

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

CNEDiM TS

Mardi 8 octobre 2019

1. MITRACLIP NTR - Système de clip percutané pour valve mitrale (6042) - MITRACLIP XTR - Système de clip percutané pour valve mitrale (6055) - Demande de modification des conditions d'inscription (LPP)

M^{me} LE PRÉSIDENT.- Nous allons travailler maintenant sur le dossier MITRACLIP.

M. le P^r JUILLIÈRE.- Merci, Madame la Présidente. On m'a donné la parole pour vous parler d'insuffisance mitrale secondaire ou fonctionnelle. Tout d'abord, je voudrais juste rappeler que si je n'ai pas de conflits d'intérêts avec la société, j'ai quand même participé à l'étude MITRA-FR en tant que co-investigateur. Je voulais que les membres de la Commission le sachent.

Il existe deux types d'insuffisance mitrale :

- l'insuffisance mitrale primaire, qui est en fait une atteinte organique de la valve ; la valve mitrale est malade. C'est là que l'on retrouve les ruptures de cordage, les prolapsus mitraux et les maladies rhumatismales. Cette insuffisance mitrale primaire n'est pas le sujet aujourd'hui puisqu'il existe déjà une indication pour MITRACLIP dans ce cadre ;
- l'insuffisance mitrale secondaire est dite fonctionnelle puisqu'il n'y a pas d'atteinte de la valve proprement dite. La valve demeure normale, il y a soit une dilatation de l'anneau sur lequel est insérée cette valve du fait d'une dilation des cavités cardiaques, soit une atteinte, comme on le voit dans les cardiopathies ischémiques, des cordages ou des piliers mitraux qui font que la valve ne fonctionne pas bien.

Nous allons voir pour le ventricule, l'insuffisance mitrale fonctionnelle dans le cadre de l'atteinte d'un ventricule. Au début, il y a longtemps, on considérait que c'était une espèce de soupape pour un ventricule extrêmement dilaté et défaillant. C'était le moyen de ne pas voir un ventricule qui gonflait éternellement avec décharge dans l'oreillette. Ce n'est pas du tout de cette manière qu'il faut envisager les choses ; le ventricule est effectivement dilaté, de ce fait, l'anneau est dilaté et donc la valve ne coapte plus et il y a une fuite. On sait très bien maintenant que si l'on répare cette fuite, il est possible de faire diminuer les pressions pulmonaires en déchargeant l'oreillette et donc en améliorant le niveau de dyspnée du patient.

Il y a plusieurs types d'atteintes, mais nous n'allons pas rentrer dans ce détail.

Il y a juste un dernier point qui est l'insuffisance mitrale dynamique qui survient dans des conditions de charge et de volémie particulières ou à l'effort et qui n'est pas toujours facile à visualiser.

J'en ai deux exemples [diapositive 4] : les deux images de gauche présentent une insuffisance mitrale qui est le petit jet vert que l'on voit entrer dans l'oreillette à l'étage supérieur par rapport

au ventricule en dessous pour un niveau de pression à 100 mm de mercure. À droite, vous voyez que pour un niveau de pression de 160 mm de mercure, cette insuffisance mitrale est beaucoup plus importante.

Sur la diapositive 5, vous avez ce qui se passe à l'effort. Un patient est emmené à l'échocardiographie en marchant. Cette fois-ci, l'oreillette est en bas. Il y a une grosse fuite mitrale lorsqu'il arrive à l'échographie et au fur et à mesure de l'examen, c'est-à-dire pendant une vingtaine de minutes, cette fuite mitrale disparaît simplement parce que le patient se repose. Il y a une diminution de la fuite mitrale à l'effort. L'image de droite, c'est un clip mitral qui empêche la fuite.

À côté de la dilatation du ventricule, il existe maintenant un nouveau concept qui est l'impact de la dilatation de l'oreillette sur l'existence d'une insuffisance mitrale fonctionnelle. Ce n'est pas vraiment le ventricule qui est dilaté, encore qu'il le soit souvent un peu, mais c'est surtout l'oreillette qui est dilatée dans le cadre de la fibrillation atriale par exemple. Nous savons que cette dilatation de l'oreillette entraîne également des fuites mitrales fonctionnelles.

C'est important puisque cela explique peut-être un certain nombre de résultats que l'on retrouve dans l'étude COAPT dont nous discuterons tout à l'heure.

Le diagnostic de l'insuffisance mitrale primaire ou fonctionnelle est exactement la même sauf pour ce qui concerne les critères que nous choisissons sur le plan quantitatif. Pour l'insuffisance mitrale secondaire, les critères sont plus bas que pour l'insuffisance mitrale primaire, simplement parce qu'il a été démontré que ces critères plus bas avaient un caractère pronostique.

Quand nous regardons le pronostic des patients avec insuffisance mitrale, nous voyons que ce sont des patients ayant une insuffisance mitrale fonctionnelle sévère à gros risque péjoratif sur le plan de la morbi-mortalité. Ce sont de ces patients-là dont nous allons parler maintenant.

Comment définir l'insuffisance mitrale fonctionnelle sévère ? La surface de l'orifice régurgitant efficace doit être supérieure à 20 mm² avec un volume régurgitant > 30 mL et une fraction régurgitante ≥ 50 %. Ce sont des critères que nous retrouvons absolument partout.

Quel traitement proposer à ces patients ayant une insuffisance mitrale fonctionnelle ? Cela reste un traitement chirurgical actuellement consistant à faire une plastie de la valve. C'est-à-dire mettre un anneau autour de l'anneau mitral et serrer cet anneau pour faire que la valve mitrale ne soit plus déficiente. On y adjoint souvent ce que l'on appelle un point d'Alfieri : une suture entre les 2 valves fait que cela ne fonctionne que de part et d'autre du point. Ce point d'Alfieri est le principe de la création du clip mitral. Cela arrive au même point.

Soit on met un anneau mitral et finalement, on constate qu'un anneau ou traitement médical optimal, il n'y a pas une grande efficacité sur le plan de la morbi-mortalité, simplement parce que les patients doivent subir une chirurgie. Ces patients sont souvent insuffisants cardiaques avec un ventricule gauche rendant l'approche chirurgicale difficile. On peut aussi, éventuellement, mettre une valve prothétique.

Pour l'insuffisance mitrale fonctionnelle, nous ne savons pas très bien s'il faut envisager un remplacement prothétique ou une réparation de la valve, des cordages et des piliers ; cela reste encore débattu donc je ne m'étendrais pas sur la question.

Je vais terminer par les recommandations. Actuellement, les recommandations européennes concernent uniquement l'insuffisance mitrale sévère. J'ai résumé ce qui est écrit en anglais : si des pontages chirurgicaux sont envisagés, si nous estimons que le patient peut supporter la chirurgie, si la fraction d'éjection est supérieure à 30 %, il faut conduire le patient à la chirurgie et on fait également une chirurgie de la valve mitrale. Si la fraction d'éjection est en dessous de 30 %, les preuves sont un peu moins fortes, mais on conseille tout de même d'envisager la chirurgie de la valve mitrale.

Par contre, s'il n'y a pas d'intervention chirurgicale de type pontage envisagée, notamment chez les gens qui ont des cardiopathies dilatées non ischémiques, si la fraction d'éjection est supérieure à 30 %, on peut envisager la chirurgie de la valve mitrale à partir du moment où le patient est à bas risque opératoire. Par contre, si la fraction d'éjection est inférieure à 30 %, c'est soit la chirurgie, soit le clip, à partir du moment où on a évalué la possibilité d'une greffe cardiaque ou d'une assistance ventriculaire gauche. Là encore, ces patients doivent s'y prêter et être relativement peu âgés, 65 ans.

Chez les Américains, là encore, l'insuffisance mitrale fonctionnelle sévère doit être prise en charge chez des patients symptomatiques malgré un traitement optimal. Vous retrouvez encore les critères d'évaluation qui sont exactement les mêmes que ceux que je vous ai proposés.

Voilà le panorama de l'insuffisance mitrale fonctionnelle avant la discussion du clip.

M^{me} LE PRÉSIDENT.- Merci de cette clarté.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Nous avons aujourd'hui une demande de modification des conditions d'inscription pour les clips de réparation mitrale bord à bord MITRACLIP NTR et MITRACLIP XTR, commercialisés par la firme Abbott Médical.

Le système MITRACLIP est composé d'un cathéter-guide orientable avec un dilatateur et un système de mise en place, associant le clip, un manchon orientable et un cathéter de largage. Le

clip est disponible en 2 dimensions : NTR étant plus petit que le XTR qui a des bras un peu plus longs.

MITRACLIP est composé d'un alliage en nickel titane et possède 2 branches. L'ensemble du clip est recouvert d'un tissu polyester.

Les branches du clip peuvent très ajustées dans toutes les positions et le clip ouvert et fermé puis verrouillé et déverrouillé de façon répétée. Le système MITRACLIP est fourni de façon unitaire et stérile dans des sachets scellés.

MITRACLIP va assurer la préhension et la coaptation des valvules de la valve mitrale afin d'obtenir un rapprochement fixe des valvules tout au long du cycle cardiaque. L'objectif comme le disait Monsieur Juillière est de diminuer les fuites mitrales. Cette technique est une reproduction percutanée de la technique d'Alfieri qui visait à suturer bord à bord les feuillets valvulaires de la valve mitrale pour former un double orifice afin de réduire l'importance de la régurgitation.

Quelques diapositives pour expliquer le mode d'action de MITRACLIP. Cette première planche représente schématiquement la fuite mitrale importante à sévère, observée en phase préinterventionnelle. L'acte de pose du dispositif MITRACLIP est réalisé sous anesthésie générale pour permettre un guidage par échocardiographie transœsophagienne, mais l'intervention ne nécessite pas la mise en place d'une circulation extracorporelle et est réalisée à cœur battant.

Le patient est préparé pour une procédure de transcathétérisme. Une ponction veineuse fémorale est réalisée pour ensuite accéder à l'oreillette droite. La ponction transseptale est ensuite réalisée sous échocardiographie transœsophagienne pour accéder à l'oreillette gauche.

Après avoir placé un guide rigide dans l'oreillette gauche, l'extrémité du dilateur du cathéter porteur est poussée à travers le septum interauriculaire et le guidage est toujours réalisé sous échocardiographie et fluoroscopie accompagnées d'une surveillance de la pression artérielle.

Le système de mise en place MITRACLIP est inséré dans le guide et son positionnement est ajusté sous contrôle échocardiographique. Le clip est positionné en regard de la valve mitrale, puis mis en place avec la préhension des feuillets. Lorsque les 2 feuillets mitraux sont saisis par MITRACLIP, une vérification est réalisée sous imagerie afin d'observer que le double orifice valvulaire mitral n'a pas de sténose significative, que les 2 feuillets de la valve mitrale sont bien immobilisés, que la valve se coapte bien et qu'au final, on a bien une diminution de la régurgitation.

Tant que le dispositif n'a pas été largué, il est possible de le repositionner et lorsque son positionnement est jugé adéquat, le clip est verrouillé et le système de mise en place et le guide sont retirés.

En fonction du degré de régurgitation mitrale résiduelle, un second clip peut tout à fait être implanté lors de la procédure. Ici, vous avez la représentation avant/après de la régurgitation mitrale préexistante et après le clip avec une diminution significative.

Le dispositif MITRACLIP a été vu plusieurs fois par la Commission, la première fois en 2015. Il s'agissait de la première génération de MITRACLIP pour laquelle la Commission avait octroyé une Amélioration du Service Attendu de niveau II, importante, et ce en l'absence d'alternative uniquement dans l'indication de l'insuffisance mitrale primaire pour des patients ayant une contre-indication à la chirurgie. Nous étions bien dans la situation de la valve malade. Par contre, la Commission avait octroyé un Service Attendu insuffisant dans l'insuffisance mitrale secondaire ou mixte.

En 2017, la Commission a analysé une première évolution incrémentale technologique de ce dispositif, MITRACLIP NT, dont la principale différence était la composition de l'alliage constitutif du clip. La Commission, même en l'absence de données cliniques spécifiques, avait accepté l'extrapolation des données cliniques de la première génération au bénéfice de celle-ci. Elle avait octroyé une absence d'Amélioration du Service Attendu par rapport au MITRACLIP de première génération, et ce dans les mêmes indications.

En 2018, deuxième évolution incrémentale, MITRACLIP NTR et MITRACLIP XTR. Encore une fois, la Commission avait accepté l'extrapolation des données cliniques de MITRACLIP première génération, et octroyé une absence d'amélioration du Service Attendu par rapport aux 2 dispositifs de précédente génération toujours dans les mêmes indications.

Cette planche est un peu longue, mais il s'agit des indications revendiquées par le fabricant. Le fabricant demande aujourd'hui l'inscription de son dispositif chez des patients avec insuffisance mitrale secondaire, de stade 3+/4+ qui restent symptomatiques malgré la prise en charge optimale selon les recommandations d'une *heart team* expérimentée dans l'évaluation et le traitement de l'insuffisance cardiaque et de la pathologie valvulaire mitrale et non éligibles à une intervention chirurgicale.

Les patients doivent avoir une fraction d'éjection du ventricule gauche comprise entre 20 % et 50 % et doivent répondre à certains critères anatomiques et échocardiographiques d'éligibilité, à savoir un orifice régurgitant de la valve mitrale $> 30 \text{ mm}^2$. Si cet orifice $\leq 30 \text{ mm}^2$, alors le volume télédiastolique indexé du ventricule gauche doit être $\leq 96 \text{ mL/m}^2$ afin de réduire le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et de mortalité toutes causes.

Tous ces critères doivent être évalués par une *heart team* dédiée. Il est clairement dit que les patients ayant un ventricule gauche fortement dilaté, c'est-à-dire un volume télédiastolique indexé $> 96 \text{ mL/m}^2$ et une insuffisance mitrale modérée ou moindre, c'est-à-dire avec un orifice régurgitant $< 30 \text{ mm}^2$, il est clairement spécifié que dans cette indication, MITRACLIP n'est pas indiqué.

Dans cette indication un peu longue, le fabricant revendique une Amélioration du Service Attendu de niveau II, importante en l'absence d'alternative au motif qu'il y a une absence de démonstration du bénéfice de la chirurgie dans cette indication ; que MITRACLIP réduirait la mortalité, les réhospitalisations pour insuffisance cardiaque, la sévérité de l'insuffisance mitrale tout en augmentant la qualité de vie des patients et améliorerait la capacité fonctionnelle. C'est aussi le caractère innovant du fait du caractère mini-invasif du dispositif et que le besoin n'est pas couvert pour des patients en échec d'une prise en charge médico-chirurgicale optimale.

En 2015, lorsque la Commission avait octroyé le remboursement dans l'insuffisance mitrale primaire, elle avait recommandé que les centres qui implantent ce dispositif puissent être encadrés. Le ministère de la Santé a suivi cette recommandation puisqu'un arrêté a été publié au Journal Officiel décrivant les spécificités techniques, le cahier des charges auquel doivent répondre les centres pour pouvoir implanter le dispositif. Dans le cadre de cette extension d'indication, le demandeur revendique absolument le même encadrement.

Quelques éléments généraux avant d'entrer dans le cœur des études cliniques à l'appui du dossier.

En 2019, la Société européenne de cardiologie a rendu publique une conférence de consensus sur la prise en charge de l'insuffisance cardiaque. Le MITRACLIP a été évoqué dans cette conférence. Cette conférence de consensus dit qu'il faut orienter les patients qui ont une insuffisance cardiaque et une insuffisance mitrale secondaire vers une *heart team* dédiée et que le MITRACLIP ne peut être envisagé uniquement pour des patients ayant une insuffisance cardiaque et une fraction d'éjection du ventricule gauche réduite, et remplissant l'intégralité des critères d'inclusion de l'étude américaine COAPT que je vais vous décrire un peu plus en avant.

Ce n'est pas une recommandation, donc il n'y a pas de gradation ; il s'agit simplement d'une conférence de consensus.

En 2017, comme l'évoquait Monsieur Jullière, il y a eu les dernières recommandations sur la prise en charge des valvulopathies. Il était stipulé que la *heart team* pouvait considérer le MITRACLIP ou la chirurgie pour des patients ayant une insuffisance mitrale secondaire sévère et une fraction

d'éjection du ventricule gauche < 30 % et qui restait symptomatique malgré une prise en charge optimale. Il était également stipulé qu'il fallait prêter une attention particulière aux caractéristiques anatomiques et échocardiographiques des patients. Il s'agissait d'une recommandation de faible grade, IIaC, puisqu'il y avait peu de données cliniques.

À noter que ces recommandations avaient été émises avant la publication des 2 études pivots COAPT et MITRA-FR : études contrôlées, randomisées que je vais vous présenter.

Tous les éléments de preuve fournis dans le dossier sont spécifiques à la 1^{ère} génération de MITRACLIP. Aujourd'hui, il n'existe aucune donnée sur MITRACLIP NTR ou XTR. 2 études contrôlées, randomisées ont été fournies et retenues :

- l'étude américaine financée par le demandeur : COAPT
- l'étude issue d'un financement public, un PHRC : MITRA-FR

Toutes les études en sous-groupes ancillaires à ces 2 études réalisées post hoc, donc qui n'étaient pas prévues au protocole, n'ont pas été retenues dans le cadre de cette analyse, de même que les avis d'auteurs et éditoriaux, conformément au guide fabricant.

Par ailleurs, 3 revues systématiques avec méta-analyses ont été fournies. 2 n'ont pas été retenues au motif que les patients étaient hétérogènes. Ces études portaient à la fois sur des patients avec insuffisance mitrale primaire ou secondaire, dont on ne pouvait pas regarder l'intérêt du dispositif en sus du traitement médical optimal en fonction des étiologies des patients.

Par contre, 1 revue systématique vraiment spécifique à l'insuffisance mitrale a été fournie et retenue.

Étude COAPT

Il s'agit d'une grosse étude américaine financée par le demandeur. Elle avait pour objectif d'évaluer la sécurité et l'efficacité de MITRACLIP chez des patients ayant une insuffisance cardiaque et une insuffisance mitrale secondaire restant symptomatiques malgré un traitement médical optimal. Cette étude était la comparaison de MITRACLIP + traitement médical *versus* traitement médical optimal seul.

Il s'agissait d'un essai contrôlé, randomisé, prospectif, multicentrique de supériorité, avec 2 critères de jugement principaux :

- un critère de sécurité évalué à 12 mois : critère composite regardant si METRACLIP n'avait attaché qu'un seul feuillet, s'il y avait une embolisation, une endocardite avec chirurgie, une sténose mitrale avec chirurgie, l'implantation d'un système d'assistance circulatoire, une

transplantation ou toute complication ayant nécessité une chirurgie cardiaque. Ce taux de sécurité à 12 mois était comparé à un objectif de performance cliniquement documenté.

- un critère d'efficacité à 2 ans de suivi : il s'agissait de regarder les hospitalisations récurrentes non prévues pour insuffisance cardiaque. Le calcul du nombre de sujets nécessaires a permis de recruter au moins 610 patients.

Cette étude est intéressante puisqu'elle permettait de regarder avec suffisamment de puissance un certain nombre de critères de jugement secondaires, selon la méthode séquentielle hiérarchique. Ce sont des hypothèses formulées a priori et si le 1^{er} critère passe, à ce moment-là, on peut aller au 2^{ème} puis au 3^{ème}, etc. Cependant, si l'un est un échec, on arrête l'analyse à ce moment-là.

Quels étaient les critères analysés selon l'échelle séquentielle hiérarchique ? Il s'agissait de regarder :

- en supériorité à 1 an : l'insuffisance mitrale de grade ≤ 2 ;
- en non-infériorité, la mortalité à 12 mois ;
- en supériorité, un taux composite de mortalité et d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque à 12 mois
- en supériorité à 12 mois, la qualité de vie selon un questionnaire validé ;
- le test de marche de 6 minutes à 12 mois ;
- en supériorité, les hospitalisations toutes causes à 12 mois ;
- en supériorité, la classification fonctionnelle I/II à 12 mois ;
- en supériorité, l'évolution du ventricule gauche en fin de diastole à 12 mois ;
- en supériorité, la mortalité à 24 mois ;
- un critère composite comparé à un objectif de performance : la survie sans décès, sans accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde ou chirurgie cardiaque à 30 jours.

Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient avoir une insuffisance mitrale secondaire de grade 3+/4+ et une classification fonctionnelle comprise entre II et IV, ainsi qu'une fraction d'éjection du ventricule gauche comprise entre 20 % et 50 %.

Les patients devaient bénéficier du traitement médical optimal pour la prise en charge des coronaropathies et des dysfonctions ventriculaires gauches. Ils devaient également avoir eu une hospitalisation pour insuffisance cardiaque dans les 12 mois précédents l'étude et/ou un taux de BMP corrigé ≥ 300 pg/mL ou un taux de NT-proBNP corrigé $\geq 1\,500$ pg/mL.

Ces principaux critères d'inclusion – d'autres sont décrits dans la fiche de synthèse – ont été vérifiés par une *heart team* dédiée et un Corp-Lab indépendant.

Il s'agit d'une étude pour laquelle les patients ont été ultras sélectionnés puisque sur une période d'inclusion de quasiment 5 ans – de septembre 2012 à juin 2017 -, 1 576 patients ont été enrôlés pour seulement 616 randomisés :

- 302 patients ont bénéficié du traitement interventionnel en sus du traitement médical optimal ;
- 312 patients ont bénéficié du traitement médical optimal seul.

M^{me} LE PRÉSIDENT.- Élodie, s'il vous plaît, ralentissez le débit, merci.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- En termes procéduraux, 293 patients ont bénéficié d'une tentative d'implantation dont 287 ont été implantés :

- 2 % n'ont pas eu de clip
- 36.3 % : 1 clip
- 53.6 % : 2 clips
- 8.2 % : 3 clips ou plus.

Les résultats sur les 2 critères de jugement principaux sont les suivants :

Le premier était un critère de tolérance évalué à 12 mois *versus* un objectif de performance. Il s'agissait principalement des complications liées à MITRACLIP ayant abouti à une intervention chirurgicale, cardiaque. Il y avait une absence de cet événement dans 96,6 % des cas avec une limite inférieure de l'intervalle de confiance calculée à 94,8 % ; cela permettait de répondre à l'objectif de performance cliniquement documenté, fixé a priori, de 88 %.

Sur le taux principal d'efficacité qui était le taux de réhospitalisation pour insuffisance cardiaque à 24 mois, cet événement concernait 35,8 % de la cohorte interventionnelle et 67,9 % dans le cadre du traitement médical optimal. Au final, nous avons une démonstration de la supériorité du traitement interventionnel sur le traitement médical optimal seul.

Tous les critères de jugement secondaires ont été évalués selon une méthode séquentielle hiérarchique. Pour faire bref, tous les critères secondaires fixés a priori ont été démontrés en supériorité ou en non-infériorité comme prévu au protocole.

Un petit détail est néanmoins à noter : entre les deux groupes de traitement, il y avait à l'état basal ainsi que durant toute la durée de suivi, un déséquilibre entre les 2 groupes de traitement, pour le traitement médical optimal, en sachant que ce dernier était meilleur dans le groupe interventionnel.

MITRA-FR

Cette étude française visait à évaluer l'efficacité de MITRACLIP en sus du traitement médical optimal, *versus* la stratégie conventionnelle chez des patients avec une insuffisance mitrale secondaire en termes de réduction de mortalité ou d'hospitalisations non programmées pour insuffisance cardiaque à 12 mois de suivi.

Cette fois encore, il s'agit d'un essai contrôlé, randomisé, prospectif, multicentrique, de supériorité. Le critère de jugement principal était composite, associant les décès et les hospitalisations non programmées pour insuffisance cardiaque à 12 mois de suivi. Le calcul du nombre de sujets nécessaires devait permettre l'inclusion de 131 patients par groupe.

Les critères de jugement secondaires visaient à regarder :

- la survie globale ;
- la survie sans mortalité d'origine cardiaque ;
- la survie sans événement cardiaque ;
- la tolérance de MITRACLIP ;
- la qualité de vie selon le questionnaire générique EQ-5D ;
- la classification fonctionnelle des patients ;
- les paramètres échocardiographiques et biologiques.

Il était également prévu de réaliser une analyse médico-économique à 12 mois de suivi.

Pour être inclus dans cette étude, les patients devaient avoir une insuffisance mitrale secondaire sévère, avec un volume régurgitant > 30 mL/battement et une surface de l'orifice régurgitant > 20 mm².

Ils devaient être symptomatiques avec une classification fonctionnelle comprise entre II et IV et une fraction d'éjection du ventricule gauche comprise entre 15 % et 40 %.

Les patients devaient bénéficier du traitement médical optimal maximal et avoir eu une hospitalisation pour insuffisance cardiaque dans les 12 mois ayant précédé le début de l'étude. Tous ces critères, encore une fois, étaient validés par une *heart team* dédiée.

De la période de décembre 2013 à mars 2017, 452 patients ont été enrôlés et 307 randomisés – une moindre sélection par rapport à l'étude COAPT. Au total, 152 patients ont été randomisés dans le groupe interventionnel et 155 dans le groupe « traitement médical optimal seul ».

Au total, une tentative de procédure a été réalisée chez 144 patients et réalisée avec succès chez 138.

Les patients ont bénéficié de la pose de :

- 1 clip : 45,7 %
- 2 clips : 44,9 %
- 3 clips ou plus : 9,4 %

Le critère de jugement principal était la démonstration de la supériorité du groupe interventionnel sur le traitement médical optimal seul. Dans cet essai, c'est un échec : le taux de décès et d'hospitalisations non programmées pour insuffisance cardiaque à 12 mois de suivi était de 54,6 % dans le groupe interventionnel *versus* 51,3 % dans le groupe « traitement médical optimal seul ».

Les principaux critères de jugement secondaires à 12 mois de suivi ne montrent pas de différences sur le taux de mortalité, le taux de mortalité d'origine cardiaque ou d'hospitalisations non programmées pour insuffisance cardiaque.

Les résultats à 24 mois ont été publiés récemment et montrent un maintien de ces résultats à 24 mois.

Méta-analyse de Giannini et coll.

Son objectif était d'évaluer le bénéfice de MITRACLIP + le traitement médical *versus* le traitement médical optimal seul sur la survie.

Au total, 6 études non randomisées ont été retenues, soit 833 patients avec MITRACLIP et 1 288 patients avec un traitement seul. 93 % des patients avaient une insuffisance mitrale fonctionnelle, dont 76 % d'origine ischémique.

Dans cette méta-analyse, il était rapporté une supériorité du traitement interventionnel par rapport au traitement médical optimal seul en termes de décès ou de réhospitalisations. Néanmoins, ces résultats doivent être regardés avec prudence dans la mesure où le i^2 dénote une très forte hétérogénéité des patients.

Pour votre totale information, en 2015, la Commission avait demandé la mise en place d'une étude post-inscription. Le fabricant a profité de l'opportunité qui s'offrait à lui de la mise en place d'un registre réalisé sous l'égide de la Société française de cardiologie – MITRAGISTER – visant à regarder toutes les implantations de dispositifs de réparation percutanée de la valve mitrale.

Dans le cadre de cette étude MITRAGISTER, au 1^{er} juillet 2019, 37 centres français étaient ouverts, dont 33 actifs. Un total de 747 patients ont été inclus et ont bénéficié de l'implantation d'un MITRACLIP dans :

- l'insuffisance mitrale primaire : 536

- l'insuffisance mitrale secondaire : 116
- l'insuffisance mitrale mixte : 81
- 14 dont l'indication n'était pas décrite.

Aucun résultat n'est disponible aujourd'hui pour l'intégralité des patients ayant bénéficié de MITRACLIP au travers de ce registre.

Au total, nous sommes face à une demande avec 2 études pivots COAPT et MITRA-FR dont les résultats sont divergents : COAPT étant une étude positive et MITRA-FR, une étude négative.

Ces résultats sont divergents sur le taux de réhospitalisations non programmées pour insuffisance cardiaque, mais également sur le taux de décès toutes causes. MITRA-FR pose la question du risque procédural complémentaire que fait porter MITRACLIP par rapport au traitement médical optimal seul.

Néanmoins, lorsque nous regardons de plus près ces 2 études, elles possèdent quelques différences, notamment en termes de caractéristiques anatomiques et cliniques des patients et surtout de sévérité de l'insuffisance mitrale et de la dilatation du ventricule gauche.

Dans l'étude COAPT, la prise en charge est différente entre les 2 groupes de traitement, néanmoins, entre MITRA-FR et COAPT, l'expérience des centres est différente : COAPT avait une expérience des centres plus poussée que MITRA-FR dont les centres avaient une expérience débutante. Cela est visible, notamment, par la différence du nombre de clips implantés entre les deux études : COAPT a plus de clips implantés que l'étude MITRA-FR et donc une réduction plus importante du degré de l'insuffisance mitrale.

Pour être totalement claire avec vous, une étude européenne est en cours de réalisation : RESHAPE-HF2. Elle a pour objectif de comparer le dispositif MITRACLIP au traitement médical optimal *versus* le traitement médical optimal seul. Elle vise à randomiser 420 patients ayant une insuffisance mitrale de stade 3+/4+ et restant symptomatiques malgré le traitement médical optimal.

Le critère de jugement principal est un taux composite à 24 mois de décès et d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque dont les résultats devraient être obtenus à l'horizon de mars 2021.

M^{me} LE PRÉSIDENT.- Merci de cette présentation. Je passe maintenant la parole aux membres.

M. Le P^r LE FEUVRE.- Cette présentation était très riche ; je vais en faire un petit résumé.

Il y a 2 études :

- 1 étude française qui ne montre rien ;

- 1 étude américaine qui montre un bénéfice.

Comment se prononcer au regard de cette divergence sur les résultats ? Une des explications est peut-être que le cardiologue français est moins bon que le cardiologue interventionnel américain. C'est une explication que l'on a de l'autre côté de l'Atlantique. Cela doit tout de même inciter à garder l'encadrement des centres comme prévu dans l'arrêté du 18 octobre 2016.

Deuxième explication, les patients sont différents et je retiendrais volontiers cette explication comme étant la principale : plus graves et un taux BMP plus élevé ; une fuite plus importante – j'avais noté : surface d'origine régurgitante, la SOR -, la SOR était à 41 dans COAPT *versus* 31 dans MITRA-FR, la fuite mitrale était plus importante dans l'étude américaine. Par contre, le ventricule gauche était moins dilaté dans l'étude américaine, un volume indexé à 101 *versus* 136. Je ne vous donnerai pas d'autres chiffres.

Les principales différences, c'est un ventricule gauche moins atteint et une fuite plus importante qui donnent un bénéfice.

L'industriel revendique un Service Attendu suffisant et une ASA de niveau II chez ces patients ayant une fuite importante, une SOR > 30 et un volume pas trop dilaté : un volume indexé < 96. Il ne le revendique pas lorsque l'insuffisance mitrale est moins importante, une SOR < 30 et un volume très dilaté.

Pour moi, ces 2 cas sont simples ; la discussion est peut-être plus compliquée sur les 2 autres. Il y a deux autres cases :

- une case avec une insuffisance mitrale importante et un ventricule gauche très dilaté ;
- une case avec une insuffisance mitrale moins importante avec ventricule gauche moins dilaté.

Est-ce que l'industriel a amené des éléments sur ces sous-groupes ? Vous avez donné l'explication que ce n'était pas retenu.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Exactement. Dans la mesure où il s'agit d'une analyse post hoc non prévue au protocole, elle n'avait pas été retenue en 1ère intention. J'attire tout de même l'attention de la Commission sur le fait qu'il s'agit d'analyses en sous-groupe avec très peu de patients soumis au risque pour le SOR $\leq 0,3$ - 13 et 22 patients, 17 et 14. Maintenant, je vous laisse l'opportunité de tirer vos conclusions.

M. le Pr JUILLIÈRE.- La firme revendique une SOR > 30 mm² ; elle ne revendique pas sur la partie gauche.

M. Le Pr LE FEUVRE.- Si.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Une case.

M. le Pr JULLIÈRE.- Pardon, au temps pour moi. Elle revendique à partir du moment où le ventricule gauche est inférieur à 96.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Elle revendique ces trois cases : pour la première, elle dit que MITRACLIP n'apporte pas de bénéfice, elle ne revendique pas et dit même que MITRACLIP est une non-indication pour cette première case.

M. le Pr JULLIÈRE.- Pour ce clip, il me paraît important de tenir compte de l'étude COAPT puisque celle-ci est tout de même très positive sur tous les critères. Je pense qu'il ne faut pas élaguer l'étude MITRA-FR qui est neutre. Je ne dirais pas qu'elle est négative parce que les patients ne meurent pas plus dans le groupe MITRACLIP que dans les autres, ils ont même une petite amélioration clinique sur le plan de la NHYA et de la qualité de vie pour peu que l'on puisse tenir compte de ces critères.

Néanmoins, si nous tenons compte un peu de MITRA-FR, ils ont inclus des patients ayant de gros ventricules. Les Américains, le ventricule moyen est à 100 mL/m². On va faire un calcul simple parce que cela m'embête de prendre des chiffres avec des virgules, mais si nous prenons une surface corporelle de 2 m², cela fait 200 mL dans le ventricule gauche sachant qu'habituellement, il y a 100 mL pour chacun d'entre nous. Si on a un cœur normal, c'est 100 mL donc là, c'est 200 mL. Les Français, c'est 130 mL/m², ce qui fait presque 300 mL. Ce sont d'énormes ventricules gauches.

Cela veut dire que dans MITRA-FR, des patients avaient un ventricule gauche encore plus dilaté et ce sont peut-être ces gens-là qui tirent l'étude vers la neutralité, voire même, peut-être, à un excès de mortalité. Nous ne savons pas puisque nous n'avons pas d'analyse en sous-groupe.

Sur cette diapositive, j'avoue moi-même que la partie en haut à droite me pose problème. Si l'on prend la limite de 96, c'est bien, cela correspond à COAPT, mais à partir du moment où c'est supérieur ou égal, cela ouvre le champ à tout et n'importe quoi. Cela signifie que l'on pourrait aussi bien prendre 200 mL/m² que 100 mL/m². Je trouve cela gênant vis-à-vis des résultats de MITRA-FR qui ne vont pas dans ce sens-là.

Pour ma part, autant je ne discuterais pas la partie en bas à droite, nous sommes d'accord, la partie en bas à gauche, c'est au bon vouloir de la Commission, si nous considérons qu'une sous-analyse avec de petits chiffres est favorable.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Avec des petits chiffres et un intervalle de confiance au-delà du 1.

M. le P^r JUILLIÈRE.- Ce n'est pas encourageant non plus.

M. Le D^r FRANÇOIS.- Globalement, on n'a pas prouvé d'efficacité plus grande du traitement médical par rapport au traitement avec MITRACLIP. Existe-t-il des études d'économie de la santé pour savoir si mettre le clip permettait de faire des économies dans la prise en charge des patients ?

M. le P^r JUILLIÈRE.- Il n'y a pas d'étude, mais il est sûr que l'aspect pratique des choses transforme les malades. Des malades arrivent qui ne peuvent pas dormir allongés parce qu'essoufflés. Si on met un clip et que l'on ferme la valve, le soir même, ils dorment allongés. Cela transforme un peu le patient. C'est pour cette raison que lorsque je vois une étude positive comme COAPT, c'est plutôt rassurant parce qu'en plus, il y a un effet sur la morbi-mortalité.

Pour répondre à la question d'Yves, nous n'avons pas d'étude sur le plan économique, mais le malade n'est pas opéré, il n'a pas de cicatrice. Comme le revendique la firme, ce sont des patients non éligibles à la chirurgie. Beaucoup de patients sont non éligibles à la chirurgie à partir du moment où ils sont en insuffisance cardiaque. Le chirurgien sait très bien que le problème ne vient pas du geste, mais de la réanimation postopératoire qui sera difficile, surtout si les patients sont âgés.

Cette possibilité est offerte chez des gens pour lesquels le chirurgien n'est pas vraiment très volontaire pour opérer le malade, ce que je comprends parfaitement. C'est d'ailleurs le problème à l'heure actuelle.

M. le P^r CROCHET.- Je veux bien revenir là-dessus et faire des commentaires simples. Effectivement, nous avons 2 études, une montre un bénéfice et l'autre ne le montre pas.

Dans celle qui ne le montre pas, les malades sont beaucoup plus atteints avec une dysfonction ventriculaire gauche majeure. C'est tout de même la grosse différence. Quand on sait, par expérience, les débuts de la chirurgie sur la valve mitrale dans les insuffisances mitrales, dans les premiers temps, il n'y avait pas d'amélioration parce qu'on allait chercher les malades trop loin. On s'est aperçus qu'il ne fallait pas avoir des malades trop atteints, ce qui peut expliquer une partie de la différence entre COAPT et MITRA-FR.

Il y a un deuxième point dont il faut tenir compte qui est que l'observance du traitement médical était nettement moins bonne aux États-Unis qu'en France. Ceci pourrait apporter ou amener à une surexpression, somme toute, du bénéfice du traitement par MITRACLIP dans l'étude COAPT, parce que le traitement médical était de moins bonne qualité.

Tout cela nous amène, malgré tout, à une certaine prudence et personnellement, j'avoue que je resterais bien simplement dans les cas les plus évidents, c'est-à-dire avec des IM importantes, une SOR > 0,3 et une dysfonction ventriculaire gauche modérée, pour très bien sûr d'avoir bien choisi les bons malades.

Maintenant, lorsque le fabricant dit qu'il n'y a pas d'alternative, il y en a une qui est le traitement médical. Elle a déjà été utilisée dans MITRA-FR. Si la Commission donnait un avis suffisant, ce ne serait pas une ASA II, mais plutôt une ASA III pour tenir compte de cette alternative qui est le traitement médical si nous prenons ce comparateur.

M. Le D^r DESAUW.- Il y a une petite différence entre les deux études sur le nombre de clips posés. 7 % de patients ont plus de 2 clips : 62 *versus* 55. Est-ce que cela est lié à la population différente et nous ne pouvons pas comparer les deux études ? Est-ce que des équipes ont été plus agressives que d'autres ou ce n'est pas significatif ?

M. le P^r JUILLIÈRE.- La réponse est assez simple, je pense. Moi qui ai fait partie des cardiologues mauvais par rapport aux cardiologues américains, lorsque nous avons commencé MITRA-FR, beaucoup de centres avaient peu d'expérience ; j'en fais partie. Lorsque l'on met un clip, cela prend déjà un certain temps. Lorsque l'on a mis un clip et que l'on passe d'une insuffisance mitrale de grade IV à une insuffisance mitrale de grade II faible, on est satisfait ; c'est une erreur et les Américains l'avaient déjà compris. Pour un Américain, il faut mettre 0, il faut arriver à ce qu'il n'y en ait plus du tout. Donc ils rajoutaient un deuxième clip systématiquement, ce que nous faisons maintenant, mais que nous ne faisons pas au début de MITRA-FR.

C'est peut-être bien là une des erreurs de MITRA-FR.

M. Le D^r DESAUW.- Est-ce que les données du registre sont disponibles ?

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Nous avons quelques résultats ultra-parcellaires, mais uniquement pour l'insuffisance mitrale primaire qui ne concerne absolument pas la demande d'aujourd'hui. C'est la raison pour laquelle je ne vous les ai pas rapportés.

M. le P^r JUILLIÈRE.- Actuellement, nous ne pouvons pas mettre de clip dans les insuffisances mitrales secondaires puisque la Commission est justement là pour statuer de l'affaire. Moi qui ai fait, au départ, des insuffisances mitrales secondaires dans le cadre de MITRA-FR, pour continuer, j'ai basculé dans les insuffisances mitrales primaires ce qui est complètement différent.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- C'est bien la raison pour laquelle j'ai demandé une autre analyse au fabricant puisqu'il ne fournissait que des données pour l'insuffisance mitrale primaire. Je leur ai dit qu'il n'y avait peut-être pas que des patients avec MITRACLIP dans l'insuffisance mitrale

primaire. Il est donc bien ressorti qu'environ 500 patients ont bénéficié de MITRACLIP dans l'insuffisance mitrale primaire et 130 dans l'insuffisance mitrale secondaire.

M^{me} le D^r BELLOCQ.- J'ai quelques difficultés concernant le seuil de la dilation ventriculaire. Je sais bien que c'est post hoc, etc., mais sur la courbe, on a l'impression qu'à droite, entre celle du haut et celle du bas... Est-ce que c'était une médiane qui avait été choisie ? Le 96 correspond à quoi ? À un seuil diagnostique, un seuil de gravité ?

M. le P^r JUILLIÈRE.- Ce sont des recommandations échocardiographiques de 2006 qui catégorisent les dilatations ventriculaires très importantes au-delà de 96 mL/m².

M^{me} le D^r BELLOCQ.- Comment te paraît ce seuil ? Justement, on a souvent dit qu'il y avait des dilations bien plus importantes. A-t-on des éléments pour le modifier ou pas, en termes d'indications thérapeutiques ?

M. le P^r LE FEUVRE.- Dans COAPT, le critère de non-inclusion était un diamètre télésystolique > 70. Comme il ne revient nulle part ailleurs, il semblait plus pertinent pour les cardiologues et les industriels de proposer un critère reconnu par les Sociétés savantes.

Je voudrais revenir sur ce que disait Dominique ; je partage son avis. Autant je n'aurais pas d'état d'âme pour donner un SA suffisant lorsque le ventricule n'est pas dilaté et que l'insuffisance mitrale est importante, autant pour les deux autres groupes, j'attendrais volontiers d'avoir la méta-analyse de COAPT et MITRA-FR. Elle permettra d'identifier les facteurs prédictifs de succès. Néanmoins, pour l'instant, il est difficile de mettre autre chose qu'un point d'interrogation.

Pour la 4^{ème} case, tout le monde est d'accord pour dire que cela ne marche pas.

M^{me} LE PRÉSIDENT.- Nous aurons tout de même un vote.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Nous aurons des éléments complémentaires avec l'étude européenne qui est en cours de réalisation.

M^{me} LE PRÉSIDENT.- Au regard des remarquables explications des uns et des autres dans la présentation primaire, du débat et des questions, je suppose que vous avez pu vous forger votre avis.

Je retiens de vos propos que nous devons regarder au niveau de l'indication et organiser plusieurs votes de façon à bien la déterminer. Je retiens que certains peuvent vouloir un Service Attendu dans certaines situations, mais pas dans d'autres ; le tout est de mettre le curseur.

Êtes-vous prêt à voter ?

Réponse affirmative

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Il y aura bien le vote pour MITRACLIP NTR, d'une part, qui ressemblera probablement au vote pour MITRACLIP XTR d'autre part. Néanmoins, il s'agit bien de 2 avis et donc de 2 séries de votes.

M^{me} LE PRÉSIDENT.- Nous allons faire plusieurs votes. Si nous faisons un vote pour chaque dispositif, alors que cela peut se ressembler, cela fait 6 votes.

Je vais vous proposer 3 possibilités de vote en indications. À moins que l'un d'entre vous s'y oppose, êtes-vous d'accord pour mettre MITRACLIP NTR et MITRACLIP XTR dans le même vote ?

Réponse affirmative

Très bien. Nous ferons donc un seul vote pour les deux.

La question de l'indication, je n'y reviens pas, c'est bien « *non éligible à la chirurgie de réparation ou de remplacement valvulaire* ».

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Peut-être juste un petit élément que je voudrais vous voir statuer. Le demandeur revendiquait clairement : patient avec insuffisance mitrale secondaire de grade 3+/4+. Que voulez-vous reprendre ?

J'ai mis « voir vote infra », mais je pense que nous pourrions mettre ici, d'emblée, le grade de l'insuffisance mitrale secondaire considérée. À votre discrétion.

M. Le P^r LE FEUVRE.- Ce sera complété après le résultat du vote dans le score.

M. le P^r JUILLIÈRE.- De toute façon, en règle générale, lorsqu'il y a une insuffisance mitrale de grade 2, cela ne se discute pas en chirurgie donc c'est plutôt des 3/4. Le grade 2, on ne l'opère pas.

M^{me} LE PRÉSIDENT.- Nous procédons au vote. Toute la question est de jongler – le terme n'est pas bon, mais vous voyez ce que je veux dire – entre le niveau de l'insuffisance mitrale et le niveau de volume de dilatation du ventricule si je comprends bien.

Il y a un cas dont certains d'entre vous ont parlé, celui d'une insuffisance mitrale donc une SOR > 0,3 et un volume de la dilatation < 96. Il s'agit d'une « petite » dilatation du ventricule gauche et d'une insuffisance mitrale importante.

M. le P^r JUILLIÈRE.- Cela peut paraître antinomique puisque l'insuffisance mitrale est liée à une dilatation du ventricule. Ici, le ventricule n'est pas dilaté, mais l'insuffisance mitrale est très sévère.

C'est la raison pour laquelle, dans l'exposé initial, j'ai insisté sur la dilatation de l'oreillette parce qu'il n'est pas impossible que beaucoup de patients insuffisants cardiaques aient une dilatation de l'oreillette, soit parce qu'ils avaient une fibrillation atriale, soit parce qu'ils avaient eu une fibrillation atriale. De ce fait, ce n'est plus vraiment le problème du ventricule et il est préférable de prendre ces patients parce que le ventricule n'est pas très altéré.

M^{me} LE PRÉSIDENT.- Nous allons laisser chaque membre décider.

Est-ce d'accord pour bien comprendre de quelle case il s'agit ?

Réponse affirmative

Dans cette case-là d'insuffisance mitrale importante et de dilatation du ventricule limité à 96 mL/m².

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Simplement une petite question pour rebondir sur les propos de Monsieur Jullière.

M^{me} LE PRÉSIDENT.- Stop ! sinon, nous n'allons pas y arriver.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Si, je pense que cela a son importance : Est-ce que c'est « inférieur ou égal » à 96 ou strictement inférieur par rapport à votre intervention de tout à l'heure ?

M^{me} LE PRÉSIDENT.- Sur la planche, vous proposez inférieur ou égal.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Oui, puisque c'était par rapport à la diapositive sur les courbes, mais au regard de la discussion engagée par Monsieur Jullière, je me pose la question de savoir s'il faut conserver le « inférieur ou égal ». Vous disiez que l'on pouvait basculer de l'un à l'autre, du simple au double. C'est la question que je pose.

M^{me} LE PRÉSIDENT.- Nous sommes bien sûr ce qui est marqué sur la planche, en bas à droite. Est-ce que c'est clair pour tout le monde ?

Réponse affirmative

Dans cette indication, qui est pour un avis suffisant ?

Il est procédé au vote à main levée

SA suffisant : 21 voix

Abstention : 1

Je procède à tous les Services Attendus et nous verrons pour le niveau d'ASA.

Nous restons sur la dilatation $\leq 96 \text{ mL/m}^2$; « il n'est pas trop dilaté », mais cette fois-ci, l'insuffisance mitrale est moins sévère. Nous sommes dans la case en bas à gauche.

Nous procédons au vote. Qui est pour un Service Attendu suffisant ?

Il est procédé au vote à main levée

SA suffisant : 4 voix

SA insuffisant : 15 voix

Abstention : 3

Maintenant, le dernier vote, cette fois-ci, il s'agit d'une dilatation assez importante, c'est-à-dire $> 96 \text{ mL/m}^2$ et une SOR $> 0,3/\text{cm}^2$, c'est-à-dire une insuffisance mitrale importante.

Est-ce clair pour tout le monde ?

Réponse affirmative

Qui est pour un Service Attendu suffisant ?

Il est procédé au vote à main levée

SA insuffisant : unanimité.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Au final, je mets insuffisance mitrale secondaire de grade 4.

M^{me} LE PRÉSIDENT.- Nous avançons dans le vote, nous verrons plus tard.

Nous sommes dans l'ASA. L'ASA revendiquée était de niveau II.

M. le P^r CROCHET.- Il faut choisir le comparateur. Là, il n'y en avait pas et donc cela change tout.

M^{me} LE PRÉSIDENT.- J'allais y venir. L'industriel dit : pas de comparateur. Or, dans la question, d'un côté, nous sommes avec soit le traitement médical seul, soit le traitement médical plus le dispositif. Nous ne sommes pas par rapport à rien. Nous avons déjà écrit des phrases comme cela, Élodie.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Oui. C'est le traitement médical optimal ou la stratégie de référence, selon les avis.

M^{me} LE PRÉSIDENT.- Autrement dit, les patients n'ont pas rien. Nous sommes d'accord ?

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Et pour une fois, c'est le bon comparateur des deux essais contrôlés, randomisés.

M^{me} LE PRÉSIDENT.- Cela répond-il à la question ?

M. le P^r CROCHET.- Oui.

M^{me} LE PRÉSIDENT.- La phrase, je ne sais pas trop comment nous allons l'indiquer, mais la phrase habituelle est celle-là. Le patient n'a pas rien ; il a quelque chose, il a le traitement médical optimal.

Êtes-vous prêt à voter ?

Réponse affirmative

Il est revendiqué ASA de niveau II là où nous avons donné un Service Attendu suffisant. Qui est pour ?

Il est procédé au vote à main levée

ASA II : 10 voix

ASA III : 11 voix

Abstention : 1

Le Chef de Projet, pour la HAS.- J'aurais une petite question au niveau du libellé de l'indication. Devons-nous faire clairement apparaître qu'il s'agit de patients ayant eu une hospitalisation pour insuffisance cardiaque dans les 12 mois précédents la pose du MITRACLIP ou pas ?

M. le P^r LE FEUVRE.- Je pense qu'il faut reprendre les critères d'inclusion de COAPT, celui-là parmi les autres.

M. le P^r JUILLIÈRE.- C'est 3 ou 4. Le grade 4 correspond à une insuffisance mitrale extrêmement grave.

M^{me} LE PRÉSIDENT.- Dans le vote, bien évidemment, je suppose que vous laissez toutes les questions d'encadrement. Je n'y reviens pas. Faut-il oui ou non, une étude post-inscription spécifique, alors qu'il y a une étude en cours ?

Le Chef de Projet, pour la HAS.- L'étude MITRAGISTER est en cours. Elle est réalisée sous l'égide de la SFC et porte sur MITRACLIP dans toutes les étiologies de l'insuffisance mitrale secondaire. Le protocole avait été vu par la HAS et il me semble que ce protocole devrait répondre.

Ensuite se pose la question de l'étude européenne en cours de réalisation. Est-ce que vous voulez voir les résultats ou pas ? Ils seront disponibles en mars 2021.

M^{me} LE PRÉSIDENT.- Est-ce que vous voulez oui ou non une EPI supplémentaire par rapport à ce qui existe ?

Réponse négative

Évidemment, nous voulons voir les données de ce qui existe donc c'est bon.

M. le Pr JUILLIÈRE.- Ne serait-il pas possible que la HAS demande les centres inclus dans le registre pour avoir l'information ? La demande de la HAS est quand même plus forte qu'une demande du laboratoire. Quand même !

M^{me} LE PRÉSIDENT.- Évidemment, il sera marqué sur l'avis que nous voulons les données qui sont les résultats des études en cours, etc., mais soit nous voulons une EPI, soit nous n'en voulons pas. Il faut être clair.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Poursuite de MITRAGISTER et RESHAPE ; une actualisation.

M^{me} LELONG, pour la CNAM.- Pourrions-nous avoir une actualisation de la population cible au regard de l'extension de l'indication retenue ?

Le Chef de Projet, pour la HAS.- C'est prévu dans la rédaction de l'avis.

M^{me} LE PRÉSIDENT.- Nous n'allons pas en discuter aujourd'hui. Nous aurons précisément un avis.

Je vous invite à bien lire l'avis avant de l'adopter à la séance suivante.