pas tellement par une efficacité supérieure, ce qui est dommage. On va évaluer le TAVI, on aura des suivis à long terme, mais il n'y aura jamais de retour en arrière par rapport à la chirurgie. C'est impossible, il y a trop d'enjeux. Ce transfert de la population chirurgicale vers le TAVI s'est fait non pour des raisons cliniques, mais exclusivement pour des raisons organisationnelles, ça va plus vite, et économique, mais pas tellement pour le bien des patients. Il faut en discuter avec les malades, c'est important.

Si le TAVI remplace la chirurgie, l'impact budgétaire pour l'Assurance maladie sera identique parce que le TAVI siphonne les malades chirurgicaux et que les techniques manifestement ont des coûts comparables. Du coup, ça ne va pas coûter plus cher aux gens qui ont les cordons de la bourse, si j'ose dire. À mon sens, les enjeux d'avenir vont être financiers. C'est plutôt une question de répartition des dépenses, est-ce qu'on privilégie les chirurgiens ou est-ce qu'on privilégie les cardiologues, est-ce qu'on fait des salles d'opération et des réanimations ou est-ce qu'on fait des salles de radiologie interventionnelle. Ça coûte plus cher, une salle de radiologie interventionnelle. Et surtout des enjeux structurels, l'organisation des soins et le maintien des compétences chirurgicales seront très impactés par le TAVI. Je trouve ça quand même très bien. Ce sont plutôt des enjeux financiers ou structurels que des enjeux strictement médicaux.

M. SERRIER.- Merci à tous les deux pour vos rapports. La cheffe de projet voulait apporter un complément.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- L'impact budgétaire, pour l'instant, est de plus 5 millions parce que ça dépend de la perspective dans laquelle on se place. Si on est en tarif pour l'Assurance-maladie, le TAVI est plus cher. En tout cas, l'impact budgétaire ne montre pas une économie à cinq ans.

M. SERRIER.- C'est un cas de figure un peu particulier. Si on prend la valorisation collective, on est moins coûteux. Est-ce qu'il y a des questions ou des remarques ? Je vais ouvrir le bal.

M^{me} CHAIX-COUTURIER.- Une demande de précision. Est-ce qu'on a une idée du taux de transformation de gens qui ont commencé par un TAVI et qui se sont retrouvés en chirurgie par rapport à l'adossement ?

M. AMABILE.- De conversion ?

M^{me} CHAIX-COUTURIER.- Oui, de conversion. Au bloc.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- C'est 0,5 %.

M. SERRIER.- S'il n'y a pas de remarques, je vais me lancer. J'ai une première question très générale parce qu'on voit rarement des renouvellements. C'est toujours très intéressant. Ma question est toute bête, c'est peut-être de la curiosité mal placée. À l'époque, on avait les données à deux ans, et là, on les a à cinq ans. Dans la modélisation à l'époque et les outcoms, est-ce que ça colle avec ce qu'il y a maintenant ? Est-ce qu'il y avait des limites dans le modèle à l'époque qui ont été résolues ? C'était pour se situer.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Pour le coup, on a de la chance parce que le premier dossier a été fait en partie par un chef de projet. Si jamais je dis des bêtises, je te laisse me corriger et prendre la parole. Effectivement, il y a des réserves qu'on n'a pas transposées parce qu'il y a eu des améliorations. À deux ans, ils ont pris les données de l'essai qui étaient différentes entre les deux bras, sachant que le critère principal est à deux ans et pas à cinq ans. Dans notre échange technique, pour répondre à une question de Clémence ce matin, on avait demandé à l'industriel de changer sa façon de faire dans l'analyse principale. On lui avait dit soit de modéliser une efficacité différente entre les deux bras jusqu'à deux ans, soit à partir de la randomisation. Il a fait le choix de prendre aucun des deux. On a donc des analyses de sensibilité.

Par contre, sur le modèle, on a des réserves en moins, notamment sur l'état post-AVC qui posait beaucoup de questions lors de la première évaluation. L'industriel a fait l'effort de documenter cet état en première inscription et les manquements ont été comblés après l'échange technique. Il y avait une réserve sur l'utilité liée à cet état-là et sur le modèle. Du coup, on n'a pas transposé ces deux réserves.

Un chef de projet, est-ce que tu vois des choses que j'aurai oublié de dire ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Merci. Je pense que tu as résumé les principaux constats. Au fil du temps, il y a eu une amélioration dans la documentation, notamment pour cette génération de dispositifs médicaux. C'est un point qui ressort dans l'analyse critique. Un deuxième point, je remercie Alexandre d'avoir dressé un historique sur les dispositifs médicaux, parce que ce n'est pas comme les médicaments, on n'a pas les mêmes spécificités. On trouve toujours les mêmes problèmes qui se posent d'une manière ou d'une autre, comme la qualité de vie, l'estimation des utilités, la question de la durabilité qui a été aussi soulevée par le deuxième rapporteur, Philippe Amabile. Philippe a dit quelque chose qu'on a déjà dit plusieurs fois, il y a sept, huit ans. Souvent,

on n'a pas le suivi de l'historique pour contrôler cette incertitude. Les principaux points se répètent, mais au niveau de la modélisation, il n'y a pas des choses qui soulèvent des limites importantes, comme ça a été le cas d'autres dossiers.

J'espère que j'ai dressé, avec la cheffe de projet, un topo général et clair.

M. SERRIER.- Oui, merci, c'était très clair. Jennifer.

M^{me} MARGIER.- Je voulais revenir sur la question des parts de marché, ça m'intrigue pour plusieurs choses. Déjà, de base, c'est rare qu'on mette une réserve importante quand ils ne justifient pas. Souvent, ils n'ont pas vraiment de justification. Là, ce qui m'intrigue encore plus, c'est pourquoi ils n'ont pas de justification, alors que ça existe déjà et qu'ils connaissent très bien leur part de marché. Vous leur avez posé la question, ils n'ont pas apporté de réponse. Sur quoi porte la nature de la ? Sur le fait qu'ils n'aient pas apporté de justification et/ou le fait que ça change énormément l'analyse d'impact budgétaire.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- J'ai relu cette partie juste avant mon passage ici. Sur les données ScanSanté, je me suis mal exprimée et en relisant ma diapositive, ce n'est pas très clair. Les données de ScanSanté nous permettent de dire CHIR versus TAVI, mais pas dans TAVI. Il y a deux choses. Il y a le fait qu'ils n'aient pas justifié leur part de marché par rapport aux autres TAVI. On sait que SAPIEN est majoritaire en France, mais ils ne l'ont même pas justifié et ils ne l'ont même pas dit. Il n'y a rien, il n'y a pas de données. Et les données du scénario actuel ne se basent que sur une donnée ponctuelle de l'année 2024. On voit qu'il y a une baisse de EVOLUT par rapport aux autres TAVI qui n'est pas justifiée. Certes, c'est ■%, mais ce pourcentage n'est pas justifié. Dans le scénario futur, ils mettent une augmentation de l'utilisation des TAVI en se basant sur les dernières données de ScanSanté qu'ils ne présentent pas. D'un côté, ils nous disent : « On ne prend qu'une donnée ponctuelle pour le scénario actuel. Par contre, sur le scénario futur, on regarde ce qui est fait dans le passé pour regarder ce qui est fait dans le futur ». On pourrait dire que ce qui est fait dans le passé, pour le futur, ce serait plutôt du actuel. Bref, ça manque de justification.

M^{me} MARGIER.- Cliniquement, est-ce que ça justifie qu'ils augmentent leurs proportions ? Parce que ça existe déjà. Est-ce qu'il y a une raison qui fait qu'on utiliserait plus de TAVI ?

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Les nouvelles recommandations ne sont pas si vieilles que ça. Je ne sais plus de quand elles datent.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Du mois d'août.

M^{me} MARGIER.- Elles pourraient potentiellement avoir un impact dans les prochaines années.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Il y a deux évolutions majeures dans ces recommandations. Il y a l'abaissement de l'âge du TAVI qui était de 75 ans dans les préalables. Là, on recommande l'implantation du TAVI d'emblée à partir de 70 ans. Il y a quand même une évolution sur une autre indication qu'on n'a pas encore vue, une étude contrôlée randomisée a été publiée sur les patients asymptomatiques. Il n'est pas exclu qu'on voie une extension d'indication dans le futur. Je ne parle pas de la valve EVOLUT, je parle du TAVI en général.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Pour les niveaux de la réserve, mineure ou importante, on s'était posé la question. Sur la réserve importante, je me suis basée sur ce que l'on fait habituellement. On voit que ça a un impact très fort sur les résultats.

M. SERRIER.- Je suis désolé, mais j'ai besoin d'une clarification parce que c'est un dossier qui est « assez simple » sur la logique du ratio dans le sens où l'efficacité, on a bien entendu qu'il y avait une efficacité à peine supérieure, voire identique et que ce sont les coûts qui font la différence. Quand on prend la perspective objective, on est *a priori* moins coûteux. Du coup, l'histoire du comparateur est évacuée. Est-ce que tu peux revenir sur la place du SAPIEN ? Est-ce que c'est vraiment un comparateur ? Quand on regarde les parts de marché, il est important dans les TAVI, il est exclu. Et si le comparateur est le TAVI, pour le coup, cela change tout.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- La cheffe de projet pourra compléter. L'ASA, c'est versus la chirurgie, donc ça limite les comparateurs dans l'analyse d'efficacité. À mon sens, on peut en discuter. On pourrait prendre les autres TAVI, mais la comparaison indirecte présente trop de limites. Ils l'avaient déjà présentée en 2021, les limites méthodologiques étaient trop importantes pour l'inclure de manière robuste dans l'analyse d'efficacité.

M. SERRIER.- Je n'ai aucun problème avec le fait qu'on dise qu'ils ne peuvent pas comparer avec SAPIEN, par exemple. Ma question, c'est dans le message qu'on veut faire passer. Est-ce qu'il faut qu'on rappelle en conclusion que ce n'est que la comparaison par rapport à la chirurgie et que cela ne dit rien de la comparaison avec le SAPIEN ? Je me pose la question. On a un résultat qui est assez clair, mais il serait complètement changé face au SAPIEN.

M. BARNA.- Je pense qu'il y a une logique à prendre la chirurgie comme comparateur. Jusqu'à présent, pour le bas risque chirurgical, la chirurgie était le *gold standard*. C'est logique de dire qu'on a mis en place ces études chez le bas risque chirurgical. C'est une technologie nouvelle qui se compare à la chirurgie. C'est par rapport à cela qu'on fait aussi les études et les modèles médico-économiques. D'un côté, je pense que ce n'est pas la justification. Ce n'est pas nécessairement l'ASA donnée par la CNEDiMTS, mais c'est le raisonnement de la CNEDiMTS qui me paraît bon. Le comparateur, c'est la chirurgie. Mais d'un autre côté, vous avez raison parce

qu'on peut aussi comparer de manière indirecte les deux TAVI qui ont la même indication et qui sont utilisés dans la même indication, qui sont EVOLUT et SAPIEN. On pourrait aussi construire un raisonnement et un modèle entre EVOLUT et SAPIEN, mais très sincèrement, je pense qu'il y aurait des difficultés méthodologiques énormes pour faire la comparaison indirecte et on perdrait de la logique primordiale qui est celle de dire que le *gold standard*, c'était la chirurgie. Pour l'instant encore, c'est rapport à ce *gold standard* qu'on va comparer. Mais vous avez raison.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Quand on avait vu les TAVI dans le bas risque la première fois, les deux seules études pour chaque gamme, c'était versus chirurgie comme c'était le *gold standard*. On avait mis une ASA III. L'année dernière, au vu des résultats à plus long terme qui ne montraient plus de différence entre la chirurgie et le TAVI sur les deux études princeps, l'ASA a été rétrogradée considérant qu'il y avait un bénéfice pour une récupération plus rapide uniquement, mais sur les données à long terme, il n'y avait pas lieu de distinguer les deux. Medtronic venait avec une redemande d'ASR III pour des questions tarifaires, j'imagine, mais ils ne se prononçaient pas par rapport aux autres TAVI. Vous avez raison sur le fait que, probablement, ultérieurement, la commission sera amenée à se prononcer entre les gammes de TAVI sur le bas risque. Il est possible qu'il n'y ait pas de différence entre ces deux gammes dans le futur.

M^{me} HUIART.- Tout à l'heure, vous avez mentionné qu'il y en a un qui est dilaté avec un ballon et l'autre qui est auto-expansif. C'était pour comprendre les particularités de l'auto-expansif.

M. AMABILE.- Ce sont deux philosophies différentes. La valve expansible sur ballonnet se fixe sur l'anneau aortique. Elle est courte en hauteur. Du coup, on a encore accès aux ostiums des artères coronaires quand on veut faire des coronarographies ou faire des angioplasties. L'inconvénient, comme on est à l'intérieur de l'anneau aortique, le volume qu'occupe la valve n'est pas négligeable. Du coup, il persiste un gradient entre le ventricule et l'aorte. Cela veut dire que le cœur va travailler un petit peu plus. L'avantage, c'est qu'il y a moins de complications et de nécessité de mettre un pacemaker après. Le pacemaker, on commence à avoir des doutes sur l'innocuité du pacemaker. Si le pacemaker est dans le ventricule droit, il passe à travers la valve tricuspide et donne des insuffisances tricuspides. 30 % des malades ont des insuffisances tricuspides après plusieurs années d'une valve et ils se retrouvent avec une valve tricuspide abîmée par les fils du pacemaker.

De façon inverse, l'EVOLUT a une fixation supra-annulaire, donc elle a un gradient moins important entre le ventricule, donc des conditions hémodynamiques censées être meilleures. Mais comme elle a une fixation supra-annulaire, il y a un stent qui passe en pont au-dessus des

artères coronaires, donc le cathétérisme des artères coronaires est très compliqué après. Comme elle est auto-expansible, elle s'applique moins. Si l'orifice aortique n'est pas très circulaire, il peut y avoir des fuites entre la valve et l'aorte. L'appui se faisant au-dessus l'anneau aortique, la valvule qui est non-coronaire est en contact du faisceau de His. C'est ça qui explique qu'il y a beaucoup de malades qui font des complications conductives.

Ce sont vraiment deux trucs différents. Il faut bien réfléchir. C'est compliqué de faire une endo-conversion sur un TAVI. Si la valve EVOLUT foire, on ne peut pas remettre une EVOLUT à l'intérieur parce qu'on ne peut plus accéder aux artères coronaires. Il faut bien réfléchir à ce qu'on fait. La tendance actuelle est d'utiliser la SAPIEN en première intention.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- En même temps que les deux EVOLUT qu'on a vues là, on a eu un troisième dossier, mais comme c'était une revendication d'une ASA V par rapport aux autres EVOLUT, vous ne l'avez pas vu. C'est un design particulier avec une ouverture pour favoriser l'accès aux coronaires et essayer de pallier ce problème. On a toutes les évolutions incrémentales qui arrivent au fur et à mesure pour essayer de pallier toutes les complications.

M. SERRIER.- L'idée n'était pas de l'intégrer comme comparateur. Comme on le fait habituellement, quand il n'y a pas tous les comparateurs, on le précise. De toute façon, le CEEPS sera au courant.

Un chef de projet, tu voulais intervenir ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Je suis complètement d'accord avec ta remarque, Hassan. Pour le décideur, le comparateur SAPIEN figure théoriquement dans les comparateurs pertinents puisque dans l'impact budgétaire, on en a parlé. Il faut le mentionner quelque part pour dire que ça a été comparé par rapport à la chirurgie. L'étude de faisabilité n'aboutit pas à une estimation robuste comme celle de 2021. Même si l'analyse de faisabilité ne nous permet pas, dans cette évaluation économique, d'intégrer SAPIEN, on mentionne quand même que SAPIEN est un comparateur pertinent avec la phrase classique quand on n'a pas toutes les alternatives possibles.

M. SERRIER.- Merci, un chef de projet. C'est vraiment de la forme. C'est entre les lignes. Quand on dit que le comparateur, c'est la chirurgie, ça veut dire que ce ne sont pas les autres. Habituellement, ça ne donne aucune information contrairement à notre TAVI par exemple.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Oui, on peut le marquer, c'est une information et on cadre bien les analyses économiques sur lesquelles vous vous prononcez. À mon sens, il n'y a pas de problème méthodologique.

M. SERRIER.- Je suis d'accord avec toi, c'est juste pour le dire. Encore une fois, le décideur qui va recevoir a bien compris que ce n'était pas le TAVI. Je vais le dire un peu franchement, c'est facile presque de se comparer à la chirurgie, ce sera plus compliqué de se comparer à un autre TAVI, c'est ça que je veux dire. C'est un peu le message caché.

Est-ce qu'il y a d'autres questions ou remarques sur ce dossier ? On va regarder la conclusion.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- D'autant plus qu'il y a deux, trois modifications par rapport à la version transmise vendredi. Je souhaite quand même vous en faire part avant la conclusion.

Pour l'ASA, il y a eu une modification parce que je n'avais pas écrit l'ASA revendiquée par l'industriel. Le libellé revendiqué par l'industriel a été changé et corrigé. En ce qui concerne l'efficience, on proposait de faire un petit paragraphe sur cette histoire de durée d'hospitalisation qui était différente entre les bras. Je n'ai pas eu de retour sur le fond, particulièrement de votre part, mais en interne, on l'a relu et pour essayer d'être plus concis, on a fait des modifications de forme et de construction qui ne changent pas le fond. Je ne sais pas si vous souhaitez avec une modification ou sans modification. C'est pour faire le lien entre le fait qu'il y ait une diminution de la durée et l'impact sur les coûts.

M^{me} MIDY.- Je voudrais apporter une petite précision. En ce moment, vous avez peut-être vu des discussions sur l'intérêt de disposer d'informations sur ce que les gens appellent les externalités. Cela répond à une demande qui est adressée à nos avis, d'avoir des informations, que ce soit côté médicaments ou dispositifs médicaux. Les externalités, c'est tout ce qui ne rentre pas pour les médicaments dans l'enveloppe médicaments et pour les dispositifs médicaux dans l'enveloppe dispositifs médicaux. C'est pour répondre à cette demande qui a été adressée d'une manière générale.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- On passe à la conclusion. On discutera de la phrase à ajouter, mais pour l'instant : *« Compte tenu de ce qui précède, la Commission évaluation économique et de santé publique conclut que sur un horizon temporel de 15 ans au prix revendiqué de 14 559 euros TTC par dispositif et selon les hypothèses retenues par l'industriel, les analyses coûts résultats, ACU et ACE, suggèrent une dominance des dispositifs EVOLUT versus la chirurgie de remplacement valvulaire aortique. Toutefois, l'efficacité des dispositifs par rapport à la chirurgie repose sur des hypothèses qui ne sont pas démontrées par les données cliniques concernant la survenance des AVC invalidants, des décès et du gain en QALY. Toutes choses égales par ailleurs, l'analyse de sensibilité en scénario modélisant une absence de différences d'efficacité dès la randomisation est associée à une diminution de 87 % du différentiel du QALY et une augmentation de + 36 % du différentiel de coût. La dominance est maintenue. Le différentiel de coût en faveur*

des dispositifs évalués est porté par des durées de séjour moins importantes avec ces dispositifs qui sont une alternative moins invasive que la chirurgie. Dans l'impact budgétaire et selon les hypothèses retenues, le renouvellement d'inscription des dispositifs EVOLUT dans le panier de soins remboursables génère une augmentation des dépenses de l'Assurance maladie d'environ 5 millions d'euros pour le traitement de quasiment 109 000 patients, dont ■■■ via un dispositif EVOLUT ».

Si je reprends l'idée dont on discutait juste avant, avant de passer au contenu de ce qui précède, on rappellerait que c'est réduit à la comparabilité à la chirurgie.

M^{me} THEBAUT.- Là-dessus, j'ai une petite question de compréhension. Si j'ai bien compris, vous évoquiez le fait qu'il pourrait y avoir ultérieurement une comparaison par classe qui serait faite par ?

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Par la CNEDiMTS au bout d'un moment quand il y a plusieurs dispositifs qui sont disponibles.

M. DUPORT.- J'entends aussi qu'il n'y a pas d'essai qui compare.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- On n'aura jamais cette étude.

M^{me} THEBAUT.- Pourquoi vous dites qu'on n'aura jamais cette étude ?

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Parce que les nouveaux TAVI qui sont introduits sont comparés, soit par catégorie d'indication, soit pour toutes les indications réunies en même temps. C'est la nouvelle valve versus les TAVI existants. Mais pour les deux gammes historiques, ils ont fait leurs essais en parallèle dans chaque catégorie d'indication et ils ne se comparent jamais entre eux.

M^{me} THEBAUT.- Je vous pose la question parce que c'est typiquement le genre de chose qui pourrait faire l'objet d'un PRME, par exemple, qui compare la classe. Le fait d'identifier que cela pourrait être un besoin pour la CNEDiMTS, cela me semblerait utile quelque part parce que cela peut venir encourager des équipes à soumettre. C'était pour faire le lien.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Non, la commission n'a jamais demandé des études comparant les deux valves ensemble, mais elle a demandé la réalisation d'études en vie réelle qui a donné lieu au registre France TAVI.

M^{me} THEBAUT.- Je voulais le souligner parce que c'est aussi une façon de faire un lien.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Mais la commission ne l'a jamais demandé jusqu'à présent.

M^{me} THEBAUT.- Parce que le PRME a adressé le fait qu'elle pouvait aller vers des processus de suscitation, je voulais juste rebondir là-dessus.

M. SERRIER.- *A priori*, tout le monde est d'accord avec la conclusion. Est-ce qu'on ajoute cette phrase ou pas ? Je n'ai pas beaucoup de retours. De toute façon, c'est uniquement informatif. L'information est là, c'est juste qu'on l'explicite.

Est-ce qu'il y a des remarques ? On passe au vote.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Une intervenante.- 22 votes pour, 0 contre et 0 abstention.

M. SERRIER.- Je vous remercie.