



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

---

## ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

---

AVIS ECONOMIQUE

# SAPIEN 3

Traitement de la sténose aortique  
sévère symptomatique en France  
chez les patients à faible risque  
chirurgical

Validé par la CEESP le 9 mars 2021

---

# Sommaire

---

<b>1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé</b>	<b>4</b>
1.1. Avis de la CEESP	4
1.1.1. Sur le contexte	4
1.1.1.1. Informations générales	4
1.1.1.2. Revendications de l'industriel	4
1.1.1.3. Autres indications et extensions à venir	4
1.1.1.4. Contribution d'association(s) de patients ou d'usagers	4
1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience	5
1.1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique	5
1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficience	6
1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire	6
1.1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique	6
1.1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire	6
1.1.4. Conclusion de la commission	7
1.1.5. Données complémentaires	8
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	8
<b>2. Complément A. Contexte de la demande</b>	<b>11</b>
<b>3. Complément B. Tableaux de synthèse</b>	<b>13</b>
3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique	13
3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	21
3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique	23
3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	27
<b>4. Complément C. Analyse critique et résultats de l'étude d'efficience</b>	<b>29</b>
4.1. Présentation et analyse critique de la méthodologie	29
4.1.1. Objectif de l'étude d'efficience	29
4.1.2. Choix structurant	29
4.1.3. Modélisation	31
4.1.3.1. Population simulée	31
4.1.3.2. Structure du modèle	33
4.1.3.3. Prise en compte de la dimension temporelle	38
4.1.3.4. Données cliniques et estimation des probabilités de transition	40
4.1.3.5. Estimation d'occurrence des événements intercurrents	46
4.1.4. Mesure et valorisation des états de santé en utilité	50
4.1.5. Mesure et valorisation des coûts	55

4.1.5.1.	Coûts pris en compte	55
4.1.5.2.	Mesure, valorisation et calcul des coûts	58
4.1.6.	Validation	60
4.2.	Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	61
4.2.1.	Résultats dans l'analyse de référence	61
4.2.1.1.	Résultats de l'étude d'efficience	61
4.2.1.2.	Résultats de l'étude de coût	62
4.2.1.3.	Résultats de santé	63
4.2.2.	Analyse de l'incertitude dans l'analyse de référence	64
4.2.2.1.	Analyse de sensibilité sur les paramètres de l'analyse de référence	64
4.2.2.2.	Analyses de sensibilité en scénario	77
4.3.	Conclusion et discussion	82
4.3.1.	Conclusion de l'industriel	82
4.3.2.	Discussion et conclusion de la HAS	82
<b>5.</b>	<b>Complément D. Analyse critique et résultats de l'analyse d'impact budgétaire</b>	<b>84</b>
5.1.	Présentation et analyse critique de la méthodologie	84
5.1.1.	Objectif de l'analyse d'impact budgétaire proposée	84
5.1.2.	Choix structurant de l'analyse d'impact budgétaire	84
5.1.3.	Méthode et hypothèses	86
5.2.	Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	90
5.2.1.	Résultats de l'analyse d'impact budgétaire	90
5.2.2.	Analyses de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire	92
5.3.	Conclusion et discussion	100
5.3.1	Conclusion de l'industriel	100
5.3.1.	Conclusion et discussion de la HAS	100
	<b>Table des annexes</b>	<b>102</b>
	<b>Table des illustrations et des tableaux</b>	<b>116</b>
	<b>Références bibliographiques</b>	<b>117</b>
	<b>Abréviations et acronymes</b>	<b>118</b>

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) 

Haute Autorité de santé – Service communication information  
5 avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis la Plaine Cedex. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00  
© Haute Autorité de santé – mars 2021 – ISBN :

# 1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé

## 1.1. Avis de la CEESP

### 1.1.1. Sur le contexte

#### 1.1.1.1. Informations générales

L'évaluation économique, présentée par la société Edwards Lifesciences, soutient une demande de modification des conditions d'inscription de SAPIEN 3 sur la liste des produits et prestations remboursables dans le traitement de la sténose aortique sévère symptomatique en France chez les patients à faible risque chirurgical. L'indication est la suivante : « sténose aortique sévère symptomatique (SVA  $\leq 1,0$  cm<sup>2</sup>, gradient transvalvulaire moyen  $\geq 40$  mmHg et vélocité maximale  $\geq 4$  m/s) à faible risque chirurgical évalué par l'équipe multidisciplinaire avec un score de risque chirurgical logistic EuroSCORE I  $< 10\%$  ou EuroSCORE II ou STS  $< 4\%$ , un âge supérieur à 65 ans, un orifice tricuspide et sans indication chirurgicale valvulaire mitrale ou coronaire associée ».

La population cible de l'indication étudiée est estimée par l'industriel à 6 800 patients pour l'année 2021.

#### 1.1.1.2. Revendications de l'industriel

Dans l'indication mentionnée, l'industriel a revendiqué une ASA II et la CNEDiMTS a attribué une ASA III.

Dans son évaluation économique, l'industriel revendique :

- un RDCR dominant (SAPIEN 3 *versus* chirurgie) au prix revendiqué de 17 175,40 € TTC. Il revendique une réduction de coût de 7 737 € et un bénéfice de 0,64 QALY – invalidé par la CEESP ;
- des économies générées pour l'assurance maladie obligatoire par SAPIEN 3 chez les patients à faible risque de 67 M€ sur cinq ans au prix du dispositif de 17 175,40 € TTC ;
- un impact sur les conditions de prise en charge des malades et l'organisation des soins. Les éléments du dossier ne permettent néanmoins pas de documenter l'impact de SAPIEN 3 en vie réelle sur la population de l'indication revendiquée.

Au prix revendiqué, le chiffre d'affaires prévisionnel de SAPIEN 3 pour l'ensemble de ses indications est estimé par l'industriel à ████████ € TTC sur la période correspondant à la 2<sup>e</sup> année pleine suivant l'introduction de cette nouvelle indication. La part du chiffre d'affaires relative à l'indication étudiée s'élève à ████████ € TTC.

#### 1.1.1.3. Autres indications et extensions à venir

Aucune étude susceptible de donner lieu à une demande d'extension d'indication dans les prochaines années n'a été déclarée par l'industriel.

#### 1.1.1.4. Contribution d'association(s) de patients ou d'usagers

Aucune contribution d'association(s) n'a été transmise lors de l'examen du dossier par la CEESP.

## 1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience

L'évaluation économique présentée a pour objectif d'évaluer l'efficience de SAPIEN 3 dans le traitement de la sténose aortique sévère symptomatique en France chez les patients à risque faible chirurgical.

### 1.1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'évaluation économique de SAPIEN 3 dans la population de l'indication n'est pas acceptable pour l'analyse coût-utilité.

L'évaluation économique de SAPIEN 3 soulève une réserve majeure, 5 réserves importantes et 2 réserves mineures (cf. tableau de synthèse des réserves).

**La réserve majeure** porte d'une part sur la source des données de qualité de vie utilisée dans l'analyse de référence et d'autre part sur la robustesse de la méthode proposée pour l'estimation des scores d'utilité des états « fibrillation atriale » (FA) et « accident vasculaire cérébral (AVC) invalidant ».

- Premièrement, les données de qualité de vie utilisées dans l'analyse de référence pour l'état principal du modèle « vivant et bien portant » ne sont pas conformes aux recommandations de la HAS. L'industriel disposait des données du questionnaire EQ-5D-5L et aurait pu les utiliser directement ou les transformer en EQ-5D-3L via un mapping puisqu'au moment de la soumission du dossier l'utilisation de l'EQ-5D-3L était recommandée par la HAS. De plus, les données de qualité de vie choisies par l'industriel pour l'état « vivant et bien portant » sont issues d'une publication non spécifique au dispositif SAPIEN 3 et ne correspondant pas à des patients atteints d'une sténose aortique.
- Deuxièmement, l'estimation des utilités associées aux états « FA » et « AVC invalidant » n'est pas cohérente car elle combine des utilités et des décrets d'utilité calculés à partir de classes d'âges et de populations non comparables entre elles et de matrices de pondération différentes.

**Les réserves importantes** portent sur :

- *La population simulée* : la transposabilité de la population de l'essai PARTNER 3 à une population française « proxy » (patients français opérés pour actes aortiques isolés) sans comparaison portant sur les comorbidités (ex. taux de maladies coronaires, diabète) et l'IMC pose question ainsi que la transposabilité de la population de l'essai PARTNER 3 aux populations mentionnées dans les publications dont sont issus les taux de surmortalité et les utilités.
- *Les états de santé et les événements intercurrents du modèle* : les états de santé du modèle sont exclusivement définis en fonction de la présence ou non d'un événement indésirable grave (EIG) présélectionné et de faible incidence ; les autres événements importants, tels que par exemple, les complications spécifiques au TAVI, sévères ou graves, indépendants des événements définissant les états « FA » et « AVC invalidant » ne sont pas pris en compte.
- L'absence d'un exercice de validation externe.
- La mesure et la valorisation des coûts : les coûts des EI sévères ou graves, indépendants des événements définissant les états de santé « AVC invalidant » ou « FA » ne sont pas pris en compte.
- *L'analyse de l'incertitude* : l'intervalle de variabilité pour la variable « coût de prise en charge initiale » est différent pour les bras chirurgie et SAPIEN 3, le choix des bornes pour les décrets d'utilités associés aux états « FA » et « AVC invalidant » n'est pas clair et la méthode de calcul de ces bornes n'est pas explicite, les hypothèses et les sources sont différentes pour les

variables « prise en charge initiale » et « décrets d'utilité » pour « FA » et « AVC invalidant » dans les tableaux relatifs aux paramètres utilisés dans les analyses de sensibilité déterministe et probabiliste.

### 1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

L'analyse de référence, fondée sur les années de vie gagnées ajustées par la qualité de vie, est invalidée par la réserve majeure portant sur les sources des données de qualité de vie et la méthode d'estimation des utilités associées aux états de santé du modèle.

Néanmoins, l'analyse économique en termes d'années de vie gagnées est acceptable. Au prix revendiqué de 17 175,40 € TTC, elle aboutit à la dominance de la chirurgie de remplacement valvulaire par SAPIEN 3. Selon la modélisation proposée, cette stratégie permettrait de gagner quatre mois de vie et induirait une réduction de coûts de 7 737 € sur un horizon temporel de 15 ans. Mais elle est sujette à incertitude en raison des éléments suivants :

- la modélisation repose exclusivement sur des états de santé définis selon la présence d'un événement indésirable grave (EIG) présélectionné et n'intègre pas d'autres événements importants, sévères ou graves, indépendants des événements définissant les états « Fibrillation atriale » et « AVC invalidant » ;
- l'absence de prise en compte robuste de COREVALVE Evolut PRO/R, dispositif concurrent de SAPIEN 3 dans l'indication évaluée, dans l'analyse en scénario sur les comparateurs. Les comparaisons indirectes ont une portée limitée dans les analyses de sensibilité probabilistes réalisées (i.e. très grande amplitude des intervalles de crédibilité associés aux variables mortalité toutes causes, fibrillation atriale et AVC invalidants) ;
- l'utilisation de risques relatifs de mortalité issus d'études non spécifiques à SAPIEN 3 et des hypothèses d'extrapolation exclusivement fondées sur l'avis du Comité scientifique constitué dans le cadre de cette analyse économique.

### 1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

#### 1.1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'évaluation de l'impact budgétaire de SAPIEN 3 est acceptable. L'analyse proposée soulève néanmoins 4 réserves importantes et 2 réserves mineures.

Les 4 réserves importantes portent sur :

- *Les scénarios comparés* : l'absence de prise en compte de TAVI concurrent à SAPIEN 3 (notamment du dispositif COREVALVE Evolut PRO/R) en analyse de référence induit une forte incertitude sur le montant d'économies générées par l'introduction de SAPIEN 3.
- *La modélisation* : le choix du modèle de cohortes dynamiques présente des limites et le passage de la population cible à la population rejointe n'est pas clairement explicité.
- *Les coûts* : les EI sévères ou graves (autres que les événements intercurrents du modèle) ne sont pas pris en compte et les coûts des complications de long terme sont issus de la littérature et ne reposent pas sur la perspective de l'assurance maladie obligatoire.
- *L'analyse de l'incertitude* : les analyses en scénario intégrant COREVALVE Evolut PRO/R ne sont pas exploitables (i.e. ne peuvent pas être comparées à celle de l'analyse de référence).

#### 1.1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire

Au prix revendiqué de 17 175,40 € TTC, l'introduction de SAPIEN 3 se traduit par une baisse des dépenses de l'assurance maladie de l'ordre de 67 M€ cumulées sur 5 ans. Cette estimation est fondée

sur une part de marché prévisionnelle de SAPIEN 3 qui croît de █████ en 2021 à █████ en 2025. Les résultats de l'analyse d'impact budgétaire sont soumis à une très forte incertitude et sont donc difficilement exploitables en raison :

- de l'absence de prise en compte des autres dispositifs concurrents (par exemple, COREVALVE Evolut PRO/R) dans l'analyse de référence. De ce fait, l'impact budgétaire de l'introduction de SAPIEN 3 est estimé avec une forte incertitude sur le montant d'économies générées par l'introduction de SAPIEN 3, qui ne tient pas compte de la contribution des autres dispositifs concurrents aux dépenses de l'assurance maladie ;
- des limites liées à la prise en compte et à la valorisation des coûts intégrés : d'une part, les limites de l'analyse de l'efficacité (ex. absence de la prise en compte des coûts des événements indésirables graves ou sévères, indépendants des événements définissant les états de santé du modèle de l'efficacité) et d'autre part, la perspective des complications de long terme qui ne se limite pas à la perspective de l'assurance maladie obligatoire.

Par ailleurs, les analyses en scénario intégrant COREVALVE Evolut PRO/R ne permettent pas d'explorer l'incertitude sur l'estimation de l'impact budgétaire relatif à l'introduction de SAPIEN 3. En effet :

- les analyses en scénario intégrant COREVALVE Evolut PRO/R aboutissent à l'estimation d'un impact budgétaire lié à l'introduction des TAVI, sans distinguer les parts relatives à SAPIEN 3 et COREVALVE Evolut PRO/R ;
- la structure du modèle d'impact budgétaire relatif à cette analyse en scénario est différente de celle de l'analyse de référence (i.e. les traces de Markov sur lesquelles reposent les 2 modèles ne sont pas similaires). Ceci ne permet pas de comparer les résultats de l'impact budgétaire obtenus dans l'analyse de référence et l'analyse en scénario.

#### 1.1.4. Conclusion de la commission

Compte tenu de ce qui précède, la Commission d'évaluation économique et de santé publique est d'avis que :

- L'analyse de référence, fondée sur les années de vie gagnées ajustées par la qualité de vie, est invalidée par la réserve majeure portant sur les sources des données de qualité de vie et la méthode d'estimation des utilités associées aux états de santé du modèle.
- L'analyse économique en termes d'années de vie gagnées est acceptable. Au prix revendiqué de 17 175,40 € TTC, elle aboutit à la dominance de la chirurgie de remplacement valvulaire par SAPIEN 3. Selon la modélisation proposée, cette stratégie permettrait de gagner quatre mois de vie et induirait une réduction de coûts de 7 737 € sur un horizon temporel de 15 ans. Mais elle est sujette à incertitude en raison des éléments suivants :
  - la structure du modèle n'intègre pas les événements indésirables, sévères ou graves, indépendants des événements définissant les états de santé du modèle ;
  - la prise en compte de COREVALVE Evolut PRO/R, dispositif concurrent dans l'indication évaluée, dans les analyses en scénario sur les comparateurs n'est pas robuste. En effet, la portée des comparaisons indirectes est restreinte en raison des limites statistiques affectant les estimations des paramètres d'intérêt obtenues (ex. mortalité toutes causes)<sup>1</sup>.
- Au prix revendiqué de 17 175,40 € TTC, la baisse des dépenses de l'assurance maladie générée par l'introduction de SAPIEN 3 (sans prise en compte des TAVI concurrents) et revendiquée

<sup>1</sup> Cette limite est valable aussi dans les analyses en scénario de l'analyse de l'impact budgétaire

par l'industriel ne représente pas une prévision exploitable de l'impact budgétaire spécifique à cette génération de SAPIEN dans la prise en charge de la sténose aortique sévère symptomatique en France chez les patients à faible risque chirurgical sur la période 2021-2025. Cette estimation induit une forte incertitude sur le montant d'économies générées par l'introduction de SAPIEN 3 et ne tient pas compte de la contribution des autres dispositifs concurrents aux dépenses de l'assurance maladie.

- Les résultats de l'évaluation économique proposée ne permettent pas d'obtenir une estimation robuste de la part des coûts d'acquisition dans les coûts actualisés de l'analyse d'efficacité ou les dépenses budgétaires générées par SAPIEN 3.

### 1.1.5. Données complémentaires

Des données d'efficacité comparatives et spécifiques à SAPIEN 3 après 2 ans et des données de qualité de vie sont attendues.

## 1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

Les points de critique identifiés dans l'analyse détaillée sont hiérarchisés selon trois niveaux.

**Réserve mineure (-)** : élément non conforme aux recommandations en vigueur, mais qui est justifié ou dont l'impact attendu sur les conclusions est négligeable.

**Réserve importante (+)** : élément non conforme aux recommandations en vigueur, avec un impact attendu important sur les conclusions (en particulier en termes d'incertitude).

**Réserve majeure (++)** : élément non conforme aux recommandations en vigueur qui invalide tout ou partie de l'étude économique.

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficacité

Libellé de la réserve	-	+	++
<b>Données cliniques</b>			
Absence de description des données spécifiques à COREVALVE Evolut PRO/R.	-		
<b>Population simulée :</b>			
– Transposabilité de la population de l'essai PARTNER 3 à une population française « proxy » (patients français opérés pour actes aortiques isolés) sans comparaison portant sur les comorbidités (ex. taux de maladies coronaires, diabète) et l'IMC.		+	
– Transposabilité de la population de l'essai PARTNER 3 aux populations mentionnées dans les études dont sont issus les taux de mortalité et les utilités.			
<b>Modélisation</b>			
<b>États de santé et événements intercurrents :</b>			
– États de santé du modèle exclusivement définis en fonction de la présence ou non d'un événement indésirable grave (EIG) présélectionné et de faible incidence.		+	
– Absence de prise en compte d'autres événements importants, sévères ou graves, indépendants des événements définissant les états FA et AVC invalidants.			
<b>Validation du modèle</b>			
Absence d'un exercice de validation externe (ex. des données d'utilités).		+	
<b>Gestion de la dimension temporelle</b>			
L'hypothèse de sur-mortalité associée aux états de santé FA et AVC invalidants ne repose pas sur des données spécifiques à SAPIEN 3.	-		



## Utilités

<ul style="list-style-type: none"> <li>- Choix des données de qualité de vie dans l'analyse de référence pour l'état principal du modèle « vivant et bien portant » non conforme aux recommandations méthodologiques de la HAS et non approprié : <ul style="list-style-type: none"> <li>• L'industriel disposait des données du questionnaire EQ-5D-5L et aurait pu les utiliser directement ou les transformer en EQ-5D-3L via un mapping puisqu'au moment de la soumission du dossier de l'industriel l'utilisation de l'EQ-5D-3L était recommandée par la HAS</li> <li>• De plus, les données de qualité de vie choisies par l'industriel pour l'état « vivant et bien portant » sont issues d'une population générale non spécifique au dispositif SAPIEN 3 et ne correspondent pas à des patients atteints d'une sténose aortique.</li> </ul> </li> <li>- Estimation non cohérente des utilités associées aux états « FA » et « AVC invalidants » : combinaison des utilités et des décrets d'utilité calculés à partir de classes d'âges et de populations non comparables entre elles et de matrice de pondérations différentes.</li> </ul>			++
---	--	--	----

## Mesure et valorisation des coûts

<ul style="list-style-type: none"> <li>- Séjours des patients non représentatifs des patients à faible risque chirurgical en France.</li> <li>- Absence de prise en compte des coûts des EI sévères ou graves, indépendants des événements définissant les états de santé « AVC invalidant » ou « FA ».</li> <li>- Prise en compte du coût des aidants uniquement pour les AVC invalidants.</li> <li>- Intégration du coût du stimulateur cardiaque à celui du coût de l'hospitalisation initiale en analyse de référence.</li> </ul>	-	+	
---	---	---	--

## Analyse de l'incertitude

<ul style="list-style-type: none"> <li>- Intervalle de variabilité pour la variable « coût de prise en charge initiale » différent pour les bras chirurgie et SAPIEN 3.</li> <li>- Manque de clarté sur le choix des bornes pour les décrets d'utilités associés aux états « FA » et « AVC invalidant » ; méthode de calcul des bornes non explicite.</li> <li>- Hypothèses et sources différentes pour les variables « prise en charge initiale » et « décrets d'utilité » pour « FA » et « AVC invalidant » dans les tableaux relatifs aux paramètres utilisés dans les analyses de sensibilité déterministe et probabiliste.</li> <li>- Analyses en scénario intégrant COREVALVE Evolut PRO/R fondées sur des résultats de comparaisons indirectes non exploitables dans des analyses de sensibilité probabilistes.</li> </ul>		+	
---	--	---	--

Tableau 2. Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire

Libellé de la réserve	-	+	++
<b>Population cible</b>			
Population cible inférieure à celle de la population estimée par la CNEDiMTS et justifications de la sous-estimation non documentées par des données épidémiologiques.	-		
<b>Scénarios comparés</b>			
Absence de prise en compte de TAVI concurrents (par exemple, le dispositif COREVALVE Evolut PRO/R) en analyse de référence		+	
<b>Parts de marché</b>			
La pénétration du marché proposée pour SAPIEN 3 (de ■■■ à ■■■) ne repose sur aucun rationnel explicite tenant compte des autres dispositifs concurrents.	-		
<b>Modélisation</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Justification non argumentée du choix d'un modèle de cohortes dynamique fondé sur une trace de Markov.</li> <li>- Passage de la population cible à la population rejointe non clairement explicité.</li> </ul>		+	

<b>Coûts <sup>2</sup></b>			
– Coûts des complications de long terme issus de la littérature et ne reposant pas sur la perspective de l'assurance maladie obligatoire.		+	
<b>Analyse de l'incertitude</b>			
Les analyses en scénario intégrant COREVALVE Evolut PRO/R ne sont pas exploitables (i.e. ne peuvent pas être comparées à celle de l'analyse de référence).		+	

<sup>2</sup> Les réserves formulées dans le cadre de l'analyse de l'efficience s'appliquent dans le cadre de l'AIB, notamment celle portant sur l'absence de prise en compte des EI sévères ou graves (autres que les événements intercurrents du modèle).

## 2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 3. Contexte administratif

Objet	Description
Dispositif médical	SAPIEN 3™ Modèle 9600 TFX
Laboratoire	Edwards Lifesciences France
Domaine thérapeutique	Cardiologie interventionnelle
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Liste des produits et prestations remboursables
Marquage CE	Classe III (DMI), notification par DEKRA certification B.V. (n°0344), Pays-Bas 04/11/2019
Indication demandée au remboursement	Patient avec sténose aortique sévère symptomatique (SVA $\leq$ 1,0 cm <sup>2</sup> , gradient transvalvulaire moyen $\geq$ 40 mmHg et vitesse maximale $\geq$ 4 m/s) à faible risque chirurgical évalué par l'équipe multidisciplinaire avec un score de risque chirurgical logistic EuroSCORE I < 10% ou EuroSCORE II ou STS < 4%, un âge supérieur à 65 ans, un orifice tricuspide et sans indication chirurgicale valvulaire mitrale ou coronaire associée.
SA revendiqué	I
ASA revendiquée	II (avis CNEDIMTS du 7 avril 2020), III (dossier déposé en juin à la CEESP)
ASA attribuée	III
Population cible	Population cible : 6 800 patients en 2021
Dépense moyenne/patient	Dépense moyenne : 17 175,40 € PPTTC (prix du dispositif médical incluant la TVA)
Montants remboursables	Montants remboursables : le montant remboursable attendu en 5 <sup>e</sup> année après le début de la prise en charge est de ████████ d'euros au prix revendiqué, sous l'hypothèse que SAPIEN 3 est le seul TAVI remboursé dans cette indication (100% de parts de marché).
CA annuel	CA : Au prix revendiqué, le chiffre d'affaires prévisionnel de SAPIEN 3 pour l'ensemble de ses indications est estimé par l'industriel à ████████ TTC sur la période correspondant à la 2 <sup>e</sup> année pleine suivant l'introduction de cette nouvelle indication. La part du chiffre d'affaires relative à l'indication étudiée s'élève à ████████ TTC.
Prise en charge à l'étranger	Italie, Espagne, Etats-Unis

CE : ASMR ; CA : chiffre d'affaire ; HT : hors taxe ; SA : service attendu ; ASA : amélioration du service attendu ; TTC : toutes taxes comprises

Tableau 4. Contexte clinique

Objet	Description (source : rapport industriel)
Mécanisme d'action du dispositif évalué	Remplacement de la valve aortique native ayant un rétrécissement serré symptomatique
Pathologie concernée	Sténose aortique sévère symptomatique
Prise en charge thérapeutique et place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	Lorsque le remplacement de la valve aortique est jugé indispensable, celui-ci est effectué par implantation chirurgicale avec sternotomie, d'une prothèse valvulaire mécanique ou d'une bio-prothèse.

Les prothèses mécaniques sont très résistantes mais nécessitent un traitement anticoagulant à vie. Les bioprothèses valvulaires sont bien tolérées et ne favorisent pas la formation de thrombus mais leur longévité est inférieure à celle des prothèses mécaniques.

Les bioprothèses sont implantées préférentiellement chez les sujets de plus de 65 ans et ceux chez qui un traitement anticoagulant est contre-indiqué.

Les recommandations américaines les plus récentes envisagent le remplacement valvulaire aortique par voie transcathéter comme étant une alternative raisonnable au remplacement valvulaire aortique chirurgical pour ces patients notamment au regard des risques procéduraux spécifiques, des valeurs et des préférences (IIa-B). Les dernières recommandations européennes mettent en évidence l'utilisation préférentielle de l'implantation d'une bioprothèse valvulaire aortique par voie transfémorale chez les patients âgés d'au moins 75 ans avec un score STS  $\geq$  4% ou un Euroscore logistique I  $\geq$  10% (avec prise en compte des comorbidités associées) après une évaluation individuelle des patients par une équipe multidisciplinaire.

Pour les patients à bas risque, les recommandations internationales sont en cours de révision pour prendre en compte les dernières études disponibles.

Les données de durabilité de ces prothèses sur le long terme restent manquantes.

## Essais cliniques en cours

L'industriel n'a fait mention d'aucun essai clinique en cours dans son rapport.

## 3. Complément B. Tableaux de synthèse

### 3.1. Étude d'efficacité : synthèse de l'analyse critique

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<b>Objectif</b>		
Évaluer l'efficacité de SAPIEN 3 dans le traitement de la sténose aortique sévère symptomatique en France chez les patients à faible risque chirurgical.	Choix conforme aux recommandations méthodologiques de la HAS.	Pas de réserve
<b>Choix structurant</b>		
<b>Type d'analyse</b> : ACE + ACU	Choix conforme aux recommandations méthodologiques de la HAS.	Pas de réserve
<b>Perspective</b> : collective  <i>Analyse de sensibilité</i> : aucune	La perspective est acceptable même si les coûts de transport supportés par les patients ne sont pas pris en compte dans l'analyse de référence et que le coût des aidants n'a été pris en compte que dans le contexte des AVC invalidants.  Ces variables n'affectent pas les résultats du modèle (SAPIEN 3 reste dominant).	Pas de réserve
<b>Horizon temporel</b> : 15 ans  L'horizon proposé par la HAS pour l'analyse de référence a été retenu par l'industriel.  <i>Analyses de sensibilité</i> : les différents horizons temporels choisis (1 an, 2 ans, 3 ans, 5 ans, 10 ans, 20 ans) montrent que SAPIEN 3 reste toujours dominant.	Choix conforme aux recommandations méthodologiques de la HAS.  Un horizon temporel de 15 ans paraît pertinent au regard de l'histoire naturelle de la pathologie, l'incertitude sur la survie des patients et l'incertitude entourant la durabilité du dispositif et ses conséquences en termes de réintervention potentielle et de symptomatologie.	Pas de réserve
Actualisation : 2,5%  <i>Analyses de sensibilité</i> : 5,5% (SAPIEN 3 est dominant)	Choix conforme aux recommandations méthodologiques de la HAS.	Pas de réserve
<b>Population d'analyse</b> : Patients à faible risque chirurgical atteints de sténose aortique sévère symptomatique en France  <i>Analyses de sensibilité</i> : aucune	Choix conforme aux recommandations méthodologiques de la HAS.	Pas de réserve
<b>Options comparées</b>  Intervention évaluée : SAPIEN 3  Comparateurs : chirurgie de remplacement valvulaire aortique  <i>Analyses de sensibilité</i> : SAPIEN 3 reste dominant lorsque COREVALVE Evolut R/PRO est inclus.	Choix conforme aux recommandations méthodologique de la HAS.  En l'absence de données cliniques comparatives sur les dispositifs médicaux concurrents de SAPIEN 3 (ex. COREVALVE Evolut Pro/R) lors du dépôt du dossier, le choix de la chirurgie de remplacement valvulaire aortique comme seul comparateur est acceptable.	Pas de réserve

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<b>Modélisation</b>		
<p><b>Population simulée</b> : cohorte de 1 000 patients ayant les caractéristiques de la population de l'essai PARTNER 3 (ex. âge moyen : 73 ans, scores STS ou EuroSCORE II &lt; à 4%).</p> <p><i>Représentativité</i> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– aucun patient français inclus dans l'essai PARTNER 3 ;</li> <li>– étude PMSI et Bourguignon <i>et al.</i> : caractéristiques des patients de l'essai PARTNER 3 similaires à celles des patients français opérés pour actes aortiques isolés (ex. Âge et NYHA III/IV) ;</li> <li>– selon les experts sollicités par l'industriel, les caractéristiques de la population simulée sont transposables aux patients français, à l'exception des taux de maladies coronaires, du diabète et l'IMC qui semblent légèrement plus élevés qu'en France.</li> </ul> <p><i>Analyse de sensibilité en scénario</i> : cohorte âgée de 65 ans (pas d'impact sur le QALY (SAPIEN 3 reste dominant))</p>	<p>La population de l'essai PARTNER 3 a été comparée à une population française « proxy » (patients français opérés pour actes aortiques isolés) présentant certaines caractéristiques similaires mais aucune comparaison n'a été faite sur les comorbidités (ex. taux de maladies coronariennes, diabète) et l'IMC.</p>	Réserve importante
<p><b>Modèle</b> : modèle développé à l'aide de Microsoft Excel 2010 et composé de 2 phases : arbre de décision (effets cliniques à 30 jours) et modèle de Markov (effets à long terme après 30 jours).</p> <p><b>États du modèle</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Arbre de décision → 4 nœuds : aucun effet indésirable, effets indésirables à court terme, AVC invalidants et fibrillation atriale (FA).</li> <li>– Modèle de Markov → 4 états : vivant et bien portant, fibrillation atriale (FA), AVC invalidant et décès.</li> </ul> <p><i>Analyse de sensibilité en scénario</i> : inclusion des AVC non invalidants (pas d'impact sur le RDCR).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Le type du modèle (arbre de décision et modèle de Markov) est acceptable au regard des modèles publiés dans la littérature et des données disponibles.</li> <li>– Les états de santé ont exclusivement été définis en fonction de la présence ou non d'un événement indésirable grave (EIG) présélectionné et de faible incidence → risque de non prise en compte d'autres événements importants, sévères ou graves qui sont indépendants des événements définissant les états FA et AVC invalidants.</li> <li>– Justification des états FA et AVC invalidants fondée sur les avis d'experts et les données de PARTNER 3 (ex. fibrillation atriale).</li> </ul>	Réserve importante
<p><b>Événements intercurrents</b></p> <p><i>Arbre de décision</i> : les effets indésirables définissent 3 états de santé : effets indésirables à court terme, AVC invalidants et fibrillation atriale (FA).</p> <p><i>Modèle de Markov</i> :</p> <p>Événements survenant dans l'essai PARTNER 3 (entre 30 jours et 1 an) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Accident ischémique transitoire (AIT) ;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Seules les complications liées aux stimulateurs cardiaques, les réhospitalisations et les réinterventions ont été prises en compte dans le modèle.</li> <li>– Certains événements indésirables sévères et/ou graves pourraient ne pas avoir été inclus.</li> <li>– L'analyse de la durabilité du dispositif est acceptable. Toutefois, selon les données actuelles, la durabilité de SAPIEN 3 après 5 ans pourrait ne pas être estimée avec précision.</li> </ul>	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Infarctus du myocarde (IM) ;</li> <li>– Hémorragies (sévères ou engageant le pronostic vital).</li> </ul> <p>Autres événements (après 30 jours) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Complications liées au stimulateur cardiaque ;</li> <li>– Ré-hospitalisation liée à l'intervention ;</li> <li>– Réintervention liée à l'intervention.</li> </ul> <p>Les EI dont le différentiel est statistiquement significatif sont inclus à 30 jours et à 1 an s'ils progressent significativement entre 30 jours et 1 an.</p> <p><i>Durée</i> : 15 ans</p> <p><i>Analyse de sensibilité</i> : aucune</p>		
<p><b>Gestion de la dimension temporelle</b></p> <p>Durée de simulation : 15 ans</p> <p><i>Analyses de sensibilité en scénario</i> : 1 an, 2 ans, 5 ans et 10 ans (SAPIEN 3 reste dominant)</p> <p>Cycles : 1 mois, avec correction de demi-cycle</p> <p><i>Hypothèses d'extrapolation (après 30 mois)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– La mortalité dans l'analyse de référence est modélisée en ajustant les taux de mortalité de la population générale française aux risques relatifs associés aux états du modèle : <ul style="list-style-type: none"> <li>- « Vivants et bien portants » : mortalité équivalente à celle de la population française ;</li> <li>- « FA » : risque relatif de décès à long terme = 1,46 (Odutayo <i>et al.</i> 2016) ;</li> <li>- « AVC invalidants » : risque de décès à long terme = 2,3 (Shah <i>et al.</i>, 2016).</li> </ul> </li> <li>– Les transitions vers « FA » et « AVC invalidants » restent constantes sur l'horizon temporel à partir de la 2<sup>e</sup> année, indépendamment de l'âge du patient et/ou du nombre d'années passées dans le modèle.</li> <li>– Le taux d'hospitalisation reste constant au-delà de 2 ans.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– La durée de simulation est acceptable compte tenu des arguments justifiant le choix d'un horizon temporel de 15 ans.</li> <li>– La durée des cycles est acceptable mais n'est pas justifiée.</li> <li>– L'hypothèse d'excès de mortalité associé aux états de santé FA et AVC invalidants n'est pas suffisamment explicitée : les caractéristiques des populations de la publication de Odutayo <i>et al.</i> (2016) et de Shah <i>et al.</i> (2016) ne sont pas comparées à celles de la population de l'indication (i.e. population de l'essai PARTNER 3).</li> <li>– Les analyses de sensibilité en scénario portant sur les trois hypothèses d'extrapolation principales étaient en faveur de SAPIEN 3.</li> <li>– L'absence de données spécifiques à SAPIEN 3 (après 2 ans) augmente l'incertitude de l'impact des hypothèses d'extrapolation sur les résultats du modèle.</li> </ul>	<p>Réserve mineure : l'hypothèse de surmortalité associée aux états de santé FA et AVC invalidants ne repose pas sur des données spécifiques à SAPIEN 3</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<p><i>Analyse de sensibilité en scénario</i> : analyses en scénarios sur l'extrapolation de la mortalité, l'extrapolation des probabilités de transition (SAPIEN 3 est dominant)</p>		
<p><b>Sources de données cliniques et estimation des probabilités de transition</b></p> <p><b>Sources de données</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Étude PARTNER 3 : essai contrôlé, randomisé, multicentrique, comparant SAPIEN 3 à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique : <ul style="list-style-type: none"> <li>- probabilités de transition des états « vivants et bien portants » à « FA », des états « vivants et bien portants » à « AVC invalidants » et des états « FA » à « AVC invalidants » fondées sur l'étude PARTNER 3 à 1 et 2 ans ;</li> <li>- probabilités de décès fondées sur l'étude PARTNER 3 à 1 et 2 ans.</li> </ul> </li> <li>- Littérature : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Après la 2<sup>e</sup> année, probabilités de transition de « vivants et bien portants » à « AVC invalidants » issues du rapport pour la Stroke Alliance for Europe (SAFE, 2017) ;</li> <li>- Après la 2<sup>e</sup> année, probabilités de transition de « FA » vers « AVC invalidants » estimées à partir de l'étude de Cotte <i>et al.</i> (2014) portant sur l'incidence de l'AVC chez les patients atteints de FA en France ;</li> <li>- RR de décès issus de Shah <i>et al.</i> (2016) selon l'état de santé considéré.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Estimation des probabilités de transition</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Proportions extraites des données de PARTNER 3 ou à partir de risque relatif (ex. données de mortalité extraites de Shah et al, 2016).</li> </ul> <p><i>Analyse de sensibilité en scénario</i> : ex. mortalité équivalente sur toute la période ou après la 2<sup>e</sup> année, effet de traitement issu des données de PARTNER 3 à 2 ans (HR=0,75) (SAPIEN 3 reste dominant)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Les sources sur lesquelles reposent les probabilités de transition au-delà de la 2<sup>e</sup> année sont multiples (ex. publications) et hétérogènes.</li> <li>- La transposabilité des caractéristiques des populations (permettant de fournir les probabilités de transition après la 2<sup>e</sup> année du modèle) à celles de la population de l'indication (i.e. SAPIEN 3) n'est pas analysée.</li> <li>- Absence de description de l'étude portant sur COREVALVE Evolut PRO/R dans l'indication étudiée.</li> <li>- En dehors de l'avis du comité scientifique, les hypothèses simplificatrices liées à leur extrapolation au-delà de 2 ans ne se sont pas fondées sur des données cliniques spécifiques à SAPIEN (cf. gestion de la dimension temporelle).</li> </ul>	<p>Réserve mineure : absence de description de l'étude portant sur COREVALVE Evolut PRO/R</p>



Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<p><b>Sources et estimation des événements intercurrents</b></p> <p><b>Sources de données</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Essai PARTNER 3 : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Évènements entre 30 jours et 1 an ;</li> <li>- re-hospitalisation : 1 an, 2 ans.</li> </ul> </li> <li>- PMSI : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Complications liées à la pose de stimulateurs cardiaques.</li> </ul> </li> <li>- Littérature : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Taux de réintervention à long terme (Bourguignon <i>et al.</i>, 2015).</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Estimation des évènements intercurrents</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Taux calculé à partir des fréquences observées dans les bras SAPIEN 3 et chirurgie de l'essai PARTNER 3 ;</li> </ul> <p>Taux de réintervention au-delà de 2 ans estimés à partir des résultats à long terme de la valve chirurgicale Carpentier-Edwards Perimount en position aortique (Bourguignon <i>et al.</i>, 2015).</p> <p><i>Analyse en scénarios :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Risque accru de réintervention pour la stratégie SAPIEN 3 à partir du suivi à 5 ans de l'essai PARTNER 2A comparant SAPIEN XT à la chirurgie (SAPIEN 3 reste dominant).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Seuls des événements indésirables graves ont été pris en compte dans la modélisation des évènements intercurrents du modèle (les réhospitalisations liées à l'intervention, la valve et l'insuffisance cardiaque ainsi que les réinterventions).</li> <li>- La distribution détaillée sur la répartition des EI selon leur grade de sévérité (à 30 jours et à 1 an) n'a pas été fournie. Les taux de réintervention à long terme des bras chirurgicaux et TAVI sont fondés sur une étude non spécifique à SAPIEN 3 : l'étude de Bourguignon et al. sur laquelle repose le taux de réintervention à long terme porte sur la valve chirurgicale Carpentier-Edwards Perimount et non sur la valve SAPIEN 3.</li> <li>- Le défaut de documentation sur les EI en fonction de leur sévérité crée une incertitude sur l'absence d'évènements sévères et importants qui n'ont pas été intégrés dans l'analyse de l'efficience.</li> </ul>	<p>Cf. réserve portant sur la modélisation et les évènements intercurrents</p>
<b>Validation</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Validation interne</b> : vérification technique par un prestataire externe et validation des hypothèses et des données par un comité scientifique.</li> <li>- <b>Comparaison à d'autres modèles</b> : comparaison des choix méthodologiques et des résultats de modèles issues d'une revue de littérature réalisée par l'industriel.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La validation du modèle repose uniquement sur la vérification technique et la comparaison du modèle aux modèles identifiés dans la littérature.</li> <li>- Aucune validation fondée sur une utilisation des données externes n'est proposée (ex. données de qualité de vie portant sur l'EQ-5D-3L utilisées dans l'évaluation de l'agence irlandaise de l'évaluation des technologies de santé, HIQA).</li> </ul>	<p>Réserve importante</p>

## Estimation de l'utilité

## Sources de données, utilités par état de santé

État de santé	Utilité	Source (AR)	Source (AS)
<b>Vivant &amp; bien portant</b>	[65-74 ans] = 0,810 >75 ans = 0,735	Szende et al, 2014 (Eq-5D-3L, population française)	Utilités EQ-5D-5L à partir de PARTNER 3
<b>Fibrillation atriale</b>	[65-74 ans] = 0,684 > 75 ans = 0,609 (Décrément=0,126)	Szende et al, 2014 Lantis et al, 2014 (décréments)	Utilités EQ-5D-5L à partir de PARTNER 3 + Lantis et al, 2014 (décréments)
<b>AVC invalidant</b>	[65-74ans] = 0,5142 > 75 ans = 0,4392 (Décrément=0,2958)		

## Hypothèses et estimations

- État « vivants et bien portants » : les utilités sont comparables à celles de la population générale pour les patients sans complication majeure (avis comité scientifique) ;
- Les autres états : l'utilité est obtenue en appliquant un décrement d'utilité liée à chaque état de santé, puisque l'utilité associée à l'état « vivants et bien portants » est supposée égale à celle de la population générale française ;

- Choix des données de qualité de vie dans l'analyse de référence pour l'état principal du modèle « vivant et bien portant » non conforme aux recommandations méthodologiques de la HAS et non approprié :
  - L'industriel disposait des données du questionnaire EQ-5D-5L et aurait pu directement les utiliser ou les transformer en EQ-5D-3L via un mapping puisqu'au moment de la soumission du dossier de l'industriel l'utilisation de l'EQ-5D-3L était recommandé par la HAS.
  - De plus, les données de qualité de vie choisies par l'industriel pour l'état « vivant et bien portant » sont issues d'une publication non spécifique au dispositif SAPIEN 3 et ne correspondant pas à des patients atteints d'une sténose aortique.
- Estimation non cohérente des utilités associées aux états « FA » et « AVC invalidants » : combinaison des utilités et des décrets d'utilité calculés à partir de classes d'âges et de populations non comparables entre elles et de matrice de pondérations différentes.
- Il y a un risque de non prise en compte d'autres désutilités liées aux événements indésirables sévères et /ou graves. Ce risque est conditionné par la définition des états du modèle qui suppose que les désutilités associées aux états FA et AVC invalidants captent les désutilités des autres événements qui peuvent se produire au cours d'un cycle du modèle.

Réserve majeure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aucune désutilité n'est attribuée aux événements indésirable (ex. hospitalisations).</li> </ul> <p><i>Analyses de sensibilité</i> : utilités de PARTNER 3 (SAPIEN 3 est dominant mais avec un différentiel de QALY diminuant de 0,24), désutilités liées aux hospitalisations</p>		

### Estimation des coûts

#### Coûts pris en compte et valorisation (€, 2019)

Poste de coûts	Coûts SAPIEN 3	Coûts chirurgie	Sources
Coût de l'intervention hospitalisation	8 682	22 854	PMSI MCO et SSR 2017-2018
bioprothèse séjour SSR	17 175	-	LPP'AM, journal officiel pour les dispositifs concernés
transfert MCO	1 378	3 999	
Coût du suivi des patients	270	529	DAMIR, CCAM, base des médicaments AM
Coût des complications (phase chronique)			
EI (hors état de santé)	5 790	3 766	Littérature : Schmidt, 2015 (AVC) ; Le Heuzey, 2004 (FA) ; Clémenty, 2019 (Pacemaker) ; Philippe, 2017 (IDM)
FA	1 813	8 077	
AVC invalidants	3 902	8 011	

- Le risque chirurgical des patients considérés sur la période 2017-2018 (données PMSI) n'est pas renseigné : il est probable que les coûts estimés ne soient donc pas représentatifs des patients à faible risque chirurgical en France.
- Le coût des aidants est seulement pris en compte pour les AVC invalidants. Cela favorise la stratégie SAPIEN 3 en raison notamment d'une incidence des AVC invalidants inférieure à celle de la stratégie chirurgicale durant les 2 premières années du modèle.
- Le choix de l'industriel de considérer que le coût du stimulateur cardiaque est intégré à celui du coût de l'hospitalisation initiale en analyse de référence pose problème. Dans l'essai PARTNER 3, le taux d'implantation de stimulateurs cardiaques au cours de l'hospitalisation initiale était de 6,6% et 4,1% respectivement pour le bras SAPIEN 3 et chirurgie. A un an, ce taux était de 7,5% versus 5,5%.
- Les coûts des EI sévères ou graves, indépendants des événements définissant les états de santé « AVC invalidant » ou « FA » ne sont pas pris en compte.

Réserves mineures portant d'une part, sur les coûts des séjours des patients non représentatifs des patients à faible risque chirurgical en France et d'autre part, sur le coût des aidants pris en compte uniquement dans le contexte des AVC invalidants et le choix de l'industriel sur l'intégration du coût du stimulateur cardiaque

Réserve importante sur l'absence de prise en compte des coûts des EI sévères ou graves,

Évaluation déposée par l'industriel				Analyse critique SEESP	Réserve
Coût des aidants (AVC invalidant)	2 100/mois	2 100/mois	Littérature : Barral, 2019		indépendants des événements définissant les états de santé « AVC invalidant » ou « FA »
Coût de décès	308	339	ATIH ENCC 2017, INSEE décès 2018		
<p>* sans pose de stimulateur cardiaque  ** avec pose de stimulateur cardiaque</p> <p><i>Analyses en scénarios :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Absence de prise en compte du coût des aidants pour les AVC invalidants (SAPIEN 3 reste dominant) ;</li> <li>– Intégration des complications en plus du coût du séjour initial ou d'un surcoût lié aux frais de transport (SAPIEN 3 reste dominant) ;</li> <li>– Intégration des taux de stimulateur cardiaque à 30 jours en plus du coût du séjour initial (SAPIEN 3 reste dominant).</li> </ul>					

#### Analyse de l'incertitude

**Analyse de sensibilité sur la variabilité de 52 paramètres** : bornes arbitraires (+/- 20%) pour 8 variables telles que les coûts de prise en charge initiale des 2 stratégies et le coût de fibrillation atriale après 2 mois.

*Analyse de sensibilités en scénario* : 33 scénarios (ex. horizon temporel, absence de bénéfice de SAPIEN 3 sur la mortalité, intégration de COREVALVE Evolut Pro/R comme comparateur, bénéfice nul de la mortalité dans le bras de SAPIEN 3 après 2 ans).

*Analyse probabiliste* : distributions statistiques associées aux paramètres indiqués dans l'analyse critique. Nombre de simulations : 1 000.

- Le choix de l'intervalle de variabilité pour la variable coût de prise en charge initiale n'est pas identique pour la chirurgie et pour SAPIEN 3.
- Le choix des bornes pour les décrets d'utilités associés aux états FA et AVC invalidants n'est pas clair et la méthode de calcul des bornes n'est pas explicitée.
- Les hypothèses et sources pour les variables « prise en charge initiale » (SAPIEN 3 et chirurgie) et « décrets d'utilité » pour FA et AVC ne sont pas identiques dans les tableaux relatifs aux paramètres utilisés dans les analyses de sensibilité déterministe et probabiliste.
- Analyses en scénario intégrant COREVALVE Evolut PRO/R fondées sur des résultats de comparaisons indirectes non robustes et non exploitables dans des analyses de sensibilité probabilistes.

Réserve importante

## 3.2. Étude d'efficacité : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude

Ces résultats doivent être lus en tenant compte des réserves formulées dans l'avis de la CEESP.

Résultats de l'analyse de référence						Analyse probabiliste associée
<b>Résultats</b>						<p>SAPIEN 3 est la stratégie dominante dans 70% des cas pour une disposition à payer de 0 €/QALY. Cette probabilité se rapproche de 100% dès que la disposition à payer atteint 40 000 €/QALY.</p>
<p>SAPIEN 3 domine le bras chirurgical sur un horizon de 15 ans et permet :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>une économie de coût de 7 737 €.</li> <li>un bénéfice de 0,33 AVG et 0,64 QALYs.</li> </ul>						
Stratégie	Coûts (€)	AVG (actualisé)	QALY (actualisé)	RDCR (€/AV) ou dominance	RDCR (€/QALY) ou dominance	
SAPIEN 3	40 855	10,17	7,49	Dominant	Dominant	
Comparateur	48 592	9,84	6,85	-	-	
Différence	7 737	0,33	0,64	-	-	

### Variation du RDCR en fonction du prix

AR (prix = 17 175 € TTC)	Coût	RDCR ou dominance
Réduction de █ % (prix Sapien 3 = █ TTC)	-9 583	Sapien 3 Dominant
Réduction de █ % (prix Sapien 3 = █ TTC)	-10 813	Sapien 3 Dominant
Réduction de █ % (prix Sapien 3 = █ TTC)	- 11 348	Sapien 3 Dominant

## Analyse de sensibilité

### Principaux paramètres affectant la variabilité du RDCR/Dominance<sup>3</sup>

Analyse de référence : la chirurgie est dominée par SAPIEN 3		Borne inférieure		Borne supérieure	
	Valeur de référence	Valeur	RDCR (€/QALY)	Valeur	RDCR (€/QALY)
Probabilité de transition issue de l'étude de PARTNER 3 (après 2 ans) de l'état « Vivant et bien portant » à l'état « AVC invalidant » pour SAPIEN 3	0,004 %	0 %	-12 933	0,060	2214

### Principales analyses de sensibilité en scénario affectant fortement la variabilité des résultats

Analyse de référence : SAPIEN 3 dominant	Horizon	Δ Cout (€)	Δ QALY	RDCR/Dominance
Horizon 1 an	1 an	- 1 277	0,05	Dominant
Horizon 2 ans	2 ans	- 1 811	0,10	Dominant
Horizon 3 ans	3 ans	- 2 285	0,14	Dominant
Utilité de PARTNER 3 à 1 an avec mortalité équivalente à 2 ans	15 ans	- 9 365	0,06	Dominant
Comparaison indirecte Evolut NMA + PSA	15 ans	- 985	0,19	Dominant
Comparaison indirecte Evolut NMA avec un prix Kit SAPIEN 3 à 15 419 € TTC + PSA	15 ans	- 2 911	0,19	Dominant
Mortalité après 2 ans avec HR=1,06 (PARTNER 2A S3i à 5 ans borne haute)	15 ans	-9 505	-0,03	SAPIEN 3 moins efficace que la chirurgie

<sup>3</sup> Le diagramme Tornado n'est pas présenté car, à part la variable « la probabilité de transition issue de l'étude de PARTNER 3 après 2 ans de l'état Vivant et bien portant à l'état AVC invalidant pour SAPIEN 3 », les autres variables sont associées à des RDCR négatifs qui n'affectent pas la dominance de la chirurgie par SAPIEN 3.

### 3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve												
<b>Objectif</b>														
Estimer les conséquences financières annuelles pour l'Assurance maladie obligatoire liées à l'introduction de la bioprothèse aortique SAPIEN 3 dans le panier de soins remboursable des patients à faible risque chirurgical traités pour leur sténose aortique sévère et symptomatique	Choix conforme aux recommandations méthodologiques de la HAS.	Pas de réserve												
<b>Choix structurant</b>														
<b>Perspective</b> : Assurance maladie obligatoire	Choix conforme aux recommandations méthodologiques de la HAS.	Pas de réserve												
<b>Horizon temporel</b> : 5 ans (2021-2025)	Choix conforme aux recommandations méthodologiques de la HAS.	Pas de réserve												
<b>Scénarios comparés</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Analyse de référence AVEC SAPIEN 3</li> <li>- Analyse de référence SANS SAPIEN 3</li> </ul> <i>Analyse en scénario :</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>- arrivée de COREVALVE Evolut PRO/R contemporaine à celle de SAPIEN 3 sur le marché dans l'indication ;</li> <li>- arrivée de COREVALVE Evolut PRO/R sur le marché avec des parts de marché égales à celles de SAPIEN 3.</li> </ul>	L'analyse de référence ne prend pas en compte le dispositif COREVALVE Evolut R/PRO alors que : <ul style="list-style-type: none"> <li>- l'industriel admet que ce dispositif est susceptible d'arriver sur le marché français au cours de l'horizon temporel de l'AIB ;</li> <li>- des résultats cliniques portant sur COREVALVE Evolut PRO/R chez les patients à faible risque chirurgical ont été publiés en mars 2019 ;</li> <li>- ce dispositif fait l'objet d'une demande d'inscription dans le traitement de la sténose aortique sévère symptomatique en France chez les patients à faible risque chirurgical.</li> </ul>	Réserve importante												
<b>Actualisation</b> : pas d'actualisation	Choix conforme aux recommandations méthodologiques de la HAS.	Pas de réserve												
<b>Populations</b>														
<b>Population d'analyse</b> : patients à faible risque chirurgical traités pour leur sténose aortique sévère et symptomatique	Choix conforme aux recommandations méthodologiques de la HAS.													
<b>Population cible</b> <table border="1" data-bbox="165 1289 1057 1394"> <thead> <tr> <th></th> <th>2021</th> <th>2022</th> <th>2023</th> <th>2024</th> <th>2025</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Population cible</b></td> <td>6 766</td> <td>7 003</td> <td>7 274</td> <td>7 554</td> <td>7 827</td> </tr> </tbody> </table>		2021	2022	2023	2024	2025	<b>Population cible</b>	6 766	7 003	7 274	7 554	7 827	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Population cible de 38% inférieure à celle définie par la CNE-DiMTS (6 766 versus 17 780 patients).</li> <li>- Absence de données épidémiologiques permettant d'évaluer la population de patients susceptibles de bénéficier de gestes combinés.</li> </ul>	Réserve mineure : population cible inférieure à celle de la population estimée par la CNEDiMTS et justifications de la
	2021	2022	2023	2024	2025									
<b>Population cible</b>	6 766	7 003	7 274	7 554	7 827									

*Analyse de sensibilité* : estimation réalisée par la CNEDiMITS dans l'avis SAPIEN 3, soit 17 780 patients en 2021. Dans ce cas, l'économie de 67 M€ générée par SAPIEN 3 sur la période 2021-2025 serait de 176 M€ sur cette même période.

sous-estimation non documentées par des données épidémiologiques

### Modèle d'impact budgétaire

**Modèle** de cohortes dynamiques de Markov

**Paramètres cliniques** : taux de mortalité toutes causes à 2 ans (essai clinique PARTNER 3), survenue des complications liées aux effets indésirables de court et long terme

- Justification du choix d'un modèle de cohortes dynamique fondé sur une trace de Markov non convaincante.
- Passage de la population cible à la population rejointe non clairement explicité.

Réserve importante

### Scénarios comparés et parts de marché

**Sources** :

Les parts de marché respectives de la chirurgie et de SAPIEN 3 sont issues des estimations du département marketing des laboratoires Edwards Lifesciences.

**Estimation** : une pénétration progressive de SAPIEN 3 a été modélisée (de ■■■ à ■■■ sur la période 2021-2025).

La valve COREVALVE n'est pas prise en compte dans l'analyse de référence.

**Parts de marché**

	2021	2022	2023	2024	2025
<b>SAPIEN 3</b>	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
<b>Chirurgie</b>	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■

*Analyses en scénarios* :

- entrée sur le marché du dispositif concurrent COREVALVE Evolut PRO/R ;
- progression de la substitution plus modérée pour SAPIEN 3 : de ■■■ en 2021 à ■■■ en 2025 (au lieu respectivement de ■■■ et ■■■) ;
- calcul de la population cible basé sur les estimations de la HAS ;
- arrivée de COREVALVE Evolut PRO/R sur le marché avec des parts de marché supérieures à celles de SAPIEN 3.

Ces analyses ne remettent pas en question les économies de dépenses induites par l'introduction de SAPIEN 3.

- Les TAVI concurrents (exemple, le dispositif COREVALVE Evolut PRO/R) auraient dû être intégrés à l'analyse de référence et la répartition des parts de marché se faire entre les différentes stratégies, par exemple : SAPIEN 3, COREVALVE Evolut PRO/R et la chirurgie.
- La pénétration du marché proposée pour SAPIEN 3 (de ■■■ à ■■■) ne repose sur aucun rationnel explicite.

Réserve mineure : la pénétration du marché proposée pour SAPIEN 3 (de ■■■ à ■■■) repose sur une hypothèse

### Estimation des coûts



### Coûts pris en compte (identiques à ceux de l'analyse d'efficience)

#### Prise en charge initiale

- Coût de l'hospitalisation initiale (MCO) ;
- Coût du dispositif (uniquement pour les TAVI et les stimulateurs cardiaques qui en sont en liste en sus).

#### Coût des séjours subséquents le cas échéant (MCO et SSR)

#### Coûts liés aux états de santé :

- Vivant et bien portant ;
- Fibrillation atriale ;
- AVC invalidants ;
- Décès.

#### Événements intercurrents :

- Réhospitalisation ;
- Réintervention ;
- Coûts de suivi du stimulateur cardiaque ;
- Coûts de suivi de l'infarctus du myocarde (pour la 1<sup>e</sup> année uniquement).

Le coût des aidants n'est pas pris en compte dans la perspective de l'AMO.

Le coût des dispositifs médicaux et les coûts de long terme des complications n'ont pas été modifiés du fait du passage à une perspective AMO et non collective.

### Coûts annuels moyens par patients et par poste

	SAPIEN 3™	Chirurgie
Hospitalisation initiale		
sans pose de stimulateur cardiaque	7 460,07	19 823,94
avec pose de stimulateur cardiaque	12 208,88	26 735,46
Transferts MCO pour surveillance	2 224,17	2 244,11
Transferts SSR pour réhabilitation	8 013,43	11 942,15
Complications (phase aiguë)		

- Les postes de coûts inclus sont comparables à ceux de l'analyse d'efficience.
- Les coûts des complications de long terme sont issus de la littérature et ne reposent pas sur la perspective d'assurance maladie.

Réserve importante : limites des coûts de l'analyse de l'efficience

FA	2 022,26	2 022,26
AVC invalidant	6 569,07	6 569,07
IDM	4 299,46	4 299,46
Insuffisance rénale aiguë	3 113,65	3 113,65
Accident ischémique transitoire	2 357,62	2 357,62
Implantation de stimulateur cardiaque permanent	9 910,55	9 910,55
Réhospitalisation liée à la valve / procédure / insuffisance cardiaque	2 302,07	2 302,07
Suivi		
année 1	252,64	273,06
années 2 et suivantes	123,47	123,47
Coût de décès	387,16	387,16

### Analyse de l'incertitude

#### *Analyses de sensibilité déterministes*

Analyse de sensibilités sur les paramètres : coût de la prise en charge (SAPIEN 3 et chirurgie), coût des complications, coût des transferts SSR et MCO, coût de décès, etc.

Variabilité des paramètres : +/- 20%.

*Analyses en scénario* : entrée contemporaine sur le marché du dispositif concurrent COREVALVE Evolut PRO/R, parts de marché égales ou supérieures à celles de SAPIEN 3, calcul de la population cible basé sur les estimations de la HAS, sur différents prix de la valve SAPIEN 3.

- Le choix des bornes inférieures et supérieures est arbitraire. Les analyses de sensibilité déterministes sur les paramètres menées ont donc une portée limitée et l'incertitude est inconnue / non quantifiable.
- Les résultats de l'impact budgétaire de l'analyse en scénario intégrant COREVALVE Evolut PRO/R ne peuvent pas être comparés à ceux de l'analyse de référence (i.e. les deux analyses sont fondées sur des traces de Markov différentes).

Réserve importante : scénarios intégrant COREVALVE Evolut PRO/R non exploitables

### 3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude

Ces résultats doivent être lus en tenant compte des réserves formulées dans l'avis de la CEESP.

Résultats de l'analyse d'impact budgétaire							Analyse de l'incertitude							
<b>Population rejointe</b>							<b>Analyses sur la variabilité des paramètres</b>							
	2021	2022	2023	2024	2025		Les principaux paramètres qui influencent l'impact budgétaire sont :							
Population cible	6 766	7 003	7 274	7 554	7 827		<ul style="list-style-type: none"> <li>les probabilités de transition extraites du modèle de l'efficience ;</li> <li>les coûts des séjours (prise en charge incluant les transferts MCO et SSR).</li> </ul>							
Population rejointe														
<b>Impact budgétaire</b>							<b>Tornado – Paramètres les plus influents sur l'impact budgétaire</b>							
<b>Coûts avec SAPIEN 3</b>														
	2021	2022	2023	2024	2025	Cumul 5 ans								
SAPIEN 3	35590716	72686327	106337827	150635683	198577190	563827743								
Chirurgie	176020556	150050561	128630577	95715938	58383153	608800786								
<b>Coûts sans SAPIEN 3</b>														
SAPIEN 3	0	0	0	0	0	0								
Chirurgie	215323645	230728339	247301407	264521036	281847630	1239722057								
<b>Impact budgétaire</b>														
	-3712374	-7991450	-12333003	-18169415	-24887287	-67093528								
							<b>Analyses en scénario</b>							
							<table border="1"> <thead> <tr> <th>Scénarios proposés</th> <th>Impact budgétaire cumulé à 5 ans</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Analyse de référence</td> <td>Économie de 67,1 M€</td> </tr> <tr> <td>Analyse de référence NMA</td> <td>Économie de 84,3 M€</td> </tr> </tbody> </table>		Scénarios proposés	Impact budgétaire cumulé à 5 ans	Analyse de référence	Économie de 67,1 M€	Analyse de référence NMA	Économie de 84,3 M€
Scénarios proposés	Impact budgétaire cumulé à 5 ans													
Analyse de référence	Économie de 67,1 M€													
Analyse de référence NMA	Économie de 84,3 M€													

<b>Introduction de Core-Valve/Evolut comme second comparateur : S1 AIB</b>	Économie de 78,3 M€ (Comparaison indirecte NMA)
<b>Parts de marché</b>	Parts de marché
> [REDACTED] TAVI (SAPIEN 3 uniquement) : S2 AIB	> Économie de 46 M€
> [REDACTED] TAVI (%CRV supérieur) : S4 AIB	> Économie de 76,2 M€
> [REDACTED] TAVI (% égaux CRV et SAPIEN3) : S5 AIB	> Économie de 77,1 M€ (Comparaison indirecte NMA)
<b>Prix de SAPIEN 3 - S6-S8 AIB</b>	Économie de 100,3 M€ au prix [REDACTED] Économie de 122,5 M€ au prix [REDACTED] Économie de 132,1 M€ au prix [REDACTED]
<b>Population cible estimée par la HAS : S3 AIB</b>	Économie de 176,3 M€

## 4. Complément C. Analyse critique et résultats de l'étude d'efficience

### 4.1. Présentation et analyse critique de la méthodologie

#### 4.1.1. Objectif de l'étude d'efficience

L'objectif de l'évaluation économique proposée est d'évaluer l'efficience de SAPIEN 3 dans le traitement de la sténose aortique sévère symptomatique en France chez les patients à faible risque chirurgical.

#### Analyse HAS

L'objectif de l'évaluation économique est cohérent avec la demande de remboursement dans l'indication du traitement de la sténose aortique sévère symptomatique en France chez les patients à faible risque chirurgical.

#### 4.1.2. Choix structurant

Tableau 5. Choix structurant de l'analyse de référence

Choix structurant	Analyse principale	Analyses de sensibilité
Type d'analyse	Analyse coût-utilité (QALY) Analyse coût par année de vie gagnée (AVG)	-
Perspective	Collective	-
Horizon temporel	15 ans	1 an, 2 ans, 3 ans, 5 ans, 10 ans, 20 ans, 50 ans
Actualisation	2,5%	5,5%
Population d'analyse	Patients à faible risque chirurgical traités pour sténose aortique sévère et symptomatique	
Comparateurs	Inclus : <ul style="list-style-type: none"><li>- SAPIEN 3</li><li>- Chirurgie de remplacement valvulaire aortique.</li></ul> <p>En l'absence de données cliniques comparatives sur les dispositifs médicaux concurrents de SAPIEN 3 au moment du dépôt du dossier (ex. COREVALVE Evolut Pro/R), le comparateur cliniquement pertinent est la chirurgie de remplacement valvulaire aortique</p>	Intégration de COREVALVE Evolut R/PRO (comparaison naïve et comparaison indirecte à l'aide d'une méta-analyse bayésienne en réseau)

## Analyse HAS

### Type d'analyse

Le choix d'une analyse principale de type coût-utilité complétée par une analyse de type coût-efficacité considérant l'année de vie gagnée comme critère de résultat est conforme aux recommandations méthodologiques de la HAS.

### Perspective

Les recommandations méthodologiques de la HAS définissent la perspective collective comme suffisamment large pour tenir compte de l'ensemble des parties prenantes concernées par les interventions, que ce soit en termes d'effets de santé ou de financement.

La perspective collective adoptée est acceptable même en l'absence de prise en compte des coûts supportés par les patients (coûts de transport, notamment) et de l'intégration du coût des aidants uniquement dans le contexte des AVC invalidants. Les analyses en scénario menées sur ces paramètres ont en effet montré que ces choix n'avaient pas d'impact sur les résultats de l'évaluation.

### Horizon temporel et actualisation

Un horizon temporel de 15 ans paraît pertinent au regard de :

- l'histoire naturelle de la pathologie et de l'âge des patients concernés par la pose de la bio-prothèse ;
- de l'incertitude au-delà de 2 ans sur la survie des patients (données spécifiques au dispositif disponibles à 1 et 2 ans dans l'essai PARTNER 3) ;
- de l'incertitude entourant la durabilité du dispositif et ses conséquences en termes de réintervention potentielle et de symptomatologie / dégradation de la qualité de vie des patients.

Le taux d'actualisation retenu est de 2,5%. Il est conforme aux recommandations du guide méthodologique de la HAS de 2020.

### Population d'analyse

La population d'analyse est conforme aux recommandations méthodologiques de la HAS.

Aucune analyse en sous-population n'a été proposée.

### Compareurs

Le seul comparateur jugé pertinent au moment de l'expertise de ce dossier est la chirurgie de remplacement valvulaire aortique.

L'absence de prise compte du dispositif COREVALVE Evolut PRO/R dans l'analyse de référence est justifiée au regard de l'absence de données comparatives entre ce dispositif et SAPIEN 3 au moment du dépôt du dossier par l'industriel. Ce choix est donc acceptable.

Le dispositif COREVALVE Evolut PRO/R a été pris en compte dans deux analyses en scénario : une comparaison naïve et une comparaison indirecte à l'aide d'une méta analyse bayésienne en réseau.

### 4.1.3. Modélisation

#### 4.1.3.1. Population simulée

##### Description de la population simulée

La population simulée correspond aux caractéristiques des patients inclus dans l'essai PARTNER 3 (cf. 4.1.3.4 Données cliniques et estimation des probabilités de transition), à savoir les patients souffrant de sténose aortique sévère symptomatique à faible risque chirurgical (score STS-PROM < 4%). L'ensemble des caractéristiques est synthétisé dans le **tableau 6**. Les principales caractéristiques étaient :

- patients à faible risque chirurgical : scores STS ou logistic EuroSCORE II inférieurs à 4% ;
- âge moyen des individus inclus dans l'essai de 73 ans ;
- proportion d'hommes de 69%.

##### Analyse de la représentativité de la population simulée

Aucun patient français n'a été inclus dans l'étude. La représentativité de la population simulée par rapport aux patients français est analysée à partir des avis des experts sollicités et des comparaisons à des données issues du PMSI et de publications.

Les experts sollicités affirment que :

- la population de l'essai pivot PARTNER 3 est transposable aux patients français atteints de sténose aortique sévère avec un niveau de risque chirurgical faible, à l'exception de 3 caractéristiques (les taux de maladies coronaires, du diabète, et l'IMC) dont les moyennes semblent être plus élevées que celles observées dans les données de France TAVI ou du registre chirurgical EPICARD ;
- les critères d'exclusion dans l'essai PARTNER 3 (ex. patients porteurs d'une bicuspidie aortique) ne sont pas de nature à avantager SAPIEN 3 par rapport à la chirurgie.

Deux sources de données ont été comparées avec certaines caractéristiques de la population de l'essai PARTNER 3 pour justifier la transposabilité de la population simulée au contexte de prise en charge français :

- les patients avec remplacement valvulaire aortique isolé issus du PMSI : l'âge des patients était assez comparable à celui de la population de PARTNER 3 (PMSI : âge moyen égal à 69,3±10 *versus* PARTNER 3 : âge moyen égal à 73 ans) ;
- le registre monocentrique exhaustif des patients avec remplacement aortique isolé dans 65% des cas, issu de la publication de Bourguignon *et al.* (2015) : les caractéristiques en termes d'âge et de statut fonctionnel symptomatique NYHA III/IV de ce registre étaient comparables à celles de l'essai PARTNER 3.

**Tableau 6. Caractéristiques de la population PARTNER 3 à l'inclusion - Source : rapport technique de l'industriel – Décembre 2020**

Caractéristiques à l'inclusion	TAVI (n=496)	Chirurgie (n=454)
Age (médiane)	73,3 ± 5,8	73,6 ± 6,1
Hommes _ nb. (%)	335 (67,5)	323 (71,1)
IMC _kg/m <sup>2</sup>	30,7 ± 5,5	30,3 ± 5,1
Score STS	1,9 ± 0,7	1,9 ± 0,6
Logistic EuroSCORE II	1,5 ± 1,2	1,5 ± 0,9
Classe NYHA III ou IV _ nb. (%)	155 (31,2)	108 (23,8)
Créatinine > 2mg/dl _ nb. (%)	1 (0,2)	1 (0,2)
Surface aortique _ cm <sup>2</sup>	0,8 ± 0,2	0,8 ± 0,2
Gradient aortique moyen _ mmHg	49,4 ± 12,8	48,3 ± 11,8
Fraction d'éjection ventriculaire gauche _ %	65,7 ± 9,0	66,2 ± 8,6
Périmètre annulaire systolique sur scanner _ mm	78,1 ± 6,9	78,6 ± 7,2
Surface annulaire systolique sur scanner _ mm <sup>2</sup>	473,5 ± 83,3	479,6 ± 87,6
Infraction myocardique antérieure _ %	5,7	5,8
AVC antérieur _ %	3,4	5,1
Maladie carotidienne _ %	12,7	11,3
Maladie vasculaire périphérique _ %	6,9	7,3
BPCO _ %	5,1	6,2
Diabète _ %	31,2	30,2
Fibrillation atriale _ %	15,7	18,8
Stimulateur cardiaque permanent _ %	2,4	2,9
Bloc de branche gauche _ %	3	3,3
Bloc de branche droit _ %	10,3	13,7
Hypertension artérielle pulmonaire _ %	4,6	5,3
Régurgitation modérée ou grave _ %		
Aortique	3,9	2,5
Mitrale	1,3	3,2
Tricuspide	1,7	2,3



## Analyse HAS

Les comparaisons statistiques à l'inclusion de l'essai pivot PARTNER 3 n'ont pas été fournies ni interprétées. Des différences en termes de classe NYHA III ou IV, d'AVC antérieur, de FA et de régurgitation mitrale modérée ou sévère ont été notées entre les deux bras de l'essai.

La transposabilité de la population simulée à la population française prise en charge dans l'indication étudiée est discutable. Au-delà du fait qu'aucun patient français n'a été inclus dans l'essai PARTNER 3, l'impact des caractéristiques susceptibles de différer entre ces deux populations sur les résultats du modèle n'a pas été exploré, ni même discuté. Selon les données de France TAVI ou le registre chirurgical EPICARD, ces caractéristiques concernent notamment l'âge, l'IMC et la présence de comorbidités (ex. diabète). Il est regrettable que l'industriel ne fournisse pas une synthèse contenant des précisions complémentaires sur ces caractéristiques (ex. moyennes, écart-type...) à partir de ces sources de données en vie réelle. Ceci aurait permis, *a minima*, de comparer ces variables à celles de PARTNER 3.

Certaines caractéristiques de la population de l'essai PARTNER 3 ont été comparées à celles d'une population française « *proxy* » (patients français opérés pour actes aortiques isolés). Cependant, les comparaisons de l'industriel ce sont limitées à l'âge et au statut fonctionnel symptomatique NYHA III/IV dans la publication de Bourguignon *et al.* et à l'âge moyen dans le PMSI. Par ailleurs, les tests statistiques n'ont pas été fournis. Des caractéristiques des patients de l'essai PARTNER 3 telles que le risque cardiovasculaire et la présence de comorbidités auraient pu être comparées à celles de la publication de Bourguignon *et al.* Le cas échéant, l'impact de leur absence sur les résultats de l'évaluation aurait pu être discuté.

### 4.1.3.2. Structure du modèle

#### Type de modèle et états modélisés

Une revue de littérature intégrant les modélisations économiques portant sur les bioprothèses valvulaires aortiques implantées par voie transcathéter (TAVI : *transcatheter aortic valve replacement*) a été réalisée par l'industriel. Le modèle de l'évaluation économique a été développé à l'aide de Microsoft Excel 2010®. Sa structure comprend un arbre de décision et un modèle de Markov.

#### L'arbre de décision.

L'arbre de décision permet de modéliser les effets de l'intervention à 30 jours (cf. **Figure 1**). Quatre nœuds ont été définis selon la survenue des événements indésirables (EI) : aucun effet indésirable, effets indésirables à court terme, fibrillation atriale (FA) et AVC invalidants.

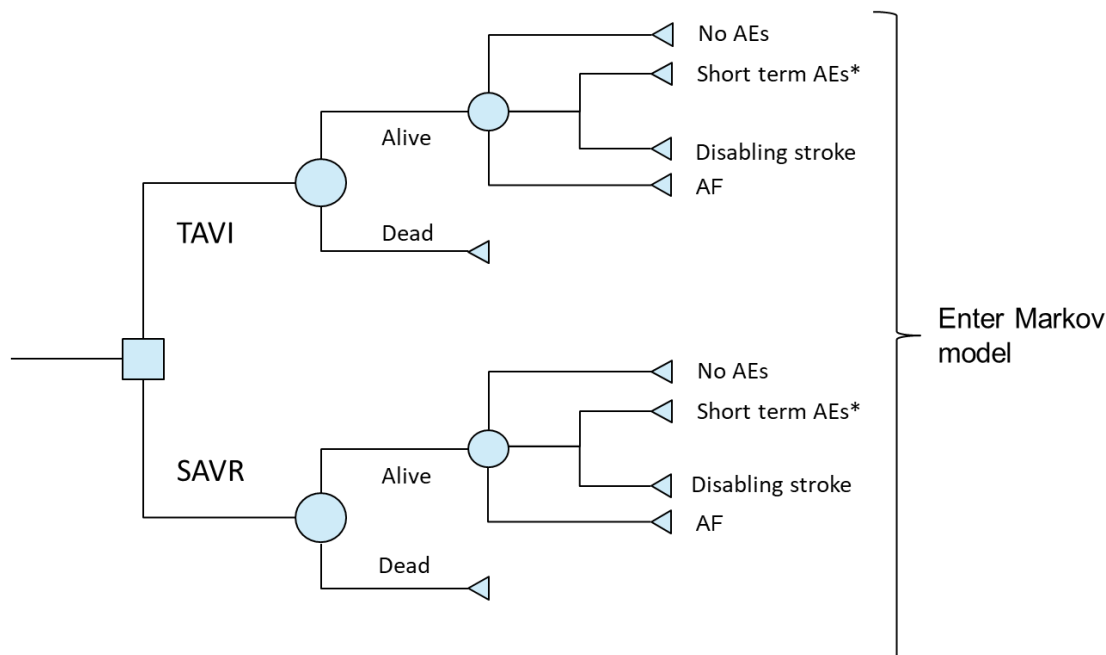
Les patients qui n'ont pas présenté d'effets indésirables après 30 jours se retrouvent dans le nœud "aucun effet indésirable". La survenue d'un AVC invalidant et d'une FA durant les 30 premiers jours ont été séparément définis dans l'arbre décisionnel afin de modéliser leur effet sur les résultats du modèle à long terme. Le nœud « EI à court terme » comprend, selon les experts sollicités, les complications qui ont été traitées dans les 30 premiers jours suivant l'intervention et dont les fréquences n'ont pas (ou ont peu) progressé entre 1 mois et un an.

## Le modèle de Markov

Le modèle de Markov permet de modéliser les effets cliniques à moyen et à long termes (cf. **Figure 2**). Quatre états ont été définis : vivants et bien portants, fibrillation atriale (FA), AVC invalidants et décès.

- « Vivants et bien portants » : regroupe les patients n'ayant aucun effet indésirable ou seulement des effets indésirables à court terme. Ces patients peuvent passer aux états « AVC invalidants », « FA » ou « décès » à n'importe quel moment au cours de l'horizon temporel du modèle.
- « Fibrillation atriale (FA) » : regroupe les patients présentant une fibrillation atriale au cours ou après les 30 premiers jours suivant l'intervention. Ces patients peuvent passer aux états « AVC invalidants » ou « décès » à n'importe quel moment au cours de l'horizon temporel du modèle.
- « AVC invalidants » : regroupe les patients présentant un AVC invalidant au cours des 30 premiers jours ou pendant le reste de l'horizon temporel du modèle. Ces patients peuvent passer à l'état « décès » à tout cycle au cours de l'horizon temporel du modèle.
- « Décès » : est l'état absorbant du modèle. Les patients atteints de FA et d'AVC invalidant présentent un risque accru de décéder. Le risque de décès dans les 30 jours suivant l'intervention est estimé à partir des données de l'essai PARTNER 3.

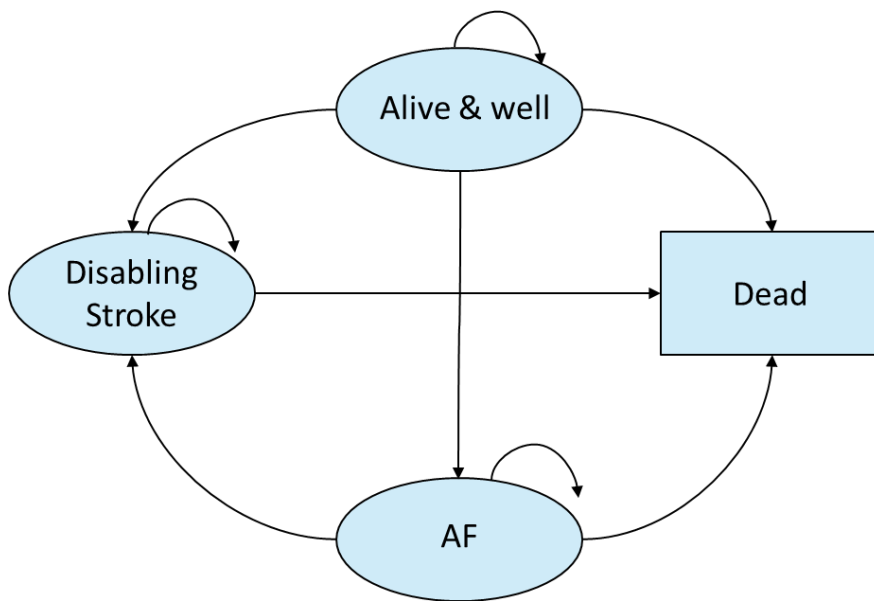
**Figure 1. Évènements cliniques de court terme (de l'intervention à 30 jours) - Source : rapport technique de l'industriel - Décembre 2020**



TAVI : transcatheter aortic valve replacement

SAVR : surgical aortic valve replacement

Figure 2. États de santé de long terme (modèle de Markov) - Source : rapport technique de l'industriel - Décembre 2020



### Événements intercurrents du modèle

Les événements intercurrents représentent les EI qui ne sont ni permanents, ni inclus dans les états de santé à long terme (cf. **Figure 3**).

- Événements indésirables (EI) : ils comprennent ceux qui sont survenus entre 30 jours et 1 an dans l'essai PARTNER 3 :
  - les accidents ischémiques transitoire (AIT) ;
  - les infarctus du myocarde (IM) ;
  - les hémorragies (sévères ou engageant le pronostic vital).

Dans le modèle, le risque de survenue de ces événements est appliqué à tous les patients vivants quel que soit leur état de santé et un coût unique leur est associé.

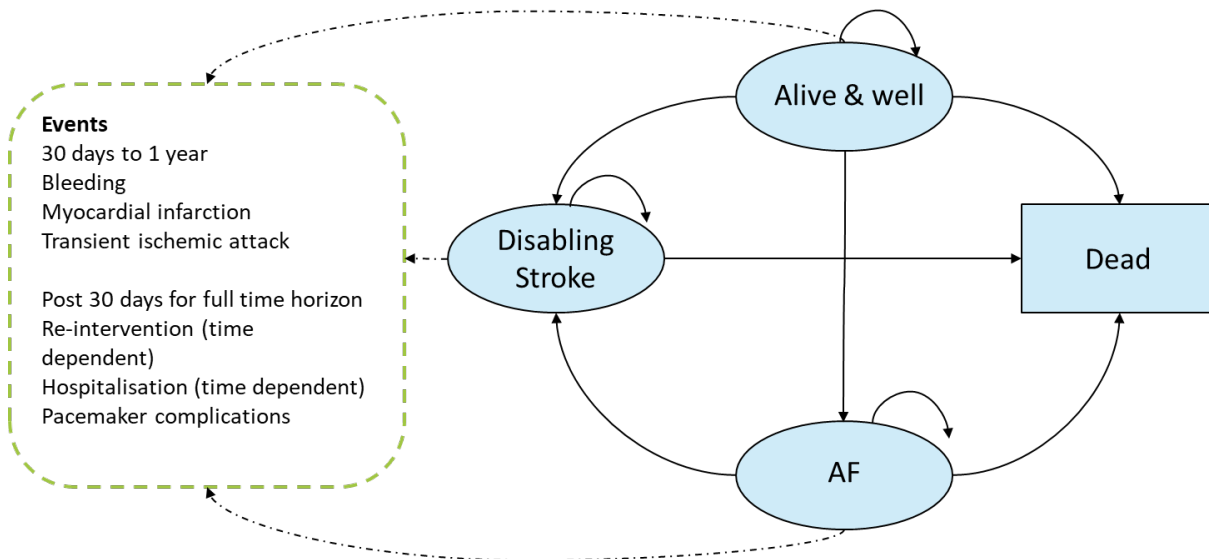
D'autres événements ont été comptabilisés pour le reste de l'horizon de vie (au-delà de 30 jours) :

- les complications liées au stimulateur cardiaque ;
- les réhospitalisations liées à l'intervention ;
- les réinterventions liées à l'intervention. La survenue d'une réintervention est associée à un risque accru de décès ainsi qu'un coût supplémentaire d'EI de court terme. Le modèle est fondé sur l'hypothèse des experts selon laquelle toute réintervention sera effectuée avec un TAVI, quelle que soit l'intervention initiale (TAVI ou chirurgie).

Les probabilités de survenue de ces trois derniers types de complications ont été appliquées à tous les patients vivants à chaque cycle, quel que soit leur état de santé au-delà de la période de 30 jours.

Concernant les complications de long terme liées à la pose d'un stimulateur cardiaque, l'industriel précise que l'essai PARTNER 3 rapporte une différence non significative entre les deux stratégies comparées en termes d'implantation de stimulateur cardiaque (6,6 % pour SAPIEN 3 et 4,1 % pour la chirurgie à 30 jours ; différence=1,65 avec IC 95% [0,92 ; 2,95]). Les hypothèses associées aux coûts des stimulateurs sont décrites dans la section 4.1.5.

Figure 3. Événements intercurrents des états de santé de long terme - Source : rapport technique de l'industriel - Décembre 2020



#### – Durabilité du dispositif

Les experts du Comité scientifique s'accordent à affirmer qu'il n'existe pas de preuve de dégénérescence précoce des TAVI par rapport aux bioprothèses chirurgicales à long terme en se fondant sur les publications de Costa *et al.* (2019) et Bourguignon *et al.* (2015). Par exemple, Costa *et al.* (2019) affirment que « la performance de la valve TAVI à long terme après implantation est excellente, sans augmentation du gradient ou de la régurgitation à un suivi médian de 5,8 ans, jusqu'à un maximum de 10 ans ».

L'industriel cite la publication de Pibarot *et al.* (2020) fondée sur l'essai PARTNER 2A portant sur les patients à risque intermédiaire pour indiquer que la durabilité de SAPIEN 3 et des valves chirurgicales sont similaires. En se fondant sur deux critères de performance des nouvelles définitions VARC-3, les comparaisons suivantes sont données :

- SVD « détérioration structurelle de la valve » : 3,9% contre 3,5% à 5 ans pour SAPIEN 3 et chirurgie respectivement ;
- SVD-related BVF « Dysfonction de la bioprothèse liée à sa détérioration » : 1,1% contre 0,8% à 5 ans pour SAPIEN 3 et chirurgie respectivement.

## Analyse HAS

### Type et structure du modèle

Le type de modèle choisi par l'industriel est acceptable au regard de la littérature économique portant sur la modélisation de la pathologie étudiée et des données cliniques disponibles.

### États de santé

#### Arbre de décision

Les états de santé sont définis selon la survenue ou l'observation d'événements indésirables graves juste après l'intervention. En effet, les états de santé sont définis en fonction de la fibrillation atriale, des AVC invalidants et des autres événements dits événements de court terme (ex. pose d'un nouveau stimulateur cardiaque permanent, hospitalisation, accident vasculaire cérébral (AVC) non invalidant, accident ischémique transitoire (AIT), infarctus du myocarde (IM), hémorragies et

insuffisance rénale aiguë (IRA)). Cette façon de définir les états de santé ne traduit pas la manière dont les principaux aspects de l'histoire naturelle de la pathologie ont été pris en compte dans la modélisation<sup>4</sup>. Elle reste sujette aux appréciations des experts participants à la validation « *face validity* » du modèle puisque l'industriel montre que cette approche de définition des états de santé est peu comparable à celles d'autres modèles économiques identifiés dans sa revue de littérature.

Le choix de distinguer les AVC invalidants des autres types d'AVC (AIT et AVC non invalidants) repose, selon l'industriel, sur les très faibles proportions d'AVC invalidants et d'AIT dans l'essai PARTNER 3 et de leur comparabilité entre les 2 stratégies. Cette explication est acceptable au regard des résultats des analyses de sensibilité en scénario qui montrent que la prise en compte de l'état « tous AVC » n'affecte pas la dominance de la chirurgie par SAPIEN 3.

Seules les complications liées à la valve, à la procédure ou à l'insuffisance cardiaque et donnant lieu à une réhospitalisation à très court terme ont été explicitées dans la modélisation. Les autres complications n'ont pas été intégrées en analyse de référence. L'industriel propose une analyse de sensibilité en scénario considérant que toutes les complications ont été produites après le séjour initial et ont nécessité une réhospitalisation et montrant que SAPIEN reste toujours dominant. Cependant, la portée de ce scénario est limitée car tous les motifs de réhospitalisations ne sont pas renseignés dans l'essai PARTNER 3. Ainsi, les conséquences de l'absence de prise en compte des complications (autres que celles liées à la valve ou l'insuffisance cardiaque) sur les résultats du modèle restent inconnus.

#### Modèle de Markov

- La plausibilité de l'hypothèse selon laquelle l'état « Vivants et bien portants » regroupe des patients ne présentant aucun EI entre 30 jours et 1 an pose problème. L'industriel, propose un tableau brut extrait d'une publication (rapport technique, **tableau 16**, page 76) sans identifier quels sont les EI d'analyse. Au-delà des seuls événements indésirables pris en compte dans la modélisation, l'absence d'information selon une typologie exhaustive des EI classés par degré de sévérité ne permet pas de tester l'hypothèse forte selon laquelle l'état « Vivants et bien portants » regroupe des patients ne présentant aucun EI entre 30 jours et 1 an.
- L'infarctus du myocarde (IM) et l'insuffisance rénale aiguë (IRA) n'ont pas été pris en compte dans la définition des états de santé du modèle en dépit de potentielles conséquences à long terme sur le patient. L'argument selon lequel leurs taux observés dans l'essai PARTNER 3 étaient très faibles à 30 jours et sont restés stables entre 30 jours et 1 an n'est pas convaincant (IM : moins de 2 % à 30 jours ; insuffisance rénale : moins de 1 % à 30 jours et à un an). En l'absence de données (*a minima* à 2 ans), l'impact de leur intégration à moyen et long terme en tant qu'événement intercurrent (ou en tant qu'élément d'un état de santé) demeure inconnu. L'absence d'une discussion relative à cet impact à moyen et à long terme sur les résultats du modèle est regrettable.

#### Événements intercurrents du modèle

- La prise en compte des événements intercurrents reposant exclusivement sur des événements indésirables graves (EIG) est discutable compte tenu de la faible incidence des EIG et de l'exclusion des EI sévères (qui ne représentent pas forcément des EIG). Des détails sont donnés dans l'analyse critique du paragraphe « estimation des événements intercurrents ».

<sup>4</sup> Cette remarque s'applique aussi au modèle de Markov.

### La durabilité du dispositif

La description de la durabilité du dispositif par l'industriel est assez claire. Les publications retenues sur les TAVI mentionnent l'absence de preuves de dégénérescence précoce des TAVI par rapport aux bioprothèses chirurgicales à long terme. Toutefois, en l'absence de données de long terme sur l'utilisation de SAPIEN 3 (et les TAVI), la durabilité de SAPIEN 3 après 5 ans pourrait ne pas être estimée avec précision.

#### 4.1.3.3. Prise en compte de la dimension temporelle

##### Durée de simulation

La durée de simulation est fixée à 15 ans dans l'analyse de référence.

Cette durée a été retenue au regard des arguments utilisés dans la justification du choix de l'horizon temporel par la HAS.

En analyse de sensibilité, des durées de simulation alternatives (1 an, 2 ans, 3 ans, 5 ans, 10 ans, 20 ans et 50 ans) sont explorées.

##### Durée des cycles du modèle

La durée d'un cycle dans le modèle est fixée à 1 mois. Une correction de demi-cycle est appliquée, considérant que les transitions des patients ont lieu à mi-chemin du cycle.

##### Extrapolation des données disponibles

- La mortalité est issue des données de PARTNER 3 à 1 an et 2 ans. Pour l'état « Vivant et bien portant », la mortalité est équivalente à celle de la population française. Au-delà de 2 ans, la modélisation repose sur des taux de mortalités différenciés en fonction des états de santé. Pour les états « FA » et « AVC invalidants », la mortalité de la population générale française est ajustée par un risque relatif (RR) de mortalité provenant de la littérature :
  - pour l'état « FA » : RR = 1,46 (Odutayo *et al.* 2016) ;
  - pour l'état « AVC invalidants » : RR = 2,3 (Shah *et al.*, 2016).
- Les probabilités de transition de l'état « Vivant et bien portant » vers « Fibrillation atriale » sont identiques à celles de 1 et 2 ans en analyse de référence et restent constantes sur l'horizon temporel à partir de la 2e année du modèle, indépendamment de l'âge du patient et/ou du nombre d'années passées dans le modèle. Ce type d'extrapolation a été également appliqué aux probabilités de transition de l'état « Vivant et bien portant » à l'état « AVC invalidant » et de l'état « Fibrillation atriale » à l'état « AVC invalidant » mais en utilisant des données ne provenant pas de l'essai PARTNER 3 (SAFE, 2017 ; Cotte *et al.*, 2014).
- Les taux de réhospitalisations et de réinterventions restent constants au-delà de 2 années du modèle. Pour les deux premières années, les taux observés de re-hospitalisations sont issus de l'essai PARTNER 3 pour les deux stratégies.

## Analyse HAS

### La durée de simulation

Une durée de simulation de 15 ans est acceptable au regard de :

- l'âge des patients (l'âge moyen des patients inclus dans l'essai PARTNER 3 était de 73 ans) ;
- l'impact des caractéristiques des patients en termes de comorbidités sur leur espérance de vie (ex. presque 30% des patients de l'essai PARTNER 3 étaient diabétiques, la moyenne de l'indice de masse corporelle était >30 et 12% souffraient d'une maladie carotidienne) ;
- l'extrapolation très incertaine des données de survie disponibles. Les extrapolations fondées sur les ajustements de la mortalité de la population française *via* des risques relatifs publiés dans la littérature demeurent incertaines en l'absence de registres colligeant la mortalité sur les stratégies comparées au moins sur un horizon à moyen terme.

### La durée des cycles

La durée des cycles (1 mois) est acceptable mais n'est pas justifiée au regard de la prise en charge de la pathologie dans le contexte français.

### Les hypothèses d'extrapolation

- Au-delà des arguments techniques selon lesquelles les données de survie issues de l'essai PARTNER 3 ne permettent pas de produire des extrapolations robustes, l'utilisation des RR extraits de publications et traduisant un excès de mortalité pour les états « Fibrillation atriale » et « AVC invalidant » pose problème :
  - ces données non spécifiques à SAPIEN 3 génèrent une incertitude difficile à quantifier sur les résultats du modèle. Aucune estimation initiale de la survie liée à ces états n'est disponible à partir de l'essai PARTNER 3 ;
  - les caractéristiques des populations à partir desquelles ces ratios RR ont été estimés n'ont pas été comparées à celles de la population de SAPIEN 3 à partir de laquelle les états de santé du modèle « FA » et « AVC invalidants » ont été définis.
- La majorité des analyses en scénarios sur l'extrapolation de la survie reposent sur des hypothèses de risque de mortalité en faveur de SAPIEN 3 ou le cas échéant des scénarios équivalents entre les deux stratégies après 2 ans. Une seule analyse en scénario, fondée sur un taux de mortalité après 2 ans avec HR = 1,06 (PARTNER 2A S3i à 5 ans borne haute) montre qu'en termes d'années de vie gagnées, SAPIEN 3 est moins coûteux que la chirurgie mais devient moins efficace (i.e. le résultat se situe dans le quadrant sud-ouest du plan coût efficacité).
- L'hypothèse selon laquelle les transitions vers "AF" et "AVC" restent constantes sur l'horizon temporel à partir de la 2<sup>e</sup> année du modèle, indépendamment de l'âge du patient et/ou du nombre d'années passées dans le modèle, reflète les limites du modèle de Markov retenu (absence de prise en compte de l'historique du patient). *A minima*, cette limite et son impact sur les résultats du modèle auraient dû être discutés puisque la progression de l'AVC croît avec l'âge.
- L'hypothèse d'extrapolation des réhospitalisations et des réinterventions selon un taux constant au-delà de 2 ans est difficile à explorer en l'absence de données de moyen et de long termes sur l'utilisation de SAPIEN 3 pour les patients à faible risque chirurgical. L'incertitude sur le RDCR est difficile à quantifier. L'industriel propose une analyse en scénario sur un taux de réintervention accru de TAVI (cf. analyse de sensibilité en scénario) qui ne remet pas en question la dominance de SAPIEN 3. Le taux de réintervention a été extrait de l'essai

PARTNER 2A dans lequel SAPIEN XT a été comparé à la chirurgie chez 2 032 patients à risque intermédiaire.

#### 4.1.3.4. Données cliniques et estimation des probabilités de transition

### Sources de données cliniques

#### Essai PARTNER 3

**Tableau 7. Principales caractéristiques et résultats de l'essai PARTNER 3 – Source : données transmises par l'industriel – Décembre 2020**

<b>Objectif de l'étude</b>	<b>Comparer l'efficacité et la sécurité du remplacement valvulaire aortique transcutanée par voie transfémorale (groupe SAPIEN 3™) au remplacement valvulaire aortique chirurgical (groupe chirurgie) chez les patients souffrant de sténose aortique sévère symptomatique à faible risque chirurgical (score STS-PROM &lt; 4%).</b>
<b>Date, et durée, cadre et lieu</b>	Les patients ont été traités entre mars 2016 et octobre 2017 au sein de 71 centres (979 patients traités aux USA, 8 au Canada, 7 en Australie/Nouvelle Zélande et 6 au Japon).
<b>METHODE</b>	
<b>Design de l'étude</b>	Étude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée, en ouvert visant à montrer la non-infériorité de la bioprothèse SAPIEN 3 versus la chirurgie de remplacement valvulaire aortique conventionnelle chez des patients à bas risque sur un critère de jugement primaire composite associant les décès toutes causes, tous les AVC et les réhospitalisations (liées à la valve, à la procédure ou à l'insuffisance cardiaque).
<b>Critère de jugement principal</b>	Critère composite associant la mortalité toutes causes, les AVC toutes causes et les réhospitalisations (liées à la bioprothèse ou à l'intervention, incluant l'insuffisance cardiaque), 1 an après la procédure.
<b>Critères de jugement secondaires</b>	Le protocole prévoyait d'analyser certains critères de jugement secondaires en supériorité selon la méthode séquentielle hiérarchique avec l'ordre suivant : <ul style="list-style-type: none"> <li>– Fibrillation auriculaire à J30,</li> <li>– Durée d'hospitalisation,</li> <li>– Décès,</li> <li>– Questionnaire de qualité de vie (KCCQ) &lt; 45 ou diminution d'au moins 10 points à J30,</li> <li>– Critère de jugement principal à J30,</li> <li>– Critère composite associant la mortalité toutes causes et tous les accidents vasculaires cérébraux à J30,</li> <li>– Tous les accidents vasculaires cérébraux à J30.</li> </ul> D'autres critères de jugement secondaires analysés à titre exploratoire ont été également prévus au protocole.
<b>Taille de l'échantillon</b>	1000 patients ont été inclus dont 503 dans le groupe (SAPIEN 3) et 497 dans le groupe chirurgie (population en intention de traiter).
<b>RESULTATS</b>	
<b>Nombre de sujets analysés</b>	99,0 % (491/496) des patients du groupe SAPIEN 3™ (4 sorties d'étude et 1 visite manquée) et 93,8 % (426/454) (23 sorties d'études, 2 perdus de vue et 3 visites manquées) des patients du groupe chirurgie ont atteint 2 ans de suivi.



<b>Durée du suivi</b>	Les patients ont été suivi jusqu'à 2 ans.						
<b>Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes</b>	Cf. <b>tableau 6</b> (caractéristiques des patients à l'inclusion. Caractéristiques de la population PARTNER 3 à l'inclusion).						
<b>Résultats inhérents au critère de jugement principal</b>	Analyse à 1 an						
		<b>SAPIEN 3™</b>		<b>Chirurgie</b>	<b>SAPIEN 3™ vs Chirurgie HR (95% IC)</b>		<b>p-Valeur</b>
	Critère principal composite (décès, AVC, réhospitalisation)	8,5 %		15,6 %	0,52 (0,35 à 0,76)		<0,001
	Analyse à 2 ans						
		<b>SAPIEN 3™</b>		<b>Chirurgie</b>	<b>SAPIEN 3™ vs Chirurgie HR (95% IC)</b>		<b>p-valeur</b>
	Critère principal composite (décès, AVC, réhospitalisation)	11,5 %		17,4 %	0,63 (0,45 à 0,88)		0,007
	Analyses des composantes du critère composite						
		<b>1 an</b>			<b>2 ans</b>		
		<b>SAPIEN 3™ (N=496)</b>	<b>Chirurgie (N=454)</b>	<b>HR (95%IC)</b>	<b>SAPIEN 3™ (N=496)</b>	<b>Chirurgie (N=454)</b>	<b>HR (95%IC)</b>
	Décès toutes causes	1,0% (5)	2,5% (11)	0,41 (0,14 à 1,17)	2,4 % (12)	3,2 % (14)	0,75 (0,35 à 1,63)
Décès d'origine cardiaque	0,8% (4)	2,0% (9)	0,40 (0,12 à 1,30)	1,6 % (8)	2,6 % (12)	-	
Décès d'origine non cardiaque	0,2% (1)	0,5% (2)	0,44 (0,04 à 4,88)	0,8 % (4)	0,4 % (2)	-	
AVC tout type	1,2% (6)	3,3% (14)	0,36 (0,14 à 0,92)	2,4 % (12)	3,6 % (16)	0,66 (0,31 à 1,40)	
AVC invalidant	0,2% (1)	0,9% (4)	0,22 (0,03 à 2,00)	0,8 % (4)	0,9 % (4)	-	
AVC non invalidant	1,0% (5)	2,2% (10)	0,45 (0,15 à 1,32)	1,6 % (8)	2,4 % (11)	-	
Réhospitalisation	7,3% (36)	11,3% (49)	0,63 (0,41 à 0,97)	8,5 % (42)	12,5 % (57)	0,67 (0,45 à 1,00)	

Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	1 an			2 ans			
	SAPIEN 3™ (N=496)	Chirurgie (N=454)	HR (95%IC) ou p	SAPIEN 3™ (N=496)	Chirurgie (N=454)	HR (95%IC) ou p	
	Décès ou AVC invalidant	1,0% (5)	3,1% (13)	0,32 (0,12 à 0,89)	3,0 % (15)	3,8 % (17)	0,77 (0,39 à 1,55)
	Infarctus du myocarde	1,2% (6)	2,2% (10)	0,23	1,8 % (9)	2,7 % (12)	0,36
	Nouveau stimulateur cardiaque permanent (excluant les patients ayant eu un stimulateur cardiaque initialement)	7,3% (36)	5,4% (24)	0,21	8,5 % (42)	6,3 % (28)	0,19
	Nouveau LBBB	23,9% (115)	8,0% (35)	<0,001	24,4 % (117)	9,4 % (41)	< 0,001
	Nouvelle fibrillation auriculaire	7,2% (30)	40,9% (150)	<0,001	7,9 % (33)	41,8 % (153)	< 0,001
	Obstruction coronaire nécessitant une intervention	0,2% (1)	0,7% (3)	0,28	0,2% (1)	0,7% (3)	0,28
	Réintervention de la valve aortique	0,6% (3)	0,5% (2)	0,76	0,8 % (4)	0,9 % (4)	0,85
	Endocardite	0,2% (1)	0,5% (2)	0,49	0,2 % (1)	0,9 % (4)	0,13
Thrombose valvulaire asymptomatique	1,0% (5)	0,2% (1)	0,13	2,6 % (13)	0,7 % (3)	0,02	
Événements indésirables	Détails des réhospitalisations entre l'année 1 et 2						
	Complication	SAPIEN 3™ N= 10		Chirurgie N= 8			
	Insuffisance cardiaque chronique	60 % (6)		75,0 % (6)			
	AVC avec thrombose valvulaire	20 % (2)		0 % (0)			
	Syncope	10 % (1)		0 % (0)			
	Bactériémie	10 % (1)		0 % (0)			
	Endocardite	0 % (0)		12,5 % (1)			
	Implantation de stimulateur cardiaque permanent	0 % (0)		12,5 % (1)			

## Analyse HAS

- L'essai pivot PARTNER 3, portant sur les données spécifiques à SAPIEN 3, est la source principale utilisée dans la modélisation. L'estimation du critère de jugement principal est statistiquement en faveur de SAPIEN 3. Cependant, la comparaison des taux de décès (toutes causes, d'origine cardiaque et non cardiaque) entre SAPIEN 3 et la chirurgie n'aboutit pas à un *odds-ratio* significatif à 1 an. De même, la comparaison du taux de décès toutes causes aboutit à un *odds-ratio* non significatif à 2 ans. Il est à noter que les analyses en supériorité sur les critères de jugement secondaires testés selon la méthode séquentielle hiérarchique n'ont pas été réalisées sur la population en intention de traiter.
- Au moment du dépôt du dossier portant sur le dispositif SAPIEN 3 :
  - le comparateur cliniquement pertinent est la chirurgie de remplacement valvulaire aortique ;
  - le dispositif COREVALVE Evolut PRO/R n'a pas encore fait l'objet de dépôt de dossier dans l'indication de sténose aortique sévère symptomatique chez les patients à faible risque chirurgical. Toutefois, l'industriel aurait pu *a minima* décrire l'étude de Popma et al. (2019) portant sur ce dispositif concurrent dans cette indication.
- L'analyse de comparaison indirecte présentée par l'industriel dans l'analyse en scénario intégrant COREVALVE Evolut PRO/R présente les limites suivantes :
  - cette comparaison indirecte propose des estimations de critères cliniques (mortalité toutes causes à 30 jours et à 2 ans, AVC invalidants à 30 jours, stimulateurs cardiaques à 30 jours, fibrillation atriale à 30 jours et à 1 an) qui n'ont fait l'objet ni d'une description dans le rapport technique de l'efficacité, ni d'une revue systématique de la littérature clinique sur l'indication évaluée dans l'annexe (rapport statistique) présentant les résultats des comparaisons indirectes. Dans cette annexe, l'industriel mentionne une méta-analyse (Ferlini et al. (2020) et propose directement une description des méthodes et des analyses statistiques sans présenter les caractéristiques des essais cliniques inclus et la manière dont l'information sur les critères cliniques pertinents a été synthétisée.
  - les principales limites de l'analyse statistiques sont :
    - pour tous les critères cliniques considérés, les résultats des analyses CODA montrent que l'exploitation des intervalles de crédibilité à 95% (Icr95%) pour la PSA du modèle d'efficacité n'est pas possible, en raison de la trop grande amplitude des intervalles.
    - le cas échéant, si on retient un critère conservateur (diagnostics de Gelman & Rubin et de Heidelberg & Welch), les comparaisons SAPIEN 3 *versus* chirurgie pourraient être utilisées seulement pour les critères AVC invalidant à 30 jours et fibrillation atriale à 1 an.

La portée des résultats des comparaisons indirectes est donc limitée et non exploitable dans des analyses de sensibilité probabilistes.

## Sources de données des probabilités de transition

- Étude PARTNER 3 :
  - probabilités de transition des états « Vivant et bien portant » à « FA », des états « vivants et bien portants » à « AVC invalidants » et des états « FA » à « AVC invalidants » fondées sur l'étude PARTNER 3 à 1 et 2 ans ;
  - probabilités de décès fondées sur l'étude PARTNER 3 à 1 et 2 ans.
- Littérature :
  - Après la 2<sup>e</sup> année, probabilités de transition de « Vivant et bien portant » à « AVC invalidant » issues du rapport pour la *Stroke Alliance for Europe* (SAFE, 2017) ;
  - Après la 2<sup>e</sup> année, probabilités de transition de "FA" vers "AVC invalidant" estimées à partir de l'étude de Cotte *et al.* (2014) portant sur l'incidence de l'AVC chez les patients atteints de FA en France ;
  - RR de décès issus de l'étude de Shah *et al.* (2016) selon l'état de santé considéré.

## Estimation des probabilités de transition

La description de l'estimation des probabilités de transition est donnée dans le **Tableau 8**.

Tableau 8. Probabilités de transition utilisées dans le modèle

	SAPIEN 3 Dénominateur AVC : 496 Dénominateur FA5 : 417	Chirurgie Dénominateur AVC : 454 Dénominateur FA <sup>2</sup> : 369
<b>Événements à 30 jours dans PARTNER 3 et taux utilisés dans le modèle à 30 jours</b>		
Fibrillation atriale (traitée)	4,1% (17)	35,8% (132)
AVC invalidants	0,0% (0)	0,4% (2)
<b>Transition « vivant &amp; bien portant » → « Fibrillation atriale » (FA) – mois 2 à 12</b>		
FA (traitée) PARTNER 3 à 1 an	5,3% (22)	36,9% (136)
Nombre de patients avec et sans nouvelle FA entre les mois 1 et 12	5,3% (22)	36,9% (136)
	Avec : 22-17 = 5 Sans : 417-22 = 395	Avec : 136-132 = 4 Sans : 369-136 = 233
Probabilité d'apparition de FA entre les mois 1 et 12	$5/(395+5) = 1,3\%$	$4/(233+4) = 1,7\%$
Conversion en probabilité mensuelle	$1-(1-1,3\%)^{(1/11)} = 0,11\%$	$1-(1-1,7\%)^{(1/11)} = 0,15\%$
<b>Transition « vivant &amp; bien portant » → « Fibrillation atriale » – mois 13 à 24</b>		
Fibrillation atriale (toutes 6) PARTNER 3 à 2 ans	Toutes AF à 1 an : 7,2% (30)	Toutes AF à 1 an : 40,9% (150)
	Toutes AF à 2 ans : 7,9% (33)	Toutes AF à 2 ans : 41,8% (153)

5 Le dénominateur exclut les patients avec un antécédant de fibrillation atriale (FA) à l'inclusion.

6 Le nombre de patients présentant une nouvelle fibrillation atriale traitée pendant la deuxième année (3 patients dans chaque bras) n'est pas disponible. En conséquence, l'hypothèse a été faite que les 6 patients ont été traités et ont été inclus dans l'état de santé correspondant.

<b>Nombre de nouveaux patients avec FA à 2 ans (toute FA est supposée traitée)</b>	3 nouveaux patients à 2 ans avec FA	3 nouveaux patients à 2 ans avec FA
<b>Nombre de patients avec et sans nouvelle FA entre les mois 12 et 24</b>	Avec : 3 Sans : 417-3-5-17 = 392	Avec : 3 Sans : 454-3-4-132 = 230
<b>Probabilité d'apparition de FA entre les mois 12 et 24</b>	$3/(392+3) = 0,8\%$	$3/(230+3) = 1,3\%$
<b>Conversion en probabilité mensuelle</b>	$1-(1-0,8\%)^{(1/12)} = 0,06\%$	$1-(1-1,3\%)^{(1/12)} = 0,11\%$

**Transition « vivant & bien portant » → « Fibrillation atriale » – à partir du mois 25**

<b>Probabilité mensuelle (supposée identique à celle de la période précédente)</b>	0,06%	0,11%
--	-------	-------

**Transitions → « AVC invalidants » – mois 2 à 12**

<b>AVC invalidants - PARTNER 3 à 1 an</b>	0,2% (1)	1,1% (5)
<b>Nombre de patients avec et sans nouveaux AVC invalidants entre les mois 1 et 12</b>	0,2% (1) Avec : 1-0 = 1 Sans : 496-1 = 495	1,1% (5) Avec : 5-2 = 3 Sans : 454-5 = 449
<b>Probabilité d'AVC entre les mois 1 et 12</b>	$1/(495+1) = 0,2\%$	$3/(449+3) = 0,7\%$
<b>Conversion en probabilité mensuelle</b>	$1-(1-0,2\%)^{(1/11)} = 0,02\%$	$1-(1-0,7\%)^{(1/11)} = 0,06\%$

**Transitions → AVC invalidants – mois 13 à 24**

<b>AVC invalidants - PARTNER 3 à 2 ans</b>	0,8% (4)	1,1% (5)
<b>Nombre de patients avec et sans nouveaux AVC invalidants entre les mois 12 et 24</b>	Avec : 4-1 = 3 Sans : 496-4 = 492	Avec : 5-5 = 0 Sans : 454-5 = 449
<b>Probabilité d'AVC entre les mois 12 et 24</b>	$3/(492+3) = 0,6\%$	$0/454 = 0\%$
<b>Conversion en probabilité mensuelle</b>	$1-(1-0,6\%)^{(1/12)} = 0,05\%$	$1-(1-0\%)^{(1/12)} = 0\%$

**Transitions → AVC invalidants – à partir du mois 25**

<b>Probabilités mensuelles « Vivant &amp; bien portant » → « AVC invalidants » (19,20)</b>	Taux mensuel : 0,004% [(46,7/100 000)/12]	Taux mensuel : 0,004% [(46,7/100 000)/12]
<b>Probabilités mensuelles AF → « AVC invalidants »</b>	Taux mensuel : 0,06%	Taux mensuel : 0,06%

## Analyse HAS

- Les sources des probabilités de transition sont très hétérogènes et les hypothèses simplificatrices souvent non argumentées en dehors de l'avis du comité scientifique. Les données de l'essai PARTNER 3 sont utilisées pour alimenter le modèle jusqu'à 2 ans. En revanche, après la deuxième année du modèle, des probabilités de transition telles les probabilités de transition de « Vivant et bien portant » à « AVC invalidant » sont issues du rapport pour la *Stroke Alliance for Europe* (SAFE, 2017). De même, les probabilités de transition de "FA" vers "AVC invalidant" sont issues de l'étude de Cotte *et al.* (2014) estimant l'incidence de l'AVC chez les patients atteints de FA en France. L'hétérogénéité des sources de données est, le cas échéant, acceptable si les populations des études utilisées sont comparables à celles de PARTNER 3. Or, l'industriel ne documente pas la comparabilité de ces populations par rapport à la population de l'indication évaluée. L'incertitude sur la transposabilité de ces populations à la population d'étude est inexplorée.
- Les numérateurs utilisés dans l'estimation de certaines probabilités de transition telles que les probabilités de transition mensuelles (« AF » vers « AVC invalidant ») ou les probabilités de transition vers « AVC invalidant » sont trop faibles et illustrent une nouvelle fois les limites des états de santé fondés uniquement sur la survenue d'un seul événement indésirable grave à incidence très faible.
- L'analyse critique relative à l'extrapolation des probabilités de transition est présentée dans la section « prise en compte de la dimension temporelle ».
- Dans l'estimation des probabilités de transition (**tableau 17**, page 317), des descriptions sur le calcul de certaines probabilités de transition ne sont pas claires.
- La note de bas de page décrivant le dénominateur permettant le calcul des proportions associées à la « FA » dans le groupe SAPIEN 3 n'est pas claire : « le dénominateur exclut les patients avec un antécédant de fibrillation atriale (FA) à l'inclusion ». L'antécédant de « FA » ne figurait pas parmi les critères d'exclusion de l'essai PARTNER 3. Ce point n'a pas été précisé par l'industriel.
- De même, la note de l'industriel sur le calcul des probabilités de transition de « Vivant et bien portant » vers « Fibrillation atriale » du mois 13 à 24 n'est pas claire. L'industriel précisait que « le nombre de patients présentant une nouvelle fibrillation atriale traitée pendant la deuxième année (3 patients dans chaque bras) n'est pas disponible. En conséquence, l'hypothèse a été faite que les 6 patients ont été traités et ont été inclus dans l'état de santé correspondant ». L'impact de cette hypothèse sur l'incertitude associée au modèle n'a pas été exploré ou *a minima* discuté.

### 4.1.3.5. Estimation d'occurrence des événements intercurrents

#### Événements indésirables

- Données et sélection

La source principale des événements indésirables sélectionnés (EI) est l'essai PARTNER 3. Les événements indésirables graves retenus à 30 jours sont issus de l'essai PARTNER 3, à l'exception des données concernant la pose d'un nouveau stimulateur cardiaque permanent dont la fréquence provient de la base de données française du PMSI. Pour cet événement, les données du PMSI ont été considérées moins favorables à SAPIEN 3 que celles des données de l'essai PARTNER 3 et ont été utilisées

dans l'analyse de référence du modèle. En revanche, les données issues de l'essai PARTNER 3 ont été testées dans les analyses de sensibilité en scénario.

L'industriel propose le **Tableau 9** (provenant du supplément de la publication de PARTNER 3) pour décrire les EI survenus au cours des 30 premiers jours et à un an.

**Tableau 9. Source décrivant les EI à 30 jours et 1 an - Source : rapport technique de l'industriel décembre 2020**

	30 jours			1 an		
	TAVI (n=496)	Chirurgie (N=454)	Effet traitement (IC 95%)	TAVI (n=496)	Chirurgie (N=454)	Effet traitement (IC 95%)
<b>Décès, AVC ou ré-hospitalisation</b>	4,2% (21)	9,3% (42)	0,45 [0,27;0,76]	8,5% (42)	15,1% (68)	0,54 [0,37;0,79]
<b>Décès</b>						
<b>Toutes causes</b>	0,4% (2)	1,1% (5)	0,37 [0,07;1,88]	1,0% (5)	2,5% (11)	0,41 [0,14;1,17]
<b>Causes cardiaques</b>	0,4% (2)	0,9% (4)	0,46 [0,06;2,49]	0,8% (4)	2,0% (9)	0,40 [0,12;1,30]
<b>Causes non cardiaques</b>	0,0% (0)	0,2% (1)	0,00 (NA)	0,2% (1)	0,5% (2)	0,44 [0,04;4,88]
<b>AVC</b>						
<b>Toutes causes</b>	0,6% (3)	2,4% (11)	0,25 [0,07;0,88]	1,2% (6)	3,1% (14)	0,38 [0,15;1,00]
<b>AVC invalidant</b>	0,0% (0)	0,4% (2)	0,00 (NA)	0,2% (1)	0,9% (4)	0,22 [0,03;2,00]
<b>AVC non invalidant</b>	0,6% (3)	2,0% (9)	0,30 [0,08;1,12]	1,0% (5)	2,2% (10)	0,45 [0,15;1,32]
<b>AIT</b>	0,0% (0)	0,7% (3)	0,00 (NA)	1,0% (5)	1,1% (5)	0,89 [0,26;3,06]
<b>Décès ou AVC</b>	1,0% (5)	3,3% (15)	0,30 [0,11;0,83]	1,8% (9)	4,9% (22)	0,36 [0,17;0,79]
<b>Décès ou AVC invalidant</b>	0,4% (2)	1,3% (6)	0,30 [0,06;1,51]	1,0% (5)	2,9% (13)	0,34 [0,12;0,97]
<b>Réhospitalisation</b>	3,4% (17)	6,5% (29)	0,53 [0,29;0,97]	7,3% (36)	11,0% (49)	0,65 [0,42;1,00]
<b>Complications vasculaires majeures</b>	2,2% (11)	1,5% (7)	1,44 [0,56;3,73]	2,8% (14)	1,5% (7)	1,83 [0,74;4,55]
<b>Saignements majeurs, invalidants ou mortels</b>	3,6% (18)	24,5% (111)	0,12 [0,07;0,21]	7,7% (38)	25,9% (117)	0,25 [0,17;0,37]
<b>Saignements invalidants ou mortels</b>	1,2% (6)	11,9% (54)	0,09 [0,04;0,22]	2,8% (14)	12,8% (58)	0,20 [0,11;0,36]

<b>IDM</b>	1,0% (5)	1,3% (6)	0,76 [0,23;2,50]	1,2% (6)	2,2% (10)	0,54 [0,20;1,49]
<b>Lésion rénale aiguë de stade II ou III</b>	0,4% (2)	1,8% (8)	NA	NA	NA	NA
<b>Besoin de greffe rénale</b>	0,2% (1)	0,7% (3)	0,30 [0,03;2,93]	0,2% (1)	0,7% (3)	0,30 [0,03;2,93]
<b>Stimulateur cardiaque</b>	6,5% (32)	4,0% (18)	1,66 [0,93;2,96]	7,3% (36)	5,4% (24)	1,39 [0,83;2,33]
<b>Nouveau LBBB</b>	22,0% (106)	8,0% (35)	3,17 [2,13;4,72]	23,7% (114)	8,0% (35)	3,43 [2,32;5,08]
<b>Apparition d'une FA</b>	5,0% (21)	39,5% (145)	0,10 [0,06;0,16]	7,0% (29)	40,9% (150)	0,13 [0,09;0,20]
<b>Obstruction coronaire nécessitant une intervention</b>	0,2% (1)	0,7% (3)	0,30 [0,03;2,93]	0,2% (1)	0,7% (3)	0,30 [0,03;2,93]
<b>Ré-intervention sur la valve aortique</b>	0,0% (0)	0,0% (0)	NA	0,6% (3)	0,5% (2)	1,33 [0,22;7,95]
<b>Endocardite</b>	0,0% (0)	0,2% (1)	0,0% (NA)	0,2% (1)	0,5% (2)	0,44 [0,04;4,89]
<b>Thrombose de la valve aortique</b>	0,2% (1)	0,0% (0)	NA	1,0% (5)	0,2% (1)	4,47 [0,52;38,24]
<b>Retour à domicile</b>	475/495 (96,0%)	331/453 (73,1%)	22,9% [18,45;27,33]	NA	NA	NA
<b>Classe NYHA II/III/IV</b>	97/493 (19,7%)	144/433 (33,3%)	-13,6% [-19,24;-7,92]	85/480 (17,7%)	68/407 (16,7%)	1,0% [-3,98;5,98]
<b>Test de marche de 6 min comparativement à la référence</b>	17,2±4,63	- [15,2±6,27]	33,7 [19,9;47,4]	15,4±5,30	15,1±5,85	-1,4% [-15,2;12,5]
<b>Score de changement KCCQ-OS</b>	18,5±0,83	2,5±1,05	16,1 [14,2;18,0]	19,4±0,87	17,4±0,99	1,8% [0,2;3,4]

– Méthode d'estimation des probabilités

Les taux de survenue des EI observés dans le bras SAPIEN 3 et le bras chirurgie de remplacement valvulaire aortique de l'essai PARTNER 3 ont été pris compte. Les fréquences des EI à court terme ont été estimées à l'aide d'une moyenne pondérée des proportions déclarées pour chacun des EI respectifs de l'essai PARTNER 3. Les complications relatives aux stimulateurs cardiaques, aux réhospitalisations et aux réinterventions ont été estimées *via* des probabilités mensuelles.



Le **Tableau 10** synthétise les calculs relatifs aux évènements intercurrents.

**Tableau 10. Calculs relatifs aux évènements intercurrents retenus dans l'analyse de référence - Source : rapport technique de l'industriel – Décembre 2020**

	<b>SAPIEN 3 (496)</b>	<b>Chirurgie (454)</b>
<b>Événements dans PARTNER 3 à 30 jours et taux utilisés à 30 jours</b>		
Réhospitalisation	3,4% (17)	6,4% (29)
Réintervention	0,2% (1)	0,7% (3)
<b>Réhospitalisation</b>		
<b>Événements à 1 an dans PARTNER 3</b>		
Réhospitalisation	7,3% (36)	11,3% (50)
<b>Événements se produisant entre 30 jours et 1 an</b>		
Réhospitalisation	36-17 = 19 19/496 = 3,8%	50-29 = 21 21/454 = 4,6%
<b>Probabilité ajustée sur 11 mois*</b>		
Réhospitalisation	$((19/496)/11)*12 = 4,2\%$	$((21/454)/11)*12 = 5,0\%$
<b>Événements à 2 ans dans PARTNER 3</b>		
Réhospitalisation	8,5% (42)	12,5% (55)
<b>Événements se produisant entre 1 an et 2 ans</b>		
Réhospitalisation	8,5%-7,3% = 1,2%	12,5%-11,3% = 1,2%
<b>Réintervention</b>		
<b>Événements à 1 an dans PARTNER 3**</b>		
Réintervention	0,6% (3)	0,5% (2)
<b>Événements se produisant entre 30 jours et 1 an</b>		
Réintervention	0,6%	0,5%
<b>Événements à 2 ans dans PARTNER 3</b>		
Réintervention	0,8% (4)	0,9% (4)
<b>Événements se produisant entre 1 an et 2 ans</b>		
Réintervention	0,8%-0,6% = 0,2%	0,9%-0,5% = 0,4%

\* Calculée comme un taux plutôt qu'une probabilité pour tenir compte de la possibilité pour un patient de présenter plus d'un évènement.

\*\* Les taux ne sont pas cumulatifs entre 30 jours et 1 an.

## Durabilité du dispositif

En plus des arguments cités dans la section « structure du modèle », la durabilité du dispositif est compatible avec l'horizon temporel retenu dans les analyses de référence (15 ans). Un taux de réintervention accru pour SAPIEN 3 a été retenu dans une analyse de sensibilité en scénario (cf. analyse

de sensibilité en scénario (scénario 16)). La justification de la durabilité du dispositif a été donnée dans le paragraphe portant sur les événements intercurrents de la modélisation.

## Analyse HAS

Seuls des événements indésirables graves ont été pris en compte dans la modélisation des événements intercurrents du modèle (les réhospitalisations liées à l'intervention, la valve et l'insuffisance cardiaque ainsi que les réinterventions). La distribution détaillée de la répartition des EI selon leur grade de sévérité (à 30 jours et à 1 an) n'a pas été fournie par l'industriel et pourtant une question sur cet aspect lui a été adressée lors de l'échange technique. En l'absence d'un tel tableau exhaustif distinguant les EI selon leur sévérité et gravité, il est difficile de s'assurer que tous les événements intercurrents pertinents ont été pris en compte dans la modélisation.

Concernant la pose de stimulateur cardiaque, l'industriel précise que la majorité des stimulateurs cardiaques dans l'essai PARTNER 3 a été implantée lors de l'hospitalisation initiale. Des précisions sur le moment d'implantation d'un stimulateur cardiaque pour la population à faible risque au cours de l'horizon temporel du modèle étaient attendues mais n'étaient, d'après l'industriel, pas disponibles. Toutefois, cette incertitude aurait pu être explorée via une analyse de sensibilité en scénario envisageant d'autres moments de pose de stimulateur cardiaque puisque l'étude de Mazzella *et al.* (2020) analyse les tendances de l'implantation d'un stimulateur cardiaque après une procédure TAVI et précise que sur les 62 083 patients analysés, 11% ont eu besoin d'un stimulateur cardiaque dont 90% lors de l'hospitalisation initiale.

La technique d'estimation des EI à partir des proportions des EI observés dans l'essai PARTNER 3 est acceptable. La durabilité du dispositif retenue dans l'analyse de référence est acceptable.

### 4.1.4. Mesure et valorisation des états de santé en utilité

#### Sources de données

##### – Analyse de référence

- Littérature :
  - les utilités de l'état principal du modèle de Markov « Vivant et bien portant » ont été considérées comme équivalentes à celle estimées dans la publication de Szende *et al.* (2014) après consultation des avis des experts sollicités ;
  - les utilités des états « FA » et « AVC invalidant » du modèle de Markov ont été fondées sur les décrets d'utilités extraits de l'étude de Lantis *et al.* (2014).

##### – Analyse de sensibilité

- Essai PARTNER 3 :
  - les utilités estimées à partir de l'EQ-5D-5L ont été utilisées dans les analyses de sensibilité en scénario.

#### Méthode d'estimation des utilités intégrées dans le modèle

La description de l'estimation des utilités est donnée dans le **Tableau 11**.

- État « Vivant et bien portant » : les utilités étaient égales aux estimations d'utilité correspondant à la population française générale stratifiées sur les classes d'âge. L'estimation de ces utilités est fondée sur les pondérations françaises EQ-5d-3L.
- Les états « FA » et « AVC invalidants » : les utilités étaient égales aux utilités de l'état « Vivant et bien portants » auxquelles étaient appliqué un décrétement d'utilité selon l'état de santé considéré :
  - utilité associée à l'état « FA » = utilité « Vivant et bien portant » - 0,13 ;
  - utilité associée à l'état « AVC invalidant » = utilité « Vivant et bien portant » - 0,30.

Les décrets ont été calculés en se fondant sur des utilités estimées selon le catalogue britannique des pondérations EQ-5d-3L (Dolan *et al*, 2011).

- Les utilités utilisées dans les analyses de sensibilité en scénario ont été mesurées dans l'essai PARTNER 3 à l'aide de l'instrument générique EQ-5D 5L. Les données étaient disponibles jusqu'à 12 mois après l'intervention et ont été converties en valeurs d'utilité selon la matrice des valeurs d'utilité de la population française (Andrade *et al.*, 2020). Les estimations de ces utilités à l'inclusion et à 1 an sont données dans les **Tableaux 13 et 14** ;
- Au-delà des désutilités utilisées dans l'estimation des utilités associées aux états « FA » et « AVC invalidant », aucune désutilité n'a été attribuée aux événements indésirables.

**Tableau 11. Estimation des utilités associées aux états de santé du modèle – Source : rapport technique de l'industriel – Décembre 2020.**

Période d'intégration	État de santé	Désutilités appliquées	Utilité utilisée	Application dans le modèle
Arbre décisionnel (1er mois) et modèle de Markov (2 mois à 15 ans)	Vivant & bien portant	Aucune (désutilité liée à l'âge incluse dans les utilités de la population générale française(27))	65-74 ans = 0,810 >75 ans = 0,735	1/12 <sup>e</sup> d'utilité est appliqué à chaque cycle mensuel passé dans un état donné.
	Fibrillation atriale	Une désutilité de 0,126 a été soustraite aux utilités de la population générale en fonction de l'âge.  Calcul : Pop. Gén. [55 ;64] = 0,853 (27) FA [55 ;64] = 0,727 (26) Désutilité = 0,853 - 0,727 = 0,126	65-74 ans = 0,684 > 75 ans = 0,609	
	AVC invalidant	Une désutilité de 0,2958 a été soustraite aux utilités de la population générale en fonction de l'âge.  Pop. Gén. [65 ;74] = 0,810 (27) AVCinval [65 ;74] = 0,5142 (26) Désutilité = 0,810 - 0,5142 = 0,2958	65 -74 ans = 0,5142 > 75 ans = 0,4392	
	EI (réhospitalisations – réintervention)	Pas de désutilité considérée pour les événements intercurrents	Utilité liée à l'état de santé décrite ci-dessus).	

Tableau 12. Scores d'utilités à l'inclusion estimés à partir de l'essai PARTNER 3 – Source : rapport technique de l'industriel – Décembre 2020

État de santé	TAVI (N=494)	Chirurgie (N=449)	p-value
<b>AVC invalidant</b>	0	2 0,898±0,0441 (0,0623) 0,898 (0,854;0,942) [0,854;0,942]	NA
<b>Nouvelle FA persistante</b>	17 0,958±0,0113 (0,0467) 0,960 (0,920;1,000) [0,835;1,000]	126 0,912±0,0099 (0,1108) 0,942 (0,887;0,980) [0,417;1,000]	0,0926
<b>Vivant et en « bonne santé »</b>	471 0,915±0,0046 (0,0996) 0,942 (0,887;0,980) [0,296;1,000]	309 0,907±0,0073 (0,1276) 0,940 (0,883;0,980) [0,066;1,000]	0,9819
<b>Tous les patients</b>	488 0,917±0,0045 (0,0985) 0,943 (0,889;0,980) [0,296;1,000]	437 0,908±0,0059 (0,1226) 0,942 (0,887;0,980) [0,066;1,000]	0,9678

Tableau 13. Scores d'utilités à 1 an estimés à partir de l'essai PARTNER 3 – Source : rapport technique de l'industriel – Décembre 2020.

Etat de santé	TAVI (N=475)	Chirurgie (N=427)	p-value
<b>AVC invalidant</b>	0	1 0,909± . (.) 0,909 (0,909;0,909) [0,909;0,909]	NA
<b>Nouvelle FA traitée</b>	22 0,946±0,0176 (0,0826) 0,978 (0,920;1,000) [0,659;1,000]	124 0,944±0,0078 (0,0868) 0,978 (0,919;1,000) [0,391;1,000]	0,8945
<b>Vivant</b>	447 0,939±0,0044 (0,0954) 0,963 (0,920;1,000) [0,317;1,000]	271 0,945±0,0048 (0,0793) 0,978 (0,919;1,000) [0,497;1,000]	0,5667
<b>Tous les patients</b>	469 0,939±0,0044 (0,0948) 0,967 (0,920;1,000) [0,317;1,000]	396 0,945±0,0041 (0,0815) 0,978 (0,918;1,000) [0,391;1,000]	0,5995

## Analyse HAS

### Sources de données

L'industriel mentionne les sources de données des utilités intégrées à l'analyse de référence et aux analyses de sensibilité. Cependant, il précise que le faible échantillon disponible par état de santé à 30 jours n'a pas permis d'utiliser les scores d'utilité fondés sur le questionnaire EQ-5D-5L à 30 jours dans l'analyse de référence. Ces données n'ont pas été présentées dans la version post-échange technique des rapports d'efficacité et l'impact de leur absence sur l'incertitude associée aux résultats du modèle n'a pas été analysé. En l'absence d'analyse en scénario palliant ce problème, l'effet immédiat après l'intervention à 30 jours reste inconnu.

### Choix des utilités dans l'analyse de référence

Le choix de l'industriel d'utiliser des utilités issues de la publication de Szende et al. (2014) à la place des données de qualité de vie issues du questionnaire EQ-5D-5L dans l'analyse de référence est non approprié et non conforme aux recommandations méthodologiques de la HAS :

- Selon l'industriel, les valeurs d'utilité dérivées de PARTNER 3 étaient plus élevées que celles de la population française âgée de 73 ans, n'étaient disponibles que pour 12 mois et le nombre de personnes victimes d'un AVC invalidant (et de FA dans le bras TAVI) était trop faible pour générer des scores d'utilité pertinents par état de santé. Les arguments remettant en question la robustesse de l'EQ-5D-5L en analyse de référence ne sont pas convaincants :
- Les données de qualité de vie utilisées dans l'analyse de référence pour l'état principal du modèle « vivant et bien portant » ne sont pas conformes aux recommandations de la HAS. L'industriel disposait des données du questionnaire EQ-5D-5L et aurait pu les utiliser directement ou les transformer en EQ-5D-3L via un mapping puisqu'au moment de la soumission du dossier l'utilisation de l'EQ-5D-3L était recommandée par la HAS. Les données de qualité de vie choisies par l'industriel pour l'état « vivant et bien portant » sont issues d'une publication (Szende et al. 2014) non spécifique au dispositif SAPIEN 3 et ne correspondant pas à des patients atteints d'une sténose aortique. Dans cette publication, les auteurs estiment des utilités selon les classes d'âge de la population française (échantillon collecté en 2009).
- Les données de l'EQ-5D-5L sont suffisantes pour l'estimation du score d'utilité associé à l'état central du modèle « Vivant et bien portant ». Pour les états « AVC invalidants » et « FA », compte tenu de leur assez faible incidence, il est attendu que le nombre de patients remplissant le questionnaire EQ-5D-5L dans les deux bras soit également faible. Ainsi, en raison de la définition de deux états de santé fondée sur des événements indésirables graves, le problème du nombre très faible de patients dans ces états se pose et ce, quel que soit l'instrument sélectionné. L'argument de la faiblesse du nombre de patients dans les états FA et AVC invalidant est donc lié en premier lieu à la conception des états de santé du modèle.
- Le cas échéant, l'industriel aurait dû exploiter les questionnaires EQ-5D-3L de l'essai PARTNER 2 à l'instar de l'évaluation de l'Autorité irlandaise de l'évaluation des technologies de santé (HIQA). Les données de PARTNER 2 comparaient une ancienne génération de SAPIEN (SAPIEN XT) à la chirurgie et portaient sur des patients à risque intermédiaire mais ces données sont spécifiques à SAPIEN et l'hypothèse favorisant leur utilisation est conservatrice car SAPIEN 3 est la génération du TAVI la plus récente, censée améliorer la performance du dispositif de génération précédente et son impact sur la qualité de vie. De plus, l'état de santé des patients de PARTNER 2 (patients à risque intermédiaire) est supposé moins bon que celui des patients de l'essai PARTNER 3 (patients à risque faible).

- Dans l'analyse en scénario considérant des scores d'utilité issus de PARTNER 3 à 1 an et une mortalité équivalente entre SAPIEN 3 et la chirurgie à 2 ans, le différentiel de QALY (en faveur de SAPIEN 3) baisse de 0,64 à 0,06 soit une diminution de l'ordre de 90%. Même si ce scénario était retenu en analyse de référence, le manque de robustesse des estimations des utilités associées aux autres états de santé (« FA » et « AVC invalidants ») continuerait de poser problème (cf. « méthode d'estimation » ci-dessous).

### Méthode d'estimation

Au-delà des limites identifiées dans le choix des utilités dans l'analyse de référence, l'estimation des utilités associées aux états « FA » et « AVC invalidant » n'est pas cohérente car elle combine des utilités et des décrets d'utilité calculés à partir de classes d'âges et de populations non comparables entre elles et de matrices de pondération différentes :

- Le calcul des utilités des états « FA » et « AVC invalidant » mélange des estimations ne correspondant pas à des classes d'âge comparables et risque fortement de sous-estimer les décrets associés à ces deux états de santé. Par exemple, le **Tableau 13** montre que l'utilité associée à l'état « FA » pour la classe d'âge [75 ans et +] est égale à l'utilité associée à l'état « Vivant et bien portant » pour la classe d'âge [75 ans et +] soustraite du décrement d'utilité associé à l'état « FA » pour la classe d'âge [55,64 ans] : Utilité (« FA », classe d'âge 75 ans et +) = 0,735 (utilité « Vivant et bien portant » pour [75 ans et +]) - 0,126 (décrement associé à la classe d'âge [55 ;64 ans]) = 0,609.
- Les états du modèle reposent sur des utilités extraites de sources externes (publications) et très hétérogènes au niveau des matrices des utilités (française *versus* britannique), des classes d'âge (cf. paragraphe précédent) et des caractéristiques des populations selon lesquelles les utilités ont été estimées. La transposabilité des caractéristiques des populations relatives aux estimations des utilités extraites de la publication de Lantis *et al.* (2014) pour les états « FA » et « AVC invalidant » à la population de l'indication de SAPIEN 3 est incertaine. Dans la publication de Lantis *et al.* (2014), seul l'âge est fourni pour l'arythmie cardiaque (63,3 ans) et pour les accidents ischémiques transitoires (68,2 ans). Ces populations sont plus jeunes que celle de la population de l'essai PARTNER 3 retenue dans la modélisation proposée. L'impact de l'incertitude liée à la transposabilité de ces populations sur les résultats du modèle (bénéfice en termes de QALY et dominance de SAPIEN 3) reste inconnu en l'absence de caractéristiques attestant la comparabilité des populations.
- La transposabilité de l'estimation de la désutilité portant sur les accidents vasculaires sévères dans l'étude de Lantis *et al.* (2014) à celle de l'état « AVC invalidant » est discutable compte tenu de la distinction des AVC faite par l'industriel dans la modélisation proposée. La désutilité retenue par l'industriel correspondait à l'évènement « AVC sévère ». La prise en compte de cette estimation risque de sous-estimer l'utilité de l'état du modèle « AVC invalidant » car un AVC sévère ne correspond pas forcément à un AVC invalidant. Ce risque probable de sous-estimation du décrement associé à l'état « AVC invalidant » et son impact sur les résultats du modèle n'ont pas été *a minima* discutés dans l'évaluation économique proposée. Aucune analyse en scénario n'a été proposée pour explorer l'incertitude portant sur cette sous-estimation probable du décrement d'utilité. Cette remarque est également valable pour le décrement associé à l'état « FA ».
- Des décrets d'utilité ont été utilisés seulement dans le calcul des états de santé du modèle (ex. états « FA » et « AVC invalidant »). Selon l'industriel, aucune désutilité n'a été appliquée aux événements intercurrents dans l'analyse de référence pour éviter la double

comptabilisation des désutilités dans le modèle. Le risque éventuel d'une double comptabilisation de certaines désutilités a été justifié par le fait que ces événements intercurrents et les états de santé ne sont pas mutuellement exclusifs. Cette justification est acceptable si le décrétement d'utilité associé à l'état « FA » ou celui de l'état « AVC invalidant » capte les effets de toutes les désutilités des événements intercurrents (événements indésirables graves et événements indésirables sévères en dehors de la FA et des AVC invalidants) liées à l'intervention. Or :

- la publication de Lantis *et al.* (2014) ne donne pas d'information qui montre que les utilités associées aux patients atteints d'arythmie cardiaque (ou d'accidents ischémiques transitoires) captent tous les événements indésirables mentionnés par l'industriel dans la modélisation proposée ;
- la survenue de plusieurs événements intercurrents au cours de chaque cycle est possible dans le cas des états de santé « FA » et « AVC invalidant ». Il n'est pas garanti que ce scénario susceptible de diminuer la qualité de vie ait été pris en compte dans les décrétements d'utilité utilisés, et ce d'autant plus que la publication de Lantis *et al.* (2014) porte sur des patients assez jeunes par rapport à ceux de PARTNER 3 et dont le profil démographique et clinique est inconnu. L'incertitude sur l'impact de l'absence de prise en compte des désutilités des événements indésirables graves et/ou sévères sur les résultats du modèle reste inconnue. La portée de l'analyse de sensibilité en scénario associant une désutilité aux réhospitalisations est donc limitée.
- Il est possible que des événements indésirables sévères surviennent dans des cycles à la fin desquels les patients ne commencent pas à transiter vers les états « FA » ou « AVC invalidant ». Ces patients resteraient probablement dans l'état « Vivant et bien portant » et dans ce cas, l'utilité attribuée par l'industriel (utilité de la population française en bonne santé estimée dans Szende *et al.* (2014)) risque fortement de surestimer la qualité de vie des patients appartenant à cet état. Par conséquent, une pénalité ou une désutilité pourrait être associée à l'état « Vivant et bien portant ». Cet ajustement n'a pas été fait par l'industriel, ni dans l'analyse de référence, ni dans les analyses de sensibilité en scénario.

## 4.1.5. Mesure et valorisation des coûts

### 4.1.5.1. Coûts pris en compte

Les postes de coûts pris en compte pour chaque stratégie (SAPIEN 3 et chirurgie) dans l'analyse de référence sont présentés dans le **Tableau 14**.

**Tableau 14. Source des postes de coûts pris en compte dans l'analyse de référence. Source : rapport technique de l'industriel – Décembre 2020.**

Poste de coût	Sources	Rationnel
Coût d'hospitalisation initiale : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Séjour hospitalier pour remplacement valvulaire hors DM en sus'</li> <li>- Transferts MCO pour surveillance post-opératoire</li> <li>- Transferts SSR pour réhabilitation</li> </ul>	PMSI MCO et SSR 2017-2018	Le recueil des données auprès de la base nationale du PMSI permet une prise en compte de l'exhaustivité des séjours effectués en hôpital reflétant au mieux la consommation de ressources médicales dans la pratique clinique française. Une valorisation monétaire de ces ressources consommées a été

– Coûts des complications : hospitalisation (phase aiguë)		faite à partir des données de l'ENCC, comme recommandé dans le guide méthodologique de 2020 de la HAS
Coût des dispositifs médicaux financés en sus des GHM (valves SAPIEN 3™ et stimulateur cardiaque)	LPP'AM Journal Officiel	Les dispositifs inclus dans la modélisation appartiennent à la LPPR liste en sus (Guide méthodologique HAS 2020)
Coûts de suivi en ville : – Consultation – Actes techniques – Traitements médicamenteux	DAMIR CCAM Base des médicaments AM	Guide méthodologique HAS 2020
Coûts des complications (phase chronique) : – AVC invalidant – Fibrillation atriale – Suivi de stimulateur cardiaque permanent – Coût de suivi de l'infarctus du myocarde (jusqu'à 1 an)	Schmidt, 2015 (AVC) Le Heuzey 2004 (FA) Clémenty, 2019 (stimulateur cardiaque) Philippe, 2017 (IDM)	Les publications identifiées s'appuient sur des méthodologies de calculs reposant sur l'exploitation de bases de données médico-administratives exhaustives et nationale (PMSI, SNIIRAM et EGB) ainsi que sur les recommandations nationales.
Coûts des aidants : – AVC invalidant	Barral et al. 2019	Enquête prospective multicentrique basée sur une cohorte de patients admis aux services d'urgence ou unités AVC dans les bouches du Rhône entre nov 2015 et juin 2016 (N=222 patients, dont 86% avec mRS 3 et 5).  Valorisation faite à partir de la méthode des coûts de remplacement ( <i>proxy good method</i> ).  Les ressources consommées (en termes de nombre d'heures de soins informels par les aidants) et leur valorisation économique selon le niveau de handicap ont été utilisées pour reconstituer le coût des aidants.
Coût de fin de vie	ATIH ENCC 2017 INSEE décès 2018  INSEE décès 2018	GHM 05M22E : autres affections de la CMD 05 avec décès : séjours de moins de 2 jours (Atih)  Décès : répartition des décès hôpital public/privé/domicile

**Tableau 15. Récapitulatif des coûts directs liés à la prise en charge initiale (€). Source : rapport technique de l'industriel – Décembre 2020**

	Edwards	MedTronic (analyse de sensibilité)	Chirurgie	Diff. Chir - Edwards	Diff. MedTronic - Edwards
<b>Échantillon</b>	5 397	3 711	7 122		
<b>Coût procédure (hors stimulateur cardiaque)</b>	8 139	8 409	22 603	14 464	270
<b>TAVI LPP (TTC)</b>	17 175,40	15 419	NA	NA	NA
<b>Transfert MCO</b>	271	286	530	259	15



<b>SSR</b>	1 378	1 668	3 999	2 621	291
<b>Stimulateur cardiaque (TTC)</b>	543	774	252	-291	231
<b>PMSI_Coût prise en charge initiale</b>	27 505	26 557	27 384	-123	-948

Légende : NA : non applicable

Les données de coûts concernant le dispositif COREVALVE Evolut PRO/R ne sont pas utilisées en analyse de référence mais dans les analyses en scénario.

Tableau 16. Coût des hospitalisations liées à une complication suite à l'implantation d'une bioprothèse valvulaire chirurgicale ou TAVI (€ 2019), perspective collective – Phase aiguë. Source : rapport technique de l'industriel – Décembre 2020

	Coût moyen (€)	Écart-type	Min	Max
<b>Fibrillation atriale</b>	2 569	2 098	713	19 627
<b>AVC</b>	6 774	4 996	1 091	37 693
<b>Infarctus du myocarde</b>	4 717	4 521	766	32 950
<b>Hémorragies</b>	3 745	3 379	393	17 571
<b>Insuffisance rénale aiguë</b>	9 177	7 946	996	29 079
<b>Accident ischémique transitoire</b>	2 500	1 399	958	7 232
<b>Implantation de stimulateur cardiaque permanent</b>	8 884	11 982	961	48 483
<b>Réhospitalisation liée à la valve/procédure/insuffisance cardiaque</b>	2 226	5 358	290	50 567

Tableau 17. Coût des hospitalisations liées à une complication suite à l'implantation d'une bioprothèse valvulaire chirurgicale ou TAVI (€2019), perspective collective – Phase chronique. Source : rapport technique de l'industriel – Décembre 2020

Évènement	Valeur issue de publications (€)	Coût de suivi mensuel actualisé (€, 2019)
<b>Fibrillation atriale</b>	3 579	156
<b>Infarctus du myocarde</b>	8 131	726
<b>Accident vasculaire cérébral</b>	14 126	1 261
<b>Stimulateur cardiaque</b>	6 674	144

Tableau 18. Valorisation du coût de décès. Source : rapport technique de l'industriel – Décembre 2020

70 ans et +	Hôpital public ou ESPIC	Clinique privée (OQN)	Autres : certification MG	Coût moyen d'un décès (€)
<b>Nombre de décès en 2018</b>	207 146	31 486	223 299	732,55
<b>Coûts actualisés (€,2019)</b>	1 483,73	707,42	39,24	

**Les coûts de transport** n'ont pas été pris en compte en raison des hypothèses nécessaires sur les distances moyennes aux centres implantateurs/hôpitaux/cardiologues, de l'impact très limité et d'un différentiel marginal entre les deux stratégies par rapport à l'ensemble des coûts associés à la sténose aortique.

Seuls les coûts des AVC invalidants ont été pris en compte, considérant que cette complication était la plus sévère qui pouvait survenir après un remplacement valvulaire.

#### 4.1.5.2. Mesure, valorisation et calcul des coûts

Poste de coût	Calcul des coûts
<b>Coût de l'hospitalisation index</b>	Valorisation fondée sur les coûts par GHM de l'échelle nationale des coûts à méthodologie commune (ENCC). Estimation des coûts moyens distinguant les interventions ayant nécessité la pose concomitante d'un stimulateur cardiaque.
<b>Coût moyen d'un stimulateur cardiaque</b>	Calcul à partir des données de la liste en sus de l'année 2018 comme moyenne pondérée des montants remboursables et des quantités vendues pour tous les modèles distribués en 2018.
<b>Coûts moyens de réadaptation cardiaque (SSR)</b>	Valorisation à partir du PMSI SSR 2017-2018. Estimations réalisées à partir des séjours SSR des patients transférés pour chacune des sous-populations d'analyse.
<b>Coûts de soins de contrôle et de surveillance post-interventionnels</b>	Valorisation des séjours des transferts MCO relatifs à la surveillance post-interventionnelle uniquement pour éviter un double comptage (DP Z488 : autres soins de contrôle chirurgicaux précisés).
<b>Coûts de suivi des patients sans complication suite à l'hospitalisation initiale</b>	Valorisation à partir de la réévaluation des bioprothèses valvulaires aortiques implantées par voie artérielle transcutanée ou par voie transapicale. Estimation à partir des données statistiques des professionnels de santé libéraux de l'AM (données agrégées de 2017 issues du Snir) pour les consultations, à partir de la base de données des actes CCAM remboursés en 2018 pour les actes techniques et à partir des tarifs de la base LPP'AM et de la posologie recommandée par l'ESC, pour les traitements pharmacologiques.
<b>Coût des complications</b>	Estimation des coûts de suivi générés par les complications chroniques (FA, AVC invalidants et pose de stimulateur cardiaque qui nécessitent un suivi à vie et IM qui nécessite un suivi au moins sur 1 an) à partir de publications françaises
<b>Coût des aidants</b>	Estimation à partir de la publication de Barral <i>et al.</i> , 2019. Valorisation par la méthode de remplacement ou « <i>proxy good method</i> ».

## Analyse HAS

- Les coûts issus du PMSI correspondent aux coûts réels observés en 2017-2018 en pratique clinique en France : le risque chirurgical des patients considérés sur cette période ne peut être déduit de la base de données administrative puisque sur cette période, les TAVI étaient réservés essentiellement aux patients inopérables et à risque chirurgical élevé. La sévérité de ces séjours étant plus élevée que celle des patients à faible risque, la valorisation de leurs coûts est donc probablement surestimée. En revanche, la répartition des séjours chirurgicaux en fonction du risque chirurgical n'est pas connue. Il est donc difficile de déduire des données du PMSI les coûts inhérents aux séjours des patients à faible risque chirurgical. Par ailleurs, les données issues du PMSI MCO ou SSR sont disponibles pour l'année 2019 : il aurait été souhaitable de les utiliser.
- Dans l'essai PARTNER 3, le taux d'implantation de stimulateurs cardiaques au cours de l'hospitalisation initiale était de 6,6% et 4,1% respectivement pour le bras SAPIEN 3 et chirurgie. A un an, ce taux était de 7,5% *versus* 5,5%. Le choix de l'industriel de considérer que le coût du stimulateur cardiaque est intégré à celui du coût de l'hospitalisation initiale en analyse de référence est discutable.
- Les coûts des événements indésirables sévères ou graves qui sont indépendants des événements intercurrents considérés dans le modèle ne sont pas pris en compte.
- Le coût des aidants est pris en compte uniquement dans le contexte des AVC invalidants, choix favorisant la stratégie SAPIEN 3 en raison notamment d'une incidence des AVC invalidants inférieure à celle de la stratégie chirurgicale durant les 2 premières années du modèle. La prise en compte du coût des aidants pour d'autres événements intercurrents pertinents était attendue. L'impact du coût des aidants sur l'incertitude associée au résultat du modèle reste en partie inconnu en l'absence d'autres sources de données permettant le calcul de la contribution des autres complications chroniques et sévères liées à l'intervention.
- L'intégration des coûts de transport supportés par les patients a fait l'objet d'une analyse en scénario. Même si leur impact sur le RDCR est très faible, ces coûts auraient dû être pris en compte dans l'analyse de référence.
- L'étude de Le Heuzey sur laquelle repose le coût de la FA est ancienne : une évolution de la prise en charge et de ses coûts induits est susceptible d'avoir eu lieu depuis 2004. Aucune source française pertinente plus récente n'a été identifiée par l'industriel.

Sur la forme, un certain nombre d'éléments font défaut dans le rapport technique de l'industriel :

- L'industriel n'a pas présenté de tableau de synthèse permettant de disposer des ressources consommées et les coûts unitaires en analyse de référence.
- Pour l'identification, la mesure et la valorisation des coûts, des sous populations ont été distinguées parmi les patients hospitalisés : patients ayant eu un TAVI (SAPIEN 3 : population 1.1 ; COREVALVE : population 1.2) et patients ayant eu une chirurgie (population 2). Il est confusionnant de parler de sous-populations et de mentionner COREVALVE, non pris en compte dans l'analyse de référence.
- Des niveaux de risque (niveau 1 à 4, niveau T et niveau Z) ont été définis dans la détermination des coûts d'hospitalisation (**tableaux 16 à 19**) sans qu'aucune précision ne soit donnée sur la manière dont ils ont été estimés ni sur ce qu'ils représentent.
- Dans le **tableau 33** (rapport technique, page 124) portant sur la valorisation des coûts de suivi liés aux complications ayant nécessité une réhospitalisation (phase chronique), le taux

d'actualisation appliqué n'est pas mentionné et il n'est pas précisé si les coûts de la phase aiguë ont été soustraits pour chacun des évènements.

#### 4.1.6. Validation

##### Validation interne

Les paramètres, les calculs et les résultats du modèle ont été vérifiées par un économiste de la santé externe à l'équipe de développement du modèle. Des vérifications ont été entreprises, aussi bien dans les formules que dans l'enchaînement des macros pour certaines analyses (analyses déterministes et probabilistes). L'examen du modèle a été effectué à l'aide d'une liste de contrôle qualité comprenant une vingtaine de tests indépendants pour vérifier la fonctionnalité du modèle et identifier les erreurs logiques.

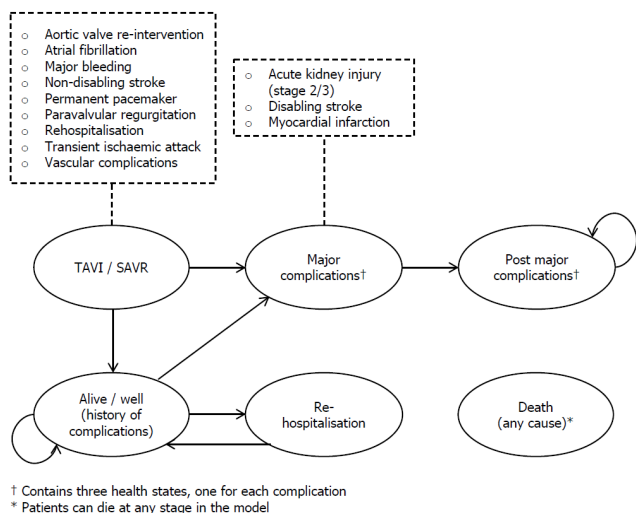
##### Validation croisée

Le seul modèle identifié dans l'indication évalué est celui de l'Agence d'évaluation de technologies de santé irlandaise HIQA (2019). La structure du modèle dans l'évaluation proposée ressemble en partie à celle de l'HIQA (ex. utilisation d'un modèle de Markov, utilités estimés dérivées de la littérature). En revanche, si les mêmes événements indésirables ont été pris en compte, des choix différents ont été faits quant à leur caractérisation en tant qu'évènements intercurrents ou états de santé dans les deux modèles.

##### Analyse HAS

- La vérification interne du modèle est assez bien décrite. Une annexe proposant tous les éléments de contrôle (les 20 tests indépendants) aurait pu être documentée.
- L'industriel propose notamment une comparaison de son modèle à celui de l'Agence irlandaise de l'évaluation des technologies de santé (HIQA). Il est regrettable que l'industriel n'ait pas explicité les différences au niveau de l'utilisation des événements indésirables en tant qu'évènements intercurrents ou événements contribuant à la définition des états de santé autre que l'état « AVC invalidant ». **La figure 4** montre clairement les différences entre les deux au niveau de la définition des états de santé. Par exemple, les ré-hospitalisations ont été définies comme un état de santé dans le modèle de l'HIQA alors qu'elles ont été considérées comme un événement intercurrent dans le modèle de l'industriel. De même, la notion de complications majeures qui regroupe plusieurs événements indésirables dans le modèle HIQA n'a pas été privilégiée dans le modèle de l'industriel qui, à l'exception de l'état « Vivant et bien portant », repose sur des définitions des états de santé excluant des événements indésirables qui pourraient représenter des vraies complications majeures.

Figure 4. Modèle de l'HIQA- Source : rapport de l'agence irlandaise (HIQA)- Novembre 2019



- Les comparaisons croisées du modèle de l'industriel et de celui de l'HIQA (2019) ou TAM *et al.* (2020) ne constituent en aucun cas un exemple de validation externe du modèle. Une validation externe devrait se fonder sur un jeu de données indépendantes de celles utilisées dans le modèle proposé. À ce propos, il est regrettable que l'industriel n'ait pas utilisé, par exemple, les données sur le questionnaire EQ-5D-3L de l'essai PARTNER 2 valorisées par la matrice française de Chevallier *et al.* (2012) ou les données d'utilités de Baron *et al.* (2017) utilisées dans l'évaluation de l'HIQA dans un jeu de validation externe sur les données d'utilités. Ces données portent sur des patients à risque intermédiaire et une ancienne génération de SAPIEN mais elles constituent des données spécifiques à ce dispositif et pourraient même correspondre à un scénario conservateur puisque SAPIEN 3 représente la dernière génération de la gamme SAPIEN.

## 4.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

### 4.2.1. Résultats dans l'analyse de référence

#### 4.2.1.1. Résultats de l'étude d'efficacité

SAPIEN 3 domine la chirurgie de remplacement valvulaire aortique grâce à un bénéfice en termes de QALY de 0,64 et une réduction des coûts de 7 737 € pour un horizon temporel de 15 ans.

Tableau 19. Résultats de l'analyse de référence - Source : rapport technique de l'industriel - Décembre 2020

Résultats	SAPIEN 3	Chirurgie de remplacement	Différentiel
QALYs - Total actualisé	7,49	6,85	0,64
Coûts (€) - Total actualisé	40 855	48 592	7 737
RDCR actualisé (€/QALY) ou dominance	SAPIEN 3 dominant		

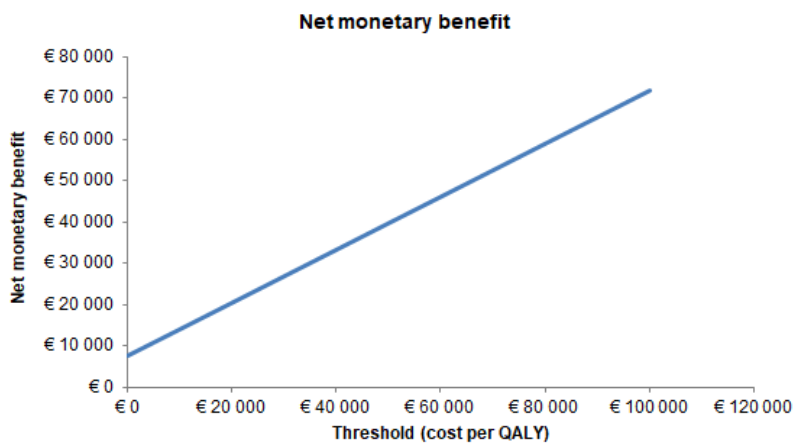
SAPIEN 3 domine aussi la chirurgie de remplacement valvulaire aortique grâce à un bénéfice relatif en termes d'années de vie gagnées de 0,33 sur un horizon temporel de 15 ans.

Tableau 20. Résultats de l'analyse de référence, en année de vie gagnée - Source : rapport technique de l'industriel – Décembre 2020

Résultats	SAPIEN 3	Chirurgie de remplacement	Différentiel
Années de vie - Total actualisé	10,17	9,84	0,33
Coûts (€) - Total actualisé	40 855	48 592	7 737
RDCR actualisé (€/année de vie gagnée) ou dominance			SAPIEN 3 dominant

## Présentation en termes de bénéfice monétaire net

Figure 5. Bénéfice monétaire net de SAPIEN 3 comparé à la chirurgie- Source : rapport technique de l'industriel – Décembre 2020



Le BMN de SAPIEN 3 comparé à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique est positif quelle que soit la disposition à payer.

### 4.2.1.2. Résultats de l'étude de coût

Le coût total de SAPIEN 3 a été estimé sur 15 ans à 40 855 € *versus* 48 592 € pour la chirurgie de remplacement, soit un différentiel de 7 737 €. L'acquisition de la prothèse SAPIEN 3 représente environ 42 % du coût total de la stratégie SAPIEN 3.

Tableau 21. Coût total par poste - Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2020

Coûts	SAPIEN 3	Chirurgie de remplacement	Différentiel
<b>Épisode aigu</b>			
Bioprothèse SAPIEN 3 (€)	17 175	0	17 175
Hospitalisation initiale (€)	8 682	22 854	-14 172
Transfert en MCO (surveillance) (€)	270	529	-259
Transfert en SSR (réadaptation) (€)	1 378	3 999	-2 621
<b>Suivi</b>			
Suivi ambulatoire (€)	1 538	1 017	521

Complications (€)	5 790	3 766	2 023
Fibrillation atriale (€)	1 813	8 077	-6 264
AVC invalidant (€)	3 902	8 011	-4 109
Fin de vie (€)	308	339	-31
<b>TOTAL (€)</b>	<b>40 855</b>	<b>48 592</b>	<b>-7 737</b>

#### 4.2.1.3. Résultats de santé

Le gain en année de vie et en QALY actualisé avec SAPIEN 3 est respectivement de 0,33 années de vie et 0,64 QALYs (cf. **Tableaux 20 et 21**).

Le **Tableau 22** présente les résultats de santé exprimés par état de santé et montre que le différentiel en termes de survie et de qualité vie est principalement porté par l'état « Vivant et bien portant ».

**Tableau 22. Résultats de santé exprimés par état de santé et différence incrémentale - Source : rapport technique de l'industriel – Décembre 2020**

	SAPIEN 3	Chirurgie de remplacement
<b>Années de vie gagnée (AVG non actualisées)</b>		
Vivants sans complication	10,81	6,87
Fibrillation atriale	0,98	4,39
AVC invalidant	0,11	0,24
<b>Total AVG</b>	<b>11,91</b>	<b>11,50</b>
<b>AVG incrémentales non actualisées</b>	<b>0,41</b>	
<b>QALYs (actualisés)</b>		
Vivants sans complication	6,94	4,42
Fibrillation atriale	0,510	2,34
AVC invalidants	0,04	0,09
<b>Total QALY</b>	<b>7,49</b>	<b>6,85</b>
<b>QALYs incrémentaux actualisés</b>	<b>0,64</b>	

#### Analyse HAS

La présentation des résultats est assez claire.

Les coûts liés aux hospitalisations initiales sont issus des coûts réels observés à partir du PMSI en 2017-2018 en pratique clinique en France. Le différentiel de ce coût, en faveur de SAPIEN 3, doit être interprété avec prudence car les séjours de ces patients ne sont pas représentatifs des patients à faible risque chirurgical (le risque chirurgical des patients considérés au cours de cette période n'est pas renseigné). Le coût des séjours induits par la stratégie TAVI est probablement surestimé en raison d'une sévérité des séjours étant plus élevée que celle des patients à faible risque chirurgical. En revanche, la répartition des séjours chirurgicaux en fonction du risque chirurgical n'étant pas connue, il est difficile de conclure en termes de différentiel de coûts liés aux hospitalisations initiales entre les deux stratégies.

Le **tableau 44** (p.154) du rapport technique de l'analyse d'efficacité décrivant les résultats de santé (années de vie gagnées et QALY) ne contient pas les valeurs actualisées des années de vie gagnées. Le tableau présentant les coûts par état de santé n'a pas été fourni.

## 4.2.2. Analyse de l'incertitude dans l'analyse de référence

### 4.2.2.1. Analyse de sensibilité sur les paramètres de l'analyse de référence

#### Analyse de sensibilité déterministe

Le **Tableau 23** présente les paramètres intégrés dans les analyses de sensibilité (valeur, borne inférieure, borne supérieure et source).

Tableau 23. Paramètres de l'analyse de sensibilité déterministe – Source : rapport technique – Novembre 2020

Paramètres	Valeur de référence	Analyse de sensibilité		Source/justification
		Borne basse	Borne haute	
Âge (médiane)	73	65	85	Avis CNEDiMTS
Proportion d'hommes	69%	65%	73%	IC95% PARTNER 3
Taux d'actualisation coûts & QALY (1 à 15 ans) :	2,5%	2,5%	5,5%	Guide méthodologique HAS provisoire juillet 2019
TAVI avec SAPIEN 3 : taux de mortalité à 30 jours	0,4%	0%	0,973%	IC95% PARTNER 3
TAVI avec SAPIEN 3 : taux de nouvelle fibrillation atriale à 30 jours	4,1%	2,3%	5,9%	IC95% PARTNER 3
TAVI avec SAPIEN 3 : taux de nouveau stimulateur cardiaque permanent à 30 jours	14,6%	13,8%	15,5%	IC95% PMSI
TAVI avec SAPIEN 3 : taux d'accident vasculaire cérébral invalidant à 30 jours	0,0%	0,0%	1,0%	-
Chirurgie : taux de mortalité à 30 jours	1,1%	0,16%	2,04%	IC95% PARTNER 3
Chirurgie : taux d'apparition d'une nouvelle fibrillation atriale à 30 jours	35,8%	31,5%	40,1%	IC95% PARTNER 3
Chirurgie : taux d'un nouveau stimulateur cardiaque permanent à 30 jours	4,3%	3,86%	4,79%	IC95% PMSI
Chirurgie : taux d'accident vasculaire cérébral invalidant à 30 jours	0,44%	0,00%	1,04%	IC95% PARTNER 3
SAPIEN 3 : « vivant et bien portant » vers « FA » (transition mensuelle mois 2 à 12)	0,11%	0,00%	0,42%	IC95% PARTNER 3
SAPIEN 3 : « vivant et bien portant » vers « AVC invalidant » (transition mensuelle mois 2 à 12)	0,018%	0,00%	0,14%	IC95% PARTNER 3
SAPIEN 3 : « AF » vers « AVC invalidant » (transition mensuelle mois 2 à 12)	0,018%	0,00%	0,14%	IC95% PARTNER 3



Chirurgie : « vivant et bien portant » vers « FA » (transition mensuelle mois 2 à 12)	0,155%	0,00%	0,51%	IC95% PARTNER 3
Chirurgie : « vivant et bien portant » vers « AVC invalidant » (transition mensuelle mois 2 à 12)	0,061%	0,00%	0,28%	IC95% PARTNER 3
Chirurgie : « FA » vers « AVC invalidant » (transition mensuelle mois 2 à 12)	0,061%	0,00%	0,28%	IC95% PARTNER 3
SAPIEN 3 : « vivant et bien portant » vers « FA » (transition mensuelle mois 13 à 24)	0,064%	0,00%	0,29%	IC95% PARTNER 3
SAPIEN 3 : « vivant et bien portant » vers « AVC invalidant » (transition mensuelle mois 13 à 24)	0,051%	0,00%	0,25%	IC95% PARTNER 3
SAPIEN 3 : « FA » vers « AVC invalidant » (transition mensuelle mois 13 à 24)	0,051%	0,00%	0,25%	IC95% PARTNER 3
Chirurgie : « vivant et bien portant » vers « FA » (transition mensuelle mois 13 à 24)	0,108%	0,00%	0,40%	IC95% PARTNER 3
Chirurgie : « vivant et bien portant » vers « AVC invalidants » (transition mensuelle mois 13 à 24)	0,00%	0,00%	0,25%	IC95% PARTNER 3
Chirurgie : « FA » vers « AVC invalidant » (transition mensuelle mois 13 à 24)	0,00%	0,00%	0,25%	IC95% PARTNER 3
SAPIEN 3 : « vivant et bien portant » vers « FA » (transition mensuelle à partir de 25 mois)	0,064%	0,00%	0,29%	IC95% PARTNER 3
SAPIEN 3 : « vivant et bien portant » vers « AVC invalidant » (transition mensuelle à partir de 25 mois)	0,004%	0,00%	0,06%	IC95% SAFE
SAPIEN 3 : « FA » vers « AVC invalidant » (transition mensuelle à partir de 25 mois)	0,058%	0,00%	0,27%	IC95% Cotté
Chirurgie : « vivant et bien portant » vers « FA » (transition mensuelle à partir de 25 mois)	0,108%	0,00%	0,40%	IC95% PARTNER 3
Chirurgie : « vivant et bien portant » vers « AVC invalidant » (transition mensuelle à partir de 25 mois)	0,004%	0,00%	0,06%	IC95% SAFE
Chirurgie : « FA » vers « AVC invalidant » (transition mensuelle à partir de 25 mois)	0,058%	0,00%	0,27%	IC95% Cotté
Risque relatif de décès FA	1,5	1,39	1,54	BMJ [40]
Risque relatif de décès par accident vasculaire cérébral invalidant (mois 1)	2,3	1,3	3	Shah, A. et al. [41]
Risque relatif de décès en cas d'accident vasculaire cérébral invalidant (mois 2+)	2,3	1,3	3	Shah, A. et al. [41]
Risque relatif de décès avec réintervention : SAPIEN 3	2,2	1,76	2,64	IC95% PARTNER 3
Risque relatif de décès avec réintervention chirurgicale	2,22	1,7676	2,6464	IC95% PARTNER 3

Ratio de risque de mortalité vs chirurgie : SAPIEN 3	0,7575	0,35	1,63	IC95% PARTNER 3
Décrément d'utilité : fibrillation atriale	0,13	0,08	0,18	Revue littérature européenne
Décrément d'utilité : AVC invalidant	0,30	0,21	0,39	Revue littérature européenne
Coût de l'intervention : SAPIEN 3 (€)	27 505	20 599	30 898	Hypothèse [-25%;+12%]
Coût de l'intervention : chirurgie (€)	27 382	21 906	32 858	Hypothèse ± 20%
Tarif de la bioprothèse SAPIEN 3 (€)	17 175,40	14 248,63	17 175,40	Intervalle : [-17% ; 0%]
Coût de la fibrillation atriale : par mois à partir du deuxième mois (€)	156	125	187	Hypothèse ± 20%
Coût d'un accident vasculaire cérébral invalidant (mois 1) : par mois (€)	8 874	7 991	9 757	Schmidt 2015, IC95%
Coût d'un accident vasculaire cérébral invalidant (mois 2+) : par mois (€)	3 361	2 688	4 033	Schmidt 2015, IC95%
Coût de « vivant et bien portant » par mois (mois 2+) (€)	13	10	15	Hypothèse ± 20%
Complications du stimulateur cardiaque (par mois) (€)	144	115	172	Hypothèse ± 20%
Frais de réhospitalisation TAVI avec SAPIEN 3	2 226	2 087	2 365	PMSI IC95%
Frais de réhospitalisation après chirurgie (€)	2 226	2 087	2 365	PMSI IC95%
Coût de la réintervention TAVI avec SAPIEN 3 (€)	27 505	20 599	30 898	Hypothèse [-20%; +12%]
Coût de la réintervention chirurgicale (€)	27 031	20 922	31 383	Hypothèse [-23%; +16%]

Le **Tableau 24** présente les résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les paramètres du modèle. Les résultats sont exprimés en termes de RDCR et de bénéfice monétaire net. Les résultats de l'analyse de sensibilité sur le prix de SAPIEN 3 sont présentés dans le **Tableau 26**.

Tableau 24. Résultats de l'analyse de sensibilité - Source : rapport technique – Novembre 2020

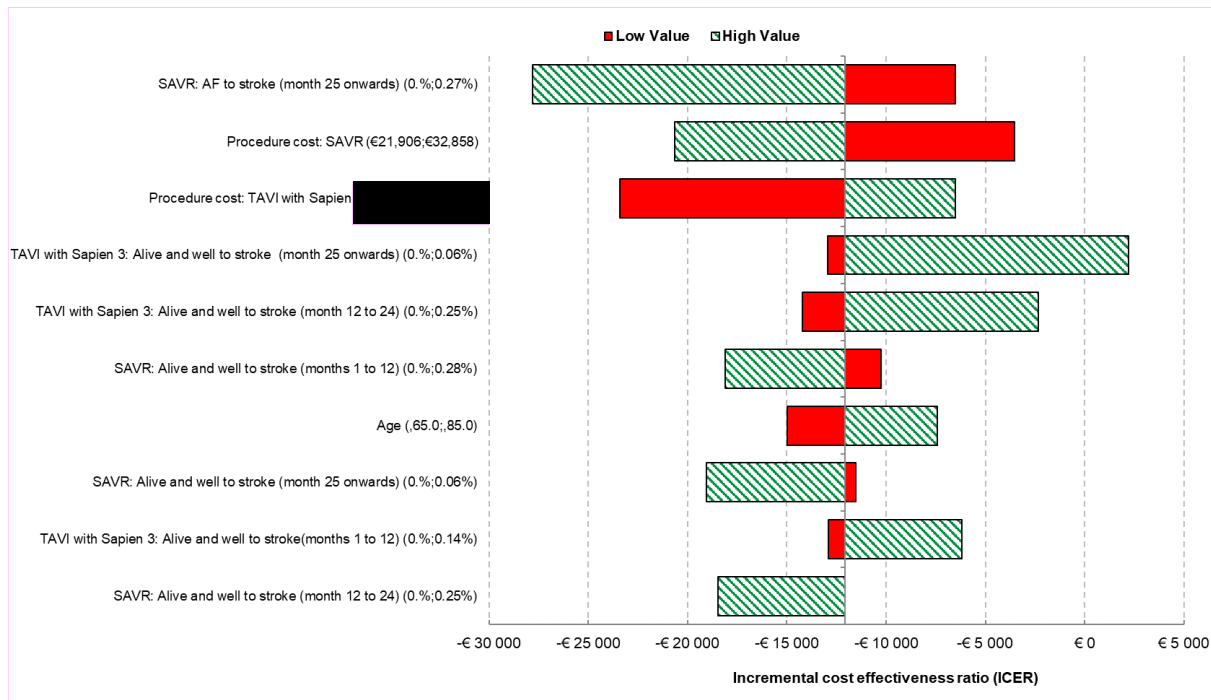
Analyse de Référence. SAPIEN 3 Dominant (-7 737 € / +0,64 QALYs)	AR.	Borne Basse		Borne Haute	
		Valeur	RDCR (€/QALY)	Valeur	RDCR (€/QALY)
Age	73	65	- 14 995	85	-7 433
Proportion hommes (%)	69	64.841	- 12 176	73.159	-11 999
Taux d'actualisation : coûts (1-30 ans)	2.5%	2.5%	- 12 086	5.5%	-10 209
Taux d'actualisation : coûts (après 30 ans)	1.5%	1.5%	-12 086	2.5%	- 12 086
Taux d'actualisation : bénéfices (1-30ans)	2.5%	2.5%	- 12 086	5.5%	- 14 770
Taux d'actualisation : bénéfices (après 30 ans)	1.5%	1.5%	- 12 086	2.5%	- 12 086
SAPIEN 3 : risque de mortalité à 30 jours	0.403%	0.0%	-12 028	0.973 %	-12 178

SAPIEN 3 : risqué de survenue d'une nouvelle fibrillation atriale à 30 jours	4.077%	2.298 %	- 12 212	5.855 %	- 11 933
SAPIEN 3 : Risque d'une nouvelle pose de stimulateur cardiaque à 30 jours (%)	14.645	13.773	-12 376	15.516	-14 609
SAPIEN 3 : risque de survenue d'un AVC invalidant (30 jours) (%)	0	0	-12 086	1	- 7 183
Chirurgie : risque de mortalité à 30 jours (%)	1.101	0.163	- 12 190	2.040	- 11962
Chirurgie : risque de survenue d'une nouvelle fibrillation atriale (30 jours) (%)	35.772	31.462	- 11 736	40.083	- 12 368
Chirurgie : Risque d'une nouvelle pose de stimulateur cardiaque (30 jours) (%)	4.326	3.863	- 11 923	4.788	- 12 115
Chirurgie : risque de mortalité (30 jours) (%)	0.441	0	-10 000	1.036	- 14 746
SAPIEN 3 : « vivant et bien portant » vers « FA » (1 <sup>er</sup> au 12 <sup>e</sup> mois) (%)	0.114	0	- 12 172	0.418	- 11 836
SAPIEN 3 : « vivant et bien portant » vers « AVC invalidant » (1 <sup>er</sup> au 12 <sup>e</sup> mois) (%)	0.018	0	- 12 910	0.140	- 6 180
SAPIEN 3 : « FA » vers « AVC invalidant » (1 au 12e mois) (%)	0.018	0	- 12 126	0.140	- 11 822
Chirurgie : « vivant et bien portant » vers « FA » (1 au 12 <sup>e</sup> mois) (%)	0.155	0	- 12 007	0.508	- 12 250
Chirurgie : « vivant et bien portant » vers « AVC invalidant » (1 au 12 <sup>e</sup> mois) (%)	0.061	0	-10 240	0.282	- 18 096
Chirurgie : « FA » vers « AVC invalidant » (1 au 12 <sup>e</sup> mois) (%)	0.061	0	- 11 036	0.282	- 15 747
SAPIEN 3 : « vivants et bien portants » vers « FA » (12 au 24 <sup>e</sup> mois) (%)	0.064	0	- 12 111	0.290	-11 991
SAPIEN 3 : vivant et bien portant to stroke (12 au 24 <sup>e</sup> mois) (%)	0.051	0	- 14 208	0.253	- 2 348
SAPIEN 3 : « FA » vers « AVC invalidant » (12 au 24 <sup>e</sup> mois) (%)	0.051	0	- 12 215	0.253	- 11 577
Chirurgie : « vivant et bien portant » vers « FA » (12 au 24 <sup>e</sup> mois) (%)	0.108	0	- 12 058	0.403	- 12 158
Chirurgie : « vivant et bien portant » vers « AVC invalidant » (12 au 24 <sup>e</sup> mois) (%)	0.000	0	- 12 086	0.253	- 18 479
Chirurgie : « FA » vers « AVC invalidant » (12 au 24 <sup>e</sup> mois) (%)	0.000	0	- 12 086	0.253	- 16 163
SAPIEN 3 : « vivant et bien portant » vers « FA » (à partir du 25 <sup>e</sup> mois) (%)	0.064	0	- 12 352	0.290	- 10 848
SAPIEN 3 : « vivant et bien portant » vers « AVC invalidants » (à partir du 25 <sup>e</sup> mois) (%)	0.004	0	- 12 933	0.060	2 214
SAPIEN 3 : « FA » vers « AVC invalidant » (à partir du 25 <sup>e</sup> mois) (%)	0.058	0	- 13 234	0.273	- 8 109

Chirurgie : « vivant et bien portant » vers « FA » (à partir du 25 <sup>e</sup> mois) (%)	0.108	0	-11 732	0.403	- 12 679
Chirurgie : « vivant et bien portant » vers « AVC invalidant » (à partir du 25 <sup>e</sup> mois) (%)	0.004	0	- 11 536	0.060	- 19 034
Chirurgie : « FA » vers « AVC invalidant » (à partir du 25 <sup>e</sup> mois) (%)	0.058	0	- 6 528	0.273	- 27 800
Risque relatif de décès : « FA »	1.46	1.39	- 12 612	1.54	- 11 535
Risque relatif de décès : « AVC invalidant » (1 <sup>er</sup> mois)	2.30	1.30	-12 101	3.00	- 12 076
Risque relatif de décès : « AVC invalidant » (à partir du 2 <sup>e</sup> mois)	2.30	1.30	-13 263	3.00	- 11 454
Risque relatif de décès : réintervention via SAPIEN 3	2.21	1.76	- 12 076	2.64	- 12 096
Risque relatif de décès : réintervention via la chirurgie	2.21	1.76	- 12 098	2.64	- 12 076
Hazard ratio mortalité : SAPIEN 3 VS chirurgie	0.75	0.35	- 12 086	1.63	- 12 086
Décrément d'utilité : « fibrillation atriale »	0.126	0.08	-15 315	0.18	- 9 688
Décrément d'utilité : « AVC invalidant »	0.2958	0.21	- 12 250	0.39	- 11 912
Coût de la procédure : Sapien 3	27 505	20 599	- 23 427	30 898	- 6 514
Coût de la procédure : chirurgie	27 382	21 906	-3 531	32 858	- 20 642
Tarif de SAPIEN 3	17 175	14 249	- 16 893	17 175	- 12 086
Coût mensuel de la fibrillation atriale (à partir du 2 <sup>e</sup> mois)	156	125	- 10 386	187	- 13 787
Coût mensuel AVC invalidant (1 mois)	8 874	7 991	-12 062	9 757	-12 111
Coût mensuel AVC invalidant (mois 2+)	3 361	2 688	- 10 852	4 033	-13 320
Coût mensuel « vivant et bien portant » (chirurgie 2+)	13	10	-11 839	15	- 12 333
Stimulateur cardiaque : complications (par mois)	144	115	-12 654	172	- 11 518
Coût des hospitalisations : SAPIEN 3	2 226	2 087	- 12 125	2 365	-12 047
Coût des hospitalisations : Chirurgie	2 226	2 087	- 12 041	2 365	- 12 132
Coût de réintervention : SAPIEN 3	27 505	20 599	- 13 130	30 898	- 11 573
Coût de réintervention : chirurgie	27 031	20 922	- 11 217	31 383	- 12 706

Le diagramme de Tornado est présenté dans la **Figure 6**.

Figure 6. Graphique de Tornado - Source : rapport technique de l'industriel – Décembre 2020



Le **Tableau 24** et la **Figure 6** montrent que les 5 paramètres qui ont le plus d'impact sur le modèle en termes de RDCR sont les suivantes :

- la probabilité de transition (à partir de 2 ans) de l'état « FA » à l'état « AVC invalidant » pour la stratégie chirurgie ;
- les coûts de la prise en charge initiale (y compris MCO et SSR) de chaque stratégie ;
- la probabilité de transition (à partir de 2 ans) de l'état « Vivant et bien portant » à l'état « AVC invalidant » pour la stratégie SAPIEN 3 ;
- la probabilité de transition issue de l'étude de PARTNER 3 (de 1 à 2 ans) de l'état « Vivant et bien portant » à l'état « AVC invalidant » pour la stratégie SAPIEN 3.

Les résultats montrent que la chirurgie est dominée par SAPIEN 3, sauf pour l'utilisation de la borne haute de la probabilité de transition dans le bras SAPIEN 3 de « Vivant et bien portant » à « AVC invalidant » au-delà de la période des 2 ans (RDCR = 2 214 €/QALY).

Tableau 25. Analyses de sensibilité sur le prix revendiqué de SAPIEN 3 – Source : rapport technique de l'industriel – Décembre 2020

Prix	RDCR (€/QALY)	RDCR ou dominance
Réduction de [redacted] (prix de SAPIEN 3 = [redacted] € TTC)	-9 583	Sapien 3 Dominant
Réduction de [redacted] (prix de SAPIEN 3 = [redacted] € TTC)	-10 813	Sapien 3 Dominant
Réduction de [redacted] (prix de SAPIEN 3 = [redacted] € TTC)	-11 348	Sapien 3 Dominant

### Analyse de sensibilité probabiliste

L'analyse de sensibilité probabiliste a été réalisée sur 1 000 simulations.

Les distributions statistiques associées aux paramètres intégrés dans le modèle sont données dans le **Tableau 26**.

**Tableau 26. Distributions statistiques associées aux paramètres intégrés dans le modèle. Source : rapport technique de l'industriel – Décembre 2020**

Paramètres	Valeur de référence	Loi de probabilité et paramètres	Source/justification
TAVI avec SAPIEN 3 - Événements cliniques (à 30 jours)			
Nouvelle fibrillation atriale	4,1%	Distribution Beta Alpha = 17 Beta = 400	PARTNER 3
Nouveau stimulateur cardiaque permanent	14,6%	Distribution Beta Alpha = 926 Beta = 5,397	Analyse PMSI
Réhospitalisation	3,4%	Distribution Beta Alpha = 17 Beta = 479	PARTNER 3
AVC invalidant	0,0%	Distribution Beta Alpha = 0,01* Beta = 496	PARTNER 3
AVC non invalidant	0,6%	Distribution Beta Alpha = 3 Beta = 493	PARTNER 3
Infarctus du myocarde	1,0%	Distribution Beta Alpha = 5 Beta = 491	PARTNER 3
Hémorragies	3,6%	Distribution Beta Alpha = 18 Beta = 478	PARTNER 3
Insuffisance rénale aiguë avec dialyse	0,2%	Distribution Beta Alpha = 1 Beta = 495	PARTNER 3
Réintervention	0,2%	Beta distribution Alpha = 1 Beta = 495	PARTNER 3
Chirurgie - Événements cliniques (à 30 jours)			
Nouvelle fibrillation atriale	35,8%	Distribution Beta Alpha = 132 Beta = 237	PARTNER 3
Nouveau stimulateur cardiaque permanent	4,3%	Distribution Beta	Analyse PMSI

		Alpha = 322 Beta = 7,122	
Réhospitalisation	6,4%	Distribution Beta Alpha = 29 Beta = 425	PARTNER 3
AVC invalidant	0,4%	Distribution Beta Alpha = 2 Beta = 452	PARTNER 3
AVC non invalidant	2,0%	Distribution Beta Alpha = 9 Beta = 445	PARTNER 3
Infarctus du myocarde	1,3%	Distribution Beta Alpha = 6 Beta = 448	PARTNER 3
Hémorragies	24,4%	Distribution Beta Alpha = 111 Beta = 343	PARTNER 3
Insuffisance rénale aiguë avec dialyse	0,7%	Distribution Beta Alpha = 3 Beta = 451	PARTNER 3
Réintervention	0,7%	Distribution Beta Alpha = 3 Beta = 451	PARTNER 3

États de santé - Probabilités de transition mensuelles - Mois 2 à 12

SAPIEN 3 : « vivant et bien portant » vers « FA »	0,114%	Distribution Beta Alpha = 5 Beta = 395	PARTNER 3
SAPIEN 3 : « vivant et bien portant » vers 'AVC invalidant »	0,018%	Distribution Beta Alpha = 1 Beta = 495	PARTNER 3
SAPIEN 3 : « FA » vers « AVC invalidant »	0,018%	Distribution Beta Alpha = 1 Beta = 495	PARTNER 3
Chirurgie « vivant et bien portant » vers « FA »	0,155%	Distribution Beta Alpha = 4 Beta = 233	PARTNER 3
Chirurgie : « vivant et bien portant » vers « AVC invalidant »	0,061%	Distribution Beta Alpha = 3 Beta = 449	PARTNER 3

Chirurgie : « FA » vers « AVC invalidant »	0,061%	Distribution Beta Alpha = 3 Beta = 449	PARTNER 3
États de santé - Probabilités de transition mensuelles – Mois 13 à 24			
SAPIEN 3 : « vivant et bien portant » vers « FA »	0,064%	Distribution Beta Alpha = 3 Beta = 392	PARTNER 3
SAPIEN 3 : « vivant et bien portant » vers « AVC invalidant »	0,051%	Distribution Beta Alpha = 3 Beta = 492	PARTNER 3
SAPIEN 3 : « FA » vers « AVC invalidant »	0,051%	Distribution Beta Alpha = 3 Beta = 492	PARTNER 3
Chirurgie : « vivant et bien portant » vers « FA »	0,108%	Distribution Beta Alpha = 3 Beta = 230	PARTNER 3
Chirurgie : « vivant et bien portant » vers « AVC invalidants »	0,0%	Distribution Beta Alpha = 0,01* Beta = 449	PARTNER 3
Chirurgie : « FA » vers « AVC invalidant »	0,0%	Distribution Beta Alpha = 0,01* Beta = 449	PARTNER 3
États de santé - Probabilités de transition mensuelles - à partir de la troisième année			
SAPIEN 3 : « vivant et bien portant » vers « FA »	0,064%	Distribution Beta Alpha = 3 Beta = 392	PARTNER 3
SAPIEN 3 : « vivant et bien portant » vers « AVC invalidants »	0,004%	Distribution Beta Alpha = 47 Beta = 99,953	SAFE [37]
SAPIEN 3 : « FA » vers « AVC invalidants »	0,06%	Distribution Beta Alpha = 850 Beta = 60,732	Cotte et al. [38]
Chirurgie : « vivant et bien portant » vers « FA »	0,108%	Distribution Beta Alpha = 3 Beta = 230	PARTNER 3
Chirurgie : « vivant et bien portant » vers « AVC invalidants »	0,004%	Distribution Beta Alpha = 47 Beta = 99,953	SAFE [37]
Chirurgie :	0,06%	Distribution Beta	Cotte et al. [38]



« FA »vers « AVC invalidants »		Alpha = 850 Beta = 60,732	
Réhospitalisations & réinterventions - taux d'événements			
SAPIEN 3 : hospitalisations 2 à 12 mois	4,2%	Distribution Gamma Écart-type = 0,01	PARTNER 3
TAVI SAPIEN 3 : hospitalisations 13 mois à 24	1,2%	Distribution Gamma Écart-type = 0,1	PARTNER 3
TAVI SAPIEN 3 : hospitalisations à partir de la 3e année	1,2%	Distribution Gamma Écart-type = 0,1	Hypothèse – 10% de la moyenne
Chirurgie : hospitalisations année 2 mois à 12	5,0%	Distribution Gamma Écart-type = 0,01	PARTNER 3
Chirurgie : hospitalisations année 13 mois à 24	1,2%	Distribution Gamma Écart-type = 0,1	PARTNER 3
Chirurgie : hospitalisations à partir de la 3e année	1,2%	Distribution Gamma Écart-type = 0,1	Hypothèse – 10% de la moyenne
Taux de réintervention année 0	0,5%	Distribution Gamma Écart-type = 0,05%	Hypothèse – 10% de la moyenne
Taux de réintervention année 1	0,4%	Distribution Gamma Écart-type = 0,04%	Hypothèse – 10% de la moyenne
Taux de réintervention année 2	0,2%	Distribution Gamma Écart-type = 0,02%	Hypothèse – 10% de la moyenne
Taux de réintervention année 3	0,2%	Distribution Gamma Écart-type = 0,02%	Hypothèse – 10% de la moyenne
Taux de réintervention année 4	0,2%	Distribution Gamma Écart-type = 0,02%	Hypothèse – 10% de la moyenne
Taux de réintervention année 5	0,2%	Distribution Gamma Écart-type = 0,02%	Hypothèse – 10% de la moyenne
Taux de réintervention année 6	0,3%	Distribution Gamma Écart-type = 0,03%	Hypothèse – 10% de la moyenne
Taux de réintervention année 7	0,6%	Distribution Gamma Écart-type = 0,06%	Hypothèse – 10% de la moyenne
Taux de réintervention année 8	0,8%	Distribution Gamma Écart-type = 0,08%	Hypothèse – 10% de la moyenne
Taux de réintervention année 9	1,5%	Distribution Gamma Écart-type = 0,15%	Hypothèse – 10% de la moyenne
Taux de réintervention année 10	1,8%	Distribution Gamma Écart-type = 0,18%	Hypothèse – 10% de la moyenne

Taux de réintervention année 11	2,4%	Distribution Gamma Écart-type = 0,24%	Hypothèse – 10% de la moyenne
Taux de réintervention année 12	2,7%	Distribution Gamma Écart-type = 0,27%	Hypothèse – 10% de la moyenne
Taux de réintervention année 13	3,2%	Distribution Gamma Écart-type = 0,32%	Hypothèse – 10% de la moyenne
Taux de réintervention année 14	3,9%	Distribution Gamma Écart-type = 0,39%	Hypothèse – 10% de la moyenne
Taux de réintervention année 15	4,6%	Distribution Gamma Écart-type = 0,46%	Hypothèse – 10% de la moyenne
Taux de réintervention année 16	5,5%	Distribution Gamma Écart-type = 0,55%	Hypothèse – 10% de la moyenne
Taux de réintervention année 17	6,2%	Distribution Gamma Écart-type = 0,62%	Hypothèse – 10% de la moyenne
Taux de réintervention année 18	7,2%	Distribution Gamma Écart-type = 0,72%	Hypothèse – 10% de la moyenne
Taux de réintervention année 19	7,6%	Distribution Gamma Écart-type = 0,76%	Hypothèse – 10% de la moyenne
Taux de réintervention année 20	7,9%	Distribution Gamma Écart-type = 0,79%	Hypothèse – 10% de la moyenne
Taux de réintervention année 21	8,6%	Distribution Gamma Écart-type = 0,86%	Hypothèse – 10% de la moyenne
Taux de réintervention année 22	8,9%	Distribution Gamma Écart-type = 0,89%	Hypothèse – 10% de la moyenne
Risque de mortalité - probabilités de transition			
SAPIEN 3 : risque de décès à 30 jours	0,4%	Distribution Beta Alpha = 2 Beta = 494	PARTNER 3
Chirurgie : risque de décès à 30 jours	1,1%	Distribution Beta Alpha = 5 Beta = 449	PARTNER 3
Risque relatif de décès :« FA »	1,46	Distribution Lognormale Écart-type = 0,146	Hypothèse – 10% de la moyenne
Risque relatif de décès en cas d'accident vasculaire cérébral invalidant (mois 1)	2,3	Distribution Lognormale Écart-Type = 0,23	Hypothèse – 10% de la moyenne
Risque relatif de décès en cas d'accident vasculaire cérébral invalidant (mois 2+)	2,3	Distribution Lognormale Écart-Type = 0,23	Hypothèse – 10% de la moyenne

Risque relatif de décès avec réintervention TAVI avec SAPIEN 3	2,21	Distribution Lognormale Écart-Type = 0,22	Hypothèse – 10% de la moyenne
Risque relatif de décès avec réintervention chirurgicale	2,21	Distribution Lognormale Écart-Type = 0,22	Hypothèse – 10% de la moyenne
Désutilités par état de santé et par événement			
Fibrillation atriale (FA)	0,13	Distribution Gamma Écart-type = 0,01	Hypothèse – 10% de la moyenne
AVC invalidant	0,30	Distribution Gamma Écart-type = 0,03	Hypothèse – 10% de la moyenne
Frais – prise en charge initiale (€)			
SAPIEN 3	27 505	Distribution Gamma Écart-type = 9 627	Hypothèse – 35% de la moyenne
Chirurgie	27 382	Distribution Gamma Écart-type = 9 584	Hypothèse – 35% de la moyenne
Coûts – Complications (€)			
AVC non invalidant	6 774	Distribution Gamma Écart-type = 4,996	Analyse PMSI
AIT	2 500	Distribution Gamma Écart-type = 1 399	Analyse PMSI
Infarctus du myocarde : coût des 30 premiers jours	4 717	Distribution Gamma Écart-type = 1 415	Analyse PMSI
Infarctus du myocarde : coût mensuel de 30 jours à 12 mois	726	Distribution Gamma Écart-type = 218	Analyse PMSI
Coût total de l'hémorragie	3 745	Distribution Gamma Écart-type = 3 379	Analyse PMSI
Insuffisance rénale aiguë avec dialyse	9 177	Distribution Gamma Écart-type = 7 946	Analyse PMSI
Réintervention : SAPIEN 3	27 504,85	Distribution Gamma Écart-type = 2 750	Analyse PMSI
Réintervention : chirurgie	27 030,72	Distribution Gamma Écart-type = 2 703	Analyse PMSI
Coûts - coût de l'état de santé par mois (€)			
Fibrillation atriale : premier mois	2 569	Distribution Gamma Écart-type = 2 098	Analyse PMSI
Fibrillation atriale : à partir du 2e mois	156	Distribution Gamma Écart-type = 16	Analyse PMSI
AVC invalidant : premier mois (coût des aidants inclus)	8 874	Distribution Gamma Écart-type = 4 996	Analyse PMSI

AVC invalidant - à partir du deuxième mois (coût des aidants inclus)	3 361	Distribution Gamma Écart-type = 126	Analyse PMSI
« vivant et bien portant » - suivi mensuel : SAPIEN 3 (année 1)	25,74	Distribution Gamma Écart-type = 2,57	Hypothèse – 10% de la moyenne
« vivant et bien portant » - suivi mensuel : SAPIEN 3 (années 2 et suivantes)	12,50	Distribution Gamma Écart-type = 1,25	Hypothèse – 10% de la moyenne
« vivant et bien portant » - suivi mensuel : chirurgie (année 1)	30,09	Distribution Gamma Écart-type = 3,01	Hypothèse – 10% de la moyenne
« vivant et bien portant » - suivi mensuel : chirurgie (années 2 et suivantes)	12,50	Distribution Gamma Écart-type = 1,25	Hypothèse – 10% de la moyenne
Coûts - Coûts des événements de long terme (€)			
Complications du stimulateur cardiaque (par mois)	144	Distribution Gamma Écart-type = 14	Hypothèse – 10% de la moyenne
Hospitalisation : SAPIEN 3	2 226	Distribution Gamma Écart-type = 5 358	Analyse PMSI
Hospitalisations : chirurgie	2 226	Distribution Gamma Écart-type = 5 358	Analyse PMSI
Coût unique du décès	732,55	Distribution Gamma Écart-type = 147	Analyse PMSI

Les résultats de santé estimés dans l'analyse de sensibilité probabiliste sont donnés dans le **Tableau 27**.

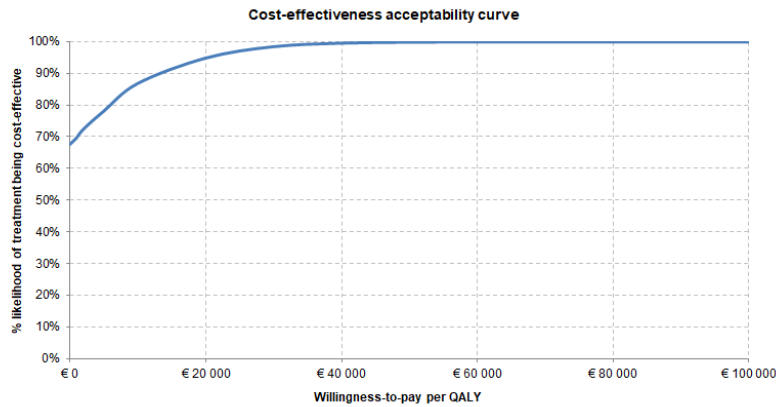
**Tableau 27. Résultats de santé estimés dans l'analyse de sensibilité probabiliste – Source : rapport technique de l'industriel – Décembre 2020**

Analyse probabiliste	SAPIEN 3 vs Chirurgie	Analyse de référence
$\Delta$ coût total moyen (€) [IC 95%]	- 6 689 [-5 817 ; -7 560]	-7 731
$\Delta$ années de vie gagnées [IC 95%]	0,41 [0,40 - 0,42]	0,41(*)
$\Delta$ QALYs [IC 95%]	0,64 [0,63 - 0,64]	0,64
Ratio différentiel coût/année de vie gagnée (€) [IC 95%]	Dominant*	Dominant
Ratio différentiel coût/QALY (€) [IC 95%]	Dominant*	Dominant

(\*) : résultat non actualisé

La **Figure 7** montre que SAPIEN 3 est la stratégie dominante dans 70 % des cas pour une disposition à payer de 0 €/QALY. Cette probabilité se rapproche des 100% dès que la disposition à payer atteint 40 000 €/QALY.

Figure 7. Courbe d'acceptabilité – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2020



#### 4.2.2.2. Analyses de sensibilité en scénario

Le **Tableau 28** synthétise les 33 analyses de sensibilité en scénario réalisées. Ces analyses portent sur :

- les choix structurants de l'évaluation tels que l'horizon temporel (1 an, 2 ans, 3 ans, 5 ans, 10 ans, 20 ans et 50 ans), les stratégies comparées (3 scénarios intégrant COREVALVE Evolut PRO/R à partir de données naïves ou de données issues de comparaisons indirectes) ;
- les hypothèses de modélisation (ex. âge de 65 ans à l'entrée du modèle, hypothèses sur les taux de mortalité et les AVC et les réinterventions après 2 ans, hypothèses sur les probabilités de transition, inclusion des coûts de transports, inclusion des EI à 30 jours et prise en compte d'une désutilité spécifique aux hospitalisations/réhospitalisations) ;
- l'intégration des données de l'essai PARTNER 3 non prises en compte dans l'analyse de référence (ex. utilités extraites de l'étude PARTNER à 1 an).
- les résultats des analyses en scénario sont concordants avec les résultats de l'analyse de référence. SAPIEN 3 est toujours dominant, même en présence de COREVALVE Evolut PRO/R.

Tableau 28. Analyses de sensibilité en scénario – Source : rapport technique de l'industriel – Décembre 2020

Scénario proposé	Horizon	Δ Coûts (€)	Δ QALYs	RDCR / Dominance	Version Modèle
S0. Scénario de référence + DSA + PSA	15 ans	- 7 737	0,64	Dominant	V5.6
S1. Horizon 1 an	1 an	-1 277	0,05	Dominant	V5.6
S2. Horizon 2 ans	2 ans	-1 811	0,10	Dominant	V5.6
S3. Horizon 3 ans	3 ans	-2 285	0,14	Dominant	V5.6
S4. Horizon 5 ans	5 ans	-3 331	0,23	Dominant	V5.6
S5. Horizon 10 ans	10 ans	-5 980	0,44	Dominant	V5.6
S6. Horizon 20 ans	20 ans	-8 159	0,79	Dominant	V5.6
S7. Horizon 50 ans + DSA + PSA	50 ans	- 7 974	0,86	Dominant	V5.6
S8. Mortalité équivalente sur l'ensemble de la période	15 ans	-9 431	0,43	Dominant	V5.6
S9. Mortalité équivalente après 2 ans	15 ans	-9 365	0,49	Dominant	V5.6

S10. Mortalité équivalente sur l'ensemble de la période ET taux de réhospitalisations équivalents	15 ans	- 9 415	0,43	Dominant	V5.6
S11. Non prise en compte du coût des aidants pour les AVC invalidants	15 ans	- 5 231	0,64	Dominant	V5.6
S12. Inclusion des coûts des EI à 30 jours	15 ans	- 8 815	0,64	Dominant	V5.6
S13. Inclusion des coûts des transports (MCO, SSR, réhospitalisation et ré-intervention)	15 ans	-7 770	0,64	Dominant	V5.6
S14. Inclusion des AVC non-invalidants	15 ans	-7 488	0,67	Dominant	V5.4 – All stroke
S15. Taux de pacemaker 30j PARTNER 3	15 ans	- 9 393	0,64	Dominant	V5.6
S16. Augmentation du taux de réintervention pour SAPIEN 3 (P2A)	15 ans	- 2 208	0,64	Dominant	V5.6
S17. Mortalité après 2 ans avec HR = 0,75 (PARTNER 3)	15 ans	- 8 550	0,81	Dominant	V5.6
S18. Mortalité après 2 ans avec HR = 0,9 (PARTNER 2A S3i à 5 ans - Kodali)	15 ans	- 9 026	0,62	Dominant	V5.6
S19. Mortalité après 2 ans avec HR = 1,06 (PARTNER 2A S3i à 5 ans borne haute - Kodali)	15 ans	- 9 505	0,42	Dominant	V5.6
S20. Mortalité après 2 ans avec HR = 0,76 (PARTNER 2A S3i à 5 ans borne basse - Kodali)	15 ans	- 8 582	0,80	Dominant	V5.6
S21. Probabilité de transition « Vivant & bien portant » à « FA » équivalente après 2 ans	15 ans	-7 359	0,62	Dominant	V5.6
S22. Désutilité de PARTNER 3 à 1 an puis utilité équivalente basée sur population générale	15 ans	- 7 737	0,24	Dominant	V5.6
S23. Désutilité de PARTNER 3 à 1 an avec delta observé à un an constant	15 ans	- 7 737	0,12	Dominant	V5.5
S24. Utilité de PARTNER 3 à 1 an avec mortalité équivalente à 2 ans	15 ans	- 9 365	0,06	Dominant	V5.6
S25. Mortalité après 2 ans avec HR = 0,75 (PARTNER 3) et désutilité de PARTNER 3 à 1 an avec un delta observé à un an constant	15 ans	- 8 583	0,26	Dominant	V5.5
S26. Comparaison naïve Evolut + PSA	15 ans	- 2 685	0,23	Dominant	V5.6
S27. Comparaison indirecte Evolut NMA + PSA	15 ans	- 985	0,19	Dominant	V5.4 NMA

S28. Prix SAPIEN 3 à [REDACTED] € TTC + PSA	15 ans	- 9 583	0,64	Dominant	V5.6
S29. Prix SAPIEN 3 à [REDACTED] € TTC + PSA	15 ans	- 10 813	0,64	Dominant	V5.6
S30. Prix SAPIEN 3 à [REDACTED] € TTC + PSA	15 ans	- 11 348	0,64	Dominant	V5.6
S31. Age de la cohorte à 65 ans	15 ans	- 9 544	0,64	Dominant	V5.6
S32. Comparaison indirecte Evolut NMA avec un prix Kit SAPIEN 3 à 15 419 € TTC + PSA	15 ans	- 2 911	0,19	Dominant	V5.4 NMA
S33. Augmentation AVC invalidant ET mortalité équivalente après 2 ans	15 ans	- 2 764	0,46	Dominant	V5.6
S34. Prise en compte d'une désutilité spécifique aux hospitalisations (et ré-hospitalisations.)	15 ans	- 7 737	0,64089	Dominant	V5.6

## Analyse HAS

### Analyse de sensibilité déterministe

- Sur les 52 paramètres utilisés dans l'analyse de sensibilité déterministe, la variabilité de 8 paramètres (et non 6 comme indiqué dans le rapport) n'était pas connue et le choix des valeurs a reposé sur :
  - une hypothèse arbitraire de  $\pm 20\%$  pour les variables : coût de la stratégie chirurgie, coût de la fibrillation atriale à partir du 2<sup>e</sup> mois, coût mensuel de l'état « Vivant et bien portant » ( $\geq 2$  mois) et coût mensuel des complications du stimulateur cardiaque ;
  - des hypothèses arbitraires variées :  $[-17\%, 0]$  pour le tarif de la bioprothèse SAPIEN 3 ;  $[-25\%, +12\%]$  pour le coût de l'intervention SAPIEN 3 ;  $[-20, +12\%]$  pour le coût de la réintervention pour la stratégie SAPIEN 3 et  $[-23\% ; +16]$  pour le coût de la réintervention pour la stratégie chirurgie ;

Même si la variabilité de ces paramètres reste inconnue, il est curieux de choisir une variabilité différente pour les coûts des deux stratégies : variabilité de  $\pm 20\%$  pour le coût de la stratégie chirurgie *versus* variabilité de  $[-20, +12\%]$  pour SAPIEN 3. Cette remarque s'applique également pour les coûts des réinterventions : variabilité de  $[-20\% ; 12\%]$  pour la stratégie SAPIEN 3 *versus*  $[-23\%, +16\%]$  pour la chirurgie. Le choix de ces bornes inégales est non seulement arbitraire mais favorise aussi l'analyse de la variabilité de SAPIEN 3 et surestime la part de la variabilité liée à la stratégie chirurgie sur les résultats du modèle.

Les hypothèses arbitraires de  $\pm 20\%$  décrivant la variabilité des paramètres importants tels que le coût de la stratégie chirurgie, le coût de la fibrillation atriale à partir du 2<sup>e</sup> mois, le coût mensuel de l'état « Vivant et bien portant » ( $\geq 2$  mois) illustre le fait que l'impact de la variabilité de ces paramètres sur le RDCR reste en grande partie inconnu à moyen et à long termes.

- Concernant les 44 paramètres restants, les sources des décrets d'utilité et le calcul des bornes ne sont pas claires. Dans les réponses aux questions de l'échange technique, l'industriel mentionne que ces bornes proviennent d'une revue de la littérature européenne sur

le niveau de qualité de vie des patients souffrant d'AVC invalidant d'une part et de FA, d'autre part. Ceci pose problème car : 1) les bornes devaient être définies à partir de sources permettant le calcul des décrets alors qu'elles l'ont été sans préciser les publications dont elles sont issues ni la méthode selon laquelle elles ont été calculées ; 2) le cas échéant, les publications, la comparabilité de leurs populations par rapport à la population de l'indication étudiée et la méthode de calcul de ces bornes devaient être précisées.

### Analyse de sensibilité probabiliste

La description des sources et hypothèses de calcul des distributions des variables clefs du modèle (coût de la prise en charge initiale de SAPIEN 3 et de la chirurgie ; décrets d'utilités associés à l'état « FA » et « AVC invalidant ») ne sont pas identiques à celles indiquées dans l'analyse de sensibilité déterministe. Cela pose un problème de cohérence.

#### Analyse déterministe

Décret d'utilité : fibrillation atriale	0,13	0,08	0,18	Revue littérature européenne
Décret d'utilité : AVC invalidant	0,30	0,21	0,39	Revue littérature européenne
<b>Frais – prise en charge initiale</b>				
Coût de l'intervention : SAPIEN 3	27 505 €	20 599 €	30 898 €	Hypothèse [-25% ;+12%]
Coût de l'intervention : chirurgie	27 382 €	21 906€	32 858 €	Hypothèse ± 20%

#### Analyse probabiliste

Fibrillation atriale	0,13	Distribution Gamma Écart-type = 0,01	Hypothèse – 10% de la moyenne
AVC invalidant	0,30	Distribution Gamma Écart-type = 0,03	Hypothèse – 10% de la moyenne
<b>Frais – prise en charge initiale</b>			
SAPIEN 3	27 505 €	Distribution Gamma Écart-type = 9 627	Hypothèse – 35% de la moyenne
Chirurgie	27 382 €	Distribution Gamma Écart-type = 9 584	Hypothèse – 35% de la moyenne



L'industriel a essayé d'intégrer l'ensemble des paramètres de l'analyse probabiliste. Cependant, la très faible variabilité de certains paramètres importants, tels que la majorité des probabilités de transition (paramètres égaux ou presque égaux à 0% dans l'analyse de référence) ou la variabilité artificielle des paramètres fondés sur des bornes arbitraires, suggère qu'une partie de l'incertitude sur les résultats du modèle reste inconnue et ce, notamment après 2 ans.

### Analyse de sensibilité en scénario

Les résultats de la majorité des analyses en scénario montrent que la chirurgie est dominée par SAPIEN 3. Les analyses en scénario les plus importantes sont synthétisées dans le **Tableau 29**.

Tableau 29. Analyses de sensibilité en scénario les plus importantes – Source : rapport technique de l'industriel – Décembre 2020

Analyse de référence : SAPIEN 3 dominant : $\Delta$ Cout = -7 737€ ; $\Delta$ QALY=0,64	Horizon	$\Delta$ Cout (€)	$\Delta$ QALY	RDCR/Dominance
Horizon 1 an	1 an	-1 277	0,05	Dominant
Horizon 2 ans	2 ans	-1 811	0,10	Dominant
Horizon 3 ans	3 ans	- 2 285	0,14	Dominant
Utilité de PARTNER 3 à 1 an avec mortalité équivalente à 2 ans	15 ans	- 9 365	0,06	Dominant
Comparaison indirecte Evolut NMA + PSA	15 ans	- 985	0,19	Dominant
Comparaison indirecte Evolut NMA avec un prix Kit SAPIEN 3 à 15 419 € TTC + PSA	15 ans	- 2 911	0,19	Dominant

- Les analyses réalisées sur les différentes valeurs de l'horizon temporel montrent que le bénéfice de QALY observé 11 mois après l'intervention est très faible et que son augmentation dans le modèle de Markov est majoritairement portée par l'addition du bénéfice relatif à l'état de santé « Vivant et bien portant » sur les 15 ans de l'analyse de référence.
- L'analyse en scénario portant sur les utilités de PARTNER 3 avec une mortalité équivalente à 2 ans illustre clairement que le choix des utilités de l'analyse de référence est en faveur de la stratégie SAPIEN 3 : le bénéfice de QALY passe de 0,64 à 0,06.
- Les 2 scénarios intégrant le comparateur COREVALVE Evolut PRO/R sont exploratoires et leur portée est très limitée :
  - les limites statistiques des comparaisons indirectes décrites dans l'analyse critique des données cliniques affaiblissent la robustesse des estimations des critères cliniques issus de ces comparaisons (ex. la mortalité toutes causes). Ces estimations ne pourraient pas être intégrées dans des analyses probabilistes robustes (les étendues de leurs intervalles de crédibilités sont trop larges) ;
  - aucune information n'est donnée (ou n'est disponible) sur les données de qualité de vie des patients appartenant à la stratégie COREVALVE Evolut PRO/R ;
  - le scénario qui intègre COREVALVE Evolut PRO/R avec un prix pour SAPIEN 3 de 15 419 € n'est pas clairement explicité (aujourd'hui, le tarif de COREVALVE Evolut PRO/R considéré ne correspond pas à un tarif négocié pour l'indication des patients à faible risque chirurgical). L'exploration de l'incertitude sur l'intégration de COREVALVE Evolut PRO/R aurait pu être plus informative si des scénarios dans lesquels SAPIEN 3

était dominant / dominé selon une variation croisée des prix des 2 dispositifs médicaux avaient été proposés.

## 4.3. Conclusion et discussion

### 4.3.1. Conclusion de l'industriel

L'analyse de l'efficacité de la valve aortique SAPIEN 3 pour la prise en charge des patients qui présentent une sténose aortique sévère à faible risque chirurgical en France fait apparaître un RDCR dominant en analyse de référence. Sur un horizon temporel de 15 ans et en considérant des résultats actualisés :

- le nombre de QALY gagné grâce à SAPIEN 3 comparativement à la chirurgie est de 0,64 (7,49 QALYs *versus* 6,85) et le nombre d'années de vie gagnées grâce à SAPIEN 3 est de 0,33 (10,17 ans *versus* 9,84).
- le gain incrémental en termes de coûts grâce à l'utilisation de SAPIEN 3 comparativement à la chirurgie est estimé à 7 737 € par patient (40 855 € *versus* 48 592 €).

L'exploration de l'incertitude *via* des analyses de sensibilité déterministes, probabilistes et en scénario, confirme la situation de dominance de SAPIEN 3 par rapport à la chirurgie de remplacement valvulaire. Les principaux paramètres influençant les résultats sont les probabilités de transition et les coûts des séjours (prise en charge incluant les transferts MCO et SSR).

Aucun des paramètres testés en analyse de sensibilité déterministe (univariée) ne modifie les conclusions de l'analyse de référence, à l'exception de l'utilisation de la borne haute de la probabilité de transition dans le bras SAPIEN 3 de « Vivant et bien portant » à « AVC invalidant » au-delà de la période de 2 ans (RDCR = 2 214 €/QALY). À part ce cas extrême, les résultats sont robustes et les RDCR sont tous négatifs (situation de dominance).

L'analyse probabiliste montre que SAPIEN 3 est la stratégie dominante dans 70% des cas pour une disposition à payer de 0 €/QALY. Cette probabilité se rapproche de 100% dès que la disposition à payer atteint 40 000 €/QALY.

Le prix en-dessous duquel SAPIEN 3 est coût-efficace au seuil de 50 000 € par QALY (toute chose égale par ailleurs) est de 54 900 € et le prix d'équilibre en-dessous duquel SAPIEN 3 est dominant, quel que soit le seuil, est établi à 24 500 €.

### 4.3.2. Discussion et conclusion de la HAS

L'analyse de référence, fondée sur les années de vie gagnées ajustées par la qualité de vie, est invalidée en raison des limites portant sur la source des données de qualité de vie et la méthode d'estimation des utilités associées aux états de santé du modèle :

- les données de qualité de vie utilisées dans l'analyse de référence pour l'état principal du modèle « vivant et bien portant » ne sont pas conformes aux recommandations de la HAS. L'industriel disposait des données du questionnaire EQ-5D-5L et aurait pu les utiliser directement ou, les transformer en EQ-5D-3L via un mapping ( puisqu'au moment de la soumission du dossier l'utilisation de l'EQ-5D-3L était recommandée par la HAS. De plus, les données de qualité de vie choisies par l'industriel pour l'état « vivant et bien portant » sont issues d'une publication (Szende et al. 2014) non spécifique au dispositif SAPIEN 3 et ne correspondent pas à des patients atteints d'une sténose aortique.
- l'estimation des utilités associées aux états « FA » et « AVC invalidant » n'est pas cohérente car elle combine des utilités et des décréments d'utilité calculés à partir de classes d'âges et de

populations non comparables entre elles et de matrice de pondération différentes. Au-delà du problème des classes d'âge et des matrices de pondération, les populations issues de la publication permettant le calcul des décrets d'utilités pour les états « FA » et « AVC invalidant » ne permet pas d'analyser la transposabilité de ces populations à la population de l'indication étudiée.

Néanmoins, l'analyse complémentaire portant sur les années de vie gagnées est acceptable. Au prix revendiqué de 17 175,40 € TTC, elle aboutit à la dominance de la chirurgie de remplacement valvulaire par SAPIEN 3. Selon la modélisation proposée, cette stratégie permettrait de gagner quatre mois de vie et induirait une réduction de coûts de 7 737 € sur un horizon temporel de 15 ans. Mais elle est sujette à incertitude en raison des éléments suivants :

- La modélisation repose exclusivement sur des états de santé définis selon la présence d'un événement indésirable grave (EIG) présélectionné et n'intègre pas d'autres événements importants, sévères ou graves, indépendants des événements définissant les états « Fibrillation atriale » et « AVC invalidant ».
- Il existe une incertitude liée notamment à :
  - l'absence de prise en compte robuste de COREVALVE Evolut PRO/R, dispositif concurrent dans l'indication évaluée, dans l'analyse en scénario sur les comparateurs. En effet, la portée des comparaisons indirectes réalisées est limitée et non exploitable dans des analyses de sensibilité probabilistes (i.e. très grande amplitude des intervalles de crédibilité associée aux variables mortalité toutes causes, fibrillation atriale et aux AVC invalidants) ;
  - l'utilisation de risques relatifs de mortalité issus d'études non spécifiques à SAPIEN 3 et des hypothèses d'extrapolation exclusivement fondées sur l'avis du Comité scientifique constitué dans le cadre de cette analyse économique.

# 5. Complément D. Analyse critique et résultats de l'analyse d'impact budgétaire

## 5.1. Présentation et analyse critique de la méthodologie

Si l'analyse d'impact budgétaire diffère d'une analyse coût-efficacité dans ses objectifs, de nombreux éléments sont communs aux deux analyses. Dans le cas présent, les stratégies comparées, les données sources d'efficacité et l'estimation des coûts par patient sont identiques. Ces éléments ont été discutés dans le cadre de l'analyse critique de l'analyse coût-efficacité ; les critiques formulées et leur impact potentiel sur les conclusions restent valables dans le cadre de l'analyse d'impact budgétaire. Seuls les éléments propres à l'analyse d'impact budgétaire sont présentés et discutés dans cette section.

### 5.1.1. Objectif de l'analyse d'impact budgétaire proposée

L'objectif de l'analyse d'impact budgétaire est d'estimer les conséquences financières annuelles pour l'Assurance maladie obligatoire liées à l'introduction de la bioprothèse aortique SAPIEN 3 dans le panier de soins remboursable des patients à faible risque chirurgical traités pour leur sténose aortique sévère et symptomatique.

#### Analyse HAS

L'objectif de l'AIB est cohérent avec l'indication d'AMM et la demande de remboursement.

### 5.1.2. Choix structurant de l'analyse d'impact budgétaire

#### Perspective, horizon temporel et actualisation

La perspective est celle de l'Assurance Maladie obligatoire. L'horizon temporel est de 5 ans (2021, 2022, 2023, 2024, 2025). Aucune actualisation n'est appliquée.

#### Population d'analyse

La population d'analyse est définie par les patients atteints de sténose aortique et à faible risque chirurgical.

#### Population cible

#### Population cible

La population annuelle de patients atteints de sténose aortique sévère symptomatique est estimée sur la base de ScanSanté (ATIH), de la méta analyse de Durko et al., 2018 et de la projection de la démographie française par tranche d'âge jusqu'à 2025.

Selon l'avis CNEDiMTS (avril 2020), chaque année, près de 17 800 nouveaux patients âgés de plus de 65 ans à bas risque ont un rétrécissement aortique calcifié sévère symptomatique opérable et éligibles à une implantation de bioprothèse valvulaire aortique par voie transcathéter. L'industriel a qualifié cette estimation « d'estimation haute de la population cible de l'indication retenue » en raison de l'absence d'exclusion :

- des patients ayant « une bicuspidie, des lésions coronaires complexes ou des conditions anatomiques ne permettant pas d'envisager un abord fémoral » ;

- des patients (5 800 patients) qui continueront à bénéficier d'une chirurgie et non d'une bioprothèse transcathéter (patients non éligibles : devant bénéficier d'un geste combiné avec un autre acte nécessitant une anesthésie générale et une thoracotomie plus ou moins large, éliminant ainsi l'option transcathéter ; présentant une anatomie (abord vasculaire difficile, calcifications massives de la chambre de chasse, valve non tricuspide, etc.) rendant l'efficacité de l'option transcathéter moins certaine bien que non formellement contre-indiquée ; présentant une contre-indication à la pose de la bioprothèse par voie transcathéter).
- de 10% de la population opérable qui ne doit pas faire l'objet d'une intervention sur la valve aortique combinée à un geste étendu à l'artère aortique.

L'industriel a ainsi estimé la population éligible à la bioprothèse SAPIEN 3 pour le traitement de la sténose aortique sévère symptomatique à 22 400 patients en France en 2021 dont 6 766 à faible risque chirurgical.

Tableau 30. Population cible chez les patients à faible risque chirurgical – Décembre 2020

	2021	2022	2023	2024	2025
Population cible	6 766	7 003	7 274	7 554	7 827

## Scénarios comparés

Les deux scénarios comparés sont :

- **Scénario sans l'introduction de SAPIEN 3** : la chirurgie de remplacement de la valve cardiaque est l'intervention disponible pour les patients à faible risque chirurgical. En l'absence d'un TAVI commercialisé dans l'indication étudiée, l'alternative disponible pour les patients est une implantation d'une bioprothèse par voie chirurgicale.
- **Scénario avec l'introduction de SAPIEN 3** : ce scénario inclut la chirurgie et SAPIEN 3. L'industriel précise que COREVALVE EVOLUT PRO/R ne dispose pas encore de cette indication ni du marquage CE correspondant mais qu'il est possible que ce dispositif arrive sur le marché des patients à faible risque chirurgical au cours de l'horizon temporel de ce modèle d'impact budgétaire.

## Analyse HAS

### Horizon temporel et perspective

L'horizon temporel de 5 ans et la perspective de l'assurance maladie obligatoire de l'AIB sont conformes aux recommandations de la HAS portant sur l'analyse d'impact budgétaire.

### Population cible

L'estimation de la population cible par l'industriel est inférieure à celle estimée par la CNEDiMTS. L'argument de l'industriel en faveur d'une diminution de la population cible définie par la CNEDiMTS (17 800 nouveaux patients de plus de 65 ans à faible risque chirurgical éligibles à une bioprothèse), est la nécessité de soustraire :

- les patients opérables non éligibles à une implantation de bioprothèse (notamment les patients ayant un remplacement de la valve aortique combiné à un remplacement ou une reconstruction de l'aorte ou de l'anneau aortique, soit 5 800 patients). Cette estimation est source d'incertitude : il n'existe pas de données épidémiologiques (incidence ou prévalence)

permettant d'évaluer la population de patients susceptibles de bénéficier de gestes combinés.

- 10% de la population opérable devant faire l'objet d'une intervention sur la valve aortique combinée à un geste étendu à l'artère aortique. Toutefois, les patients en question sont plus jeunes que la population cible des TAVI (50 ans versus plus de 65 ans) et ne sont donc pas concernés.

### **Scénarios comparés**

Le scénario avec l'introduction de SAPIEN 3 n'intègre pas de TAVI concurrent. Notamment, le dispositif COREVALVE Evolut R/PRO aurait dû être intégré à l'analyse de référence puisque l'industriel admet que ce dispositif est susceptible d'arriver sur le marché français au cours de l'horizon temporel de l'AIB.

Contrairement à l'analyse de l'efficacité et au regard de la démarche de l'AIB prévoyant les flux financiers associés à l'entrée sur le marché de TAVI concurrents, le choix des scénarios comparés par l'industriel n'est pas acceptable. Il aurait dû intégrer les autres TAVI concurrents (par exemple, le dispositif COREVALVE Evolut PRO/R) en analyse de référence et estimer l'impact budgétaire relatif à ces dispositifs.

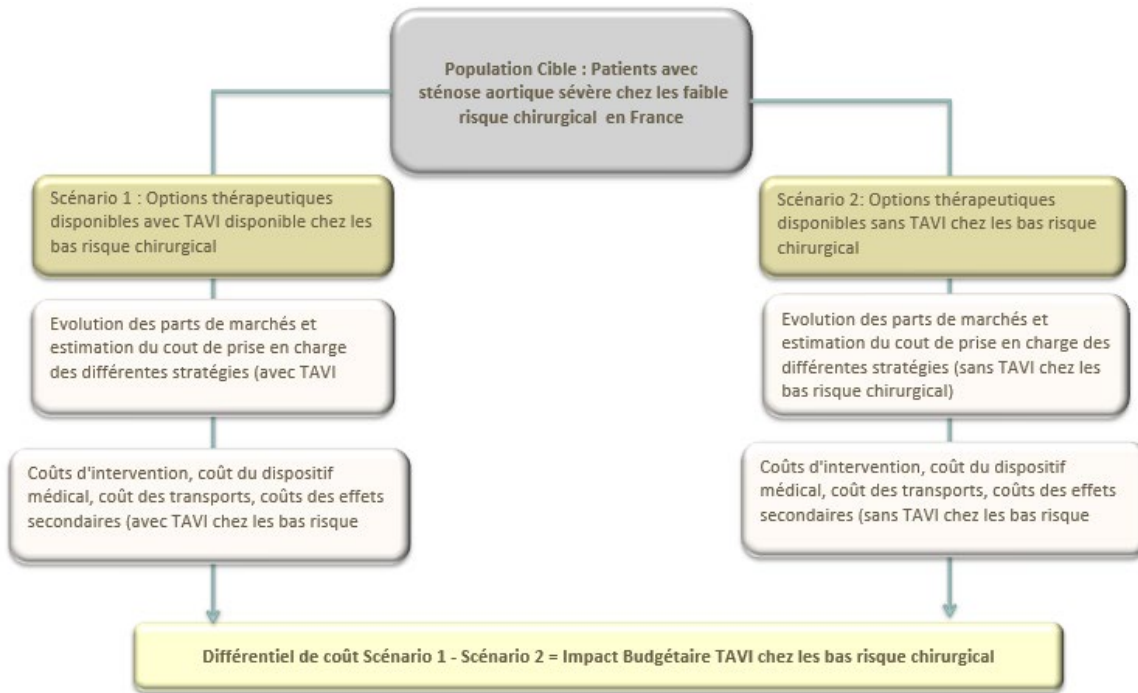
L'analyse critique portant sur l'intégration de COREVALVE Evolut PRO/R est présentée dans la section portant sur les analyses de sensibilité.

## **5.1.3. Méthode et hypothèses**

### **Modèle de l'impact budgétaire**

Le modèle utilisé est un modèle de cohortes dynamiques qui permet de simuler la répartition de la population rejointe estimée entre les interventions comparées. La taille de la population rejointe peut varier d'un cycle sur l'autre selon la distribution des parts de marché et le nombre différentiel de décès entre les stratégies. La simulation est réalisée sous Excel® (programmation VBA). Les sources utilisées sont les données de l'essai PARTNER 3, les données du service marketing Edwards Lifesciences.

Figure 8. Schéma du modèle d'impact budgétaire – Source : rapport technique de l'industriel – Décembre 2020



## Parts de marché

Tableau 31. Parts de marché appliquées dans les scénarios AVEC et SANS l'introduction de SAPIEN 3 - Source : rapport technique de l'industriel – Décembre 2020

	2021	2022	2023	2024	2025
<b>Sans SAPIEN 3</b>					
SAPIEN 3	0	0	0	0	0
Chirurgie	100%	100%	100%	100%	100%
<b>Avec SAPIEN 3 (sans les autres TAVI concurrents)</b>					
SAPIEN 3	■	■	■	■	■
Chirurgie	■	■	■	■	■

## Mesure et valorisation des coûts

Les postes de coûts intégrés à l'AIB sont les mêmes que ceux présentés dans l'analyse d'efficience. Toutefois, faute de données suffisantes pour revaloriser les ressources consommées en perspective AMO, le coût des dispositifs médicaux et les coûts de long terme des complications ont été valorisés selon la perspective de l'analyse de référence de l'étude d'efficience (perspective collective).

Les autres coûts valorisés selon la perspective de l'assurance maladie étaient :

- les coûts hospitaliers valorisés à partir des tarifs MCO et SSR des GHS de la base de l'ATIH ;
- le coût des consultations n'incluant pas les dépassements d'honoraires ;
- le coût des médicaments n'incluant que la part remboursée par l'AMO.

Le coût des aidants n'est pas pris en compte.

Les postes de coûts intégrés dans le modèle d'impact budgétaire et différents de l'analyse coût-efficacité sont détaillés dans les **Tableaux 32 à 35**.

**Tableau 32. Coûts de l'hospitalisation index – Perspective assurance maladie – Source : rapport technique de l'industriel – Décembre 2020**

PMSI	Hospitalisation index	
	Coût moyen (€)	Écart-type
<b>TAVI avec SAPIEN 3</b>		
-Sans pose de stimulateur cardiaque	7 460,07	3 864,14
-Avec pose de stimulateur cardiaque	12 208,88	3 783,01
<b>TAVI avec COREVALVE EVOLUT PRO/R</b>		
-Sans pose de stimulateur cardiaque	9 766,04	4 516,03
-Avec pose de stimulateur cardiaque	14 817,19	5 717,81
<b>Chirurgie (Coût de la valve intra-GHS inclus)</b>		
-Sans pose de stimulateur cardiaque	19 823,94	8 255,34
-Avec pose de stimulateur cardiaque	26 735,46	11 022,91

**Tableau 33. Coûts des transferts MCO et SSR – Perspective assurance maladie – Source : rapport technique de l'industriel – Décembre 2020**

PMSI	Transferts
	Coût moyen (€)
<b>Transfert MCO pour surveillance</b>	
SAPIEN 3	2 224,17
COREVALVE EVOLUT PRO/R	2 191,23
Chirurgie	2 244,11
<b>Transfert SSR pour réhabilitation</b>	
SAPIEN 3	8 013,43
COREVALVE Evolut PRO/R	4 433,81
Chirurgie	11 942,15

**Tableau 34. Coûts de prise en charge hospitalière des complications (phase aiguë) – Perspective assurance maladie – Source : rapport technique de l'industriel – Décembre 2020**

Complications (prise en charge identique pour les 3 stratégies)	Coût moyen (€)	Écart-type
Fibrillation atriale	2 022,26	1 782,20
AVC invalidant	6 569,07	4 552,72
Infarctus du myocarde	4 299,46	5 482,99
Hémorragies	3 113,65	3 260,53
Insuffisance rénale aiguë (AKI)	10 411,97	18 562,29
Accident ischémique transitoire	2 357,62	1 633,23



Implantation de pacemaker permanent	9 910,55	15 515,60
Réhospitalisation liée à la valve/procédure/insuffisance cardiaque	2 302,07	5 830,40

Tableau 35. Coûts de suivi et coût de décès – Perspective assurance maladie – Source : rapport technique de l'industriel – Décembre 2020

Poste de coût	Coût moyen (€)	
	TAVI - SAPIEN 3 / CRV	Chirurgie
Coût de suivi en ville Année 1	252,64	273,06
Coût de suivi en ville Année 2+	123,47	123,47
Coût de décès	387,16	

## Analyse HAS

Le rationnel d'un modèle à cohortes dynamiques n'est pas suffisamment explicité et justifié. L'industriel définit simplement ce modèle mais ne précise pas les raisons pour lesquelles la trace de Markov du modèle de l'efficacité doit être utilisée pour simuler la répartition des patients (i.e. population rejointe) en fonction des parts de marché et des données cliniques à chaque cycle. Par ailleurs, l'industriel ne justifie pas la raison pour laquelle il n'a pas utilisé un modèle prévalent ou un modèle incident (plus simples) et ce d'autant plus que :

- les transitions entre les états de santé ne sont pas fréquentes (l'état « vivant et bien portant » est l'état qui représente près de 90% des patients, notamment durant les premières années du modèle. L'intérêt d'utiliser une trace qui différencie les états dans un modèle d'impact budgétaire n'est pas très clair car les valeurs des probabilités de transition sont faibles et représentent également un paramètre qui explique la forte variabilité des analyses de sensibilités déterministes dans l'analyse de l'efficacité ;
- les sorties des patients sont expliquées seulement par le décès or le nombre de patients décédés (toutes causes) est faible et n'est pas statistiquement différent entre SAPIEN 3 et la chirurgie à 1 an ;
- l'incertitude sur les paramètres cliniques affecte la période après 2 ans où tous les paramètres (ex. les probabilités de transition) sont extrapolés.

Dans son modèle de l'impact budgétaire, l'industriel ne précise pas la manière dont se fait le passage de la population cible à la population rejointe le long de l'horizon temporel.

L'absence de précisions sur les points précédents augmente l'incertitude sur les résultats de l'impact budgétaire.

### Parts de marché

- Le rationnel sur lequel repose la définition des parts de marché est très favorable à la pénétration de SAPIEN 3 sur le marché et n'est pas suffisamment argumenté ;
- La variation des parts de marché de ■■■ en 2021 à ■■■ en 2025 pourrait surestimer le positionnement de SAPIEN 3 par rapport à la chirurgie.

### Mesure et valorisation des coûts

- À l'instar de l'analyse de référence :

- les coûts ne sont pas classés selon une catégorisation standard : coûts d'acquisition, coûts d'administration, coûts de suivi, coûts des événements indésirables, coûts de transport et coût de fin de vie ;
  - à l'exception des coûts de quelques événements intercurrents tels que la pose de stimulateurs cardiaques, les coûts des EI ne sont pas intégrés dans l'AIB. L'impact de ces coûts sur le résultat de l'impact budgétaire reste inconnu et des analyses de sensibilité en scénario n'ont pas été réalisées pour explorer cette source importante d'incertitude sur l'impact budgétaire.
- Le coût des complications de long terme est fondé sur des publications. Sa valorisation repose sur la perspective collective de l'analyse d'efficacité et non sur la perspective AMO de l'AIB conformément aux recommandations du guide de l'impact budgétaire de la HAS. Cette approche est de nature à majorer le coût de ces complications de long terme. Elle entraîne une forte incertitude dont l'impact sur les résultats de l'AIB n'a pas été exploré. De plus, la répartition des complications de long terme entre les deux stratégies n'est pas forcément conservatrice.
  - Les coûts de transport ne sont pas intégrés dans l'analyse d'impact budgétaire.

## 5.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

### 5.2.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

#### Population

L'estimation de la population rejointe pour les 2 stratégies est donnée dans le **Tableau 36**.

Tableau 36. Populations cible et rejointe du TAVI chez les patients à faible risque chirurgical (estimation pour 2012-2025) – Source : rapport technique de l'industriel – Décembre 2020

Année	2021	2022	2023	2024	2025
SAPIEN 3	■	■	■	■	■
CoreValve Evolut PRO/R	0	0	0	0	0
% TAVI - Pénétration de ■ à ■	■	■	■	■	■
SAVR	■	■	■	■	■
Population cible	6 766	7 003	7 274	7 554	7 827
Taux de progression		3.5%	3.9%	3.8%	3.6%

#### Impact budgétaire

Tableau 37. Structure des coûts de prise en charge (€) pour la 1<sup>er</sup> année. Source : rapport technique de l'industriel – Décembre 2020

Année 1	SAPIEN 3	Intervention	Stim cardiaque	Transfert en MCO	SSR	Suivi	EI	Décès	Total Année 1
SAPIEN 3	17 175	8 156	438	195	1 674	294	884	3	28 818
Chirurgie	-	20 123	129	345	8 955	229	2 036	7	31 824
Différence	17 175	-11 967	309	-150	-7 281	64	-1 152	-4	-3 006

Tableau 38. Structure des coûts de prise en charge (€) entre la 2<sup>e</sup> et la 5<sup>e</sup> année. Source : rapport technique de l'industriel – Décembre 2020

	Coûts de suivi	EI	Décès	
<b>Année 2</b>				<b>Total Année 2</b>
<b>SAPIEN 3</b>	139	608	4	752
<b>Chirurgie</b>	90	1 068	4	1 162
<b>Économie par patient la 2<sup>e</sup> année de prise en charge</b>				410 €
<b>Année 3</b>				<b>Total Année 3</b>
SAPIEN 3	134	577	11	723
Chirurgie	87	1 036	11	1 134
<b>Économie par patient la 3<sup>e</sup> année de prise en charge</b>				411 €
<b>Année 4</b>				<b>Total Année 4</b>
<b>SAPIEN 3</b>	130	581	10	720
<b>Chirurgie</b>	84	1 047	11	1 142
<b>Économie par patient la 4<sup>e</sup> année de prise en charge</b>				421 €
<b>Année 5</b>				<b>Total Année 5</b>
<b>SAPIEN 3</b>	126	583	11	719
<b>Chirurgie</b>	81	1 051	12	1 143
<b>Économie par patient la 5<sup>e</sup> année de prise en charge</b>				425 €

La stratégie SAPIEN 3 permet de réaliser une économie de 3,7 M€ la première année et une économie cumulée de 67 M€ sur la période 2021 à 2025 (cf. **Tableau 39**).

Tableau 39. Impact budgétaire - Source : rapport technique de l'industriel – Décembre 2020

Coûts AVEC SAPIEN 3 (€)						
	2021	2022	2023	2024	2025	Cumul 5 ans
<b>SAPIEN 3</b>	35 590 716	72 686 327	106 337 827	150 635 683	198 577 190	<b>563 827 743</b>
<b>Chirurgie</b>	176 020 556	150 050 561	128 630 577	95 715 938	58 383 153	<b>608 800 786</b>
<b>Total avec SAPIEN 3</b>	211 611 271	222 736 889	234 968 404	246 351 621	256 960 344	<b>1 172 628 529</b>
Coûts SANS SAPIEN 3 (€)						
	2021	2022	2023	2024	2025	Cumul 5 ans
<b>SAPIEN 3</b>	0	0	0	0	0	<b>0</b>
<b>Chirurgie</b>	215 323 645	230 728 339	247 301 407	264 521 036	281 847 630	<b>1 239 722 057</b>
<b>Total sans SAPIEN 3</b>	215 323 645	230 728 339	247 301 407	264 521 036	281 847 630	<b>1 239 722 057</b>
<b>Impact budgétaire</b>	<b>-3 712 374</b>	<b>-7 991 450</b>	<b>-12 333 003</b>	<b>-18 169 415</b>	<b>-24 887 287</b>	<b>-67 093 528</b>

## Analyse HAS

L'estimation de l'impact budgétaire de l'analyse de référence n'est pas robuste. Elle devait notamment inclure d'autres dispositifs concurrents (en l'occurrence le dispositif COREVALVE Evolut PRO/R).

L'impact budgétaire proposé par l'industriel présente d'autres limites ne permettant pas d'exploiter ses résultats :

- il n'intègre pas les coûts des événements indésirables sévères ou graves (autres que les événements retenus dans le modèle de l'efficience) ;
- ce que l'industriel appelle « les complications de long terme » ne sont pas prises en compte selon la perspective de l'assurance maladie.

### 5.2.2. Analyses de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire

#### Analyses de sensibilité déterministes sur la variabilité des paramètres de l'impact budgétaire

Les analyses de sensibilité déterministes du modèle d'impact budgétaire ont essentiellement porté sur les paramètres relatifs aux coûts de la prise en charge. Il s'agit notamment de :

- Coût de la valve SAPIEN 3 ;
- Coût des procédures (TAVI avec SAPIEN 3 ou la chirurgie) ;
- Coût des soins de surveillance post-interventionnelle dans le cadre de transferts MCO ;
- Coût des soins de réhabilitation dans le cadre de transferts SSR ;
- Coût de stimulateurs cardiaques (DM) ;
- Coût de prise en charge des autres complications (événements indésirables y compris réhospitalisations, réinterventions et états de santé du modèle d'efficience) ;
- Coût de suivi en ville pour la sténose aortique traitée ;
- Coût de décès.

L'incertitude liée au taux de substitution par SAPIEN 3 ou à l'arrivée potentielle de COREVALVE Evolut PRO/R a été modélisée dans des analyses en scénario.

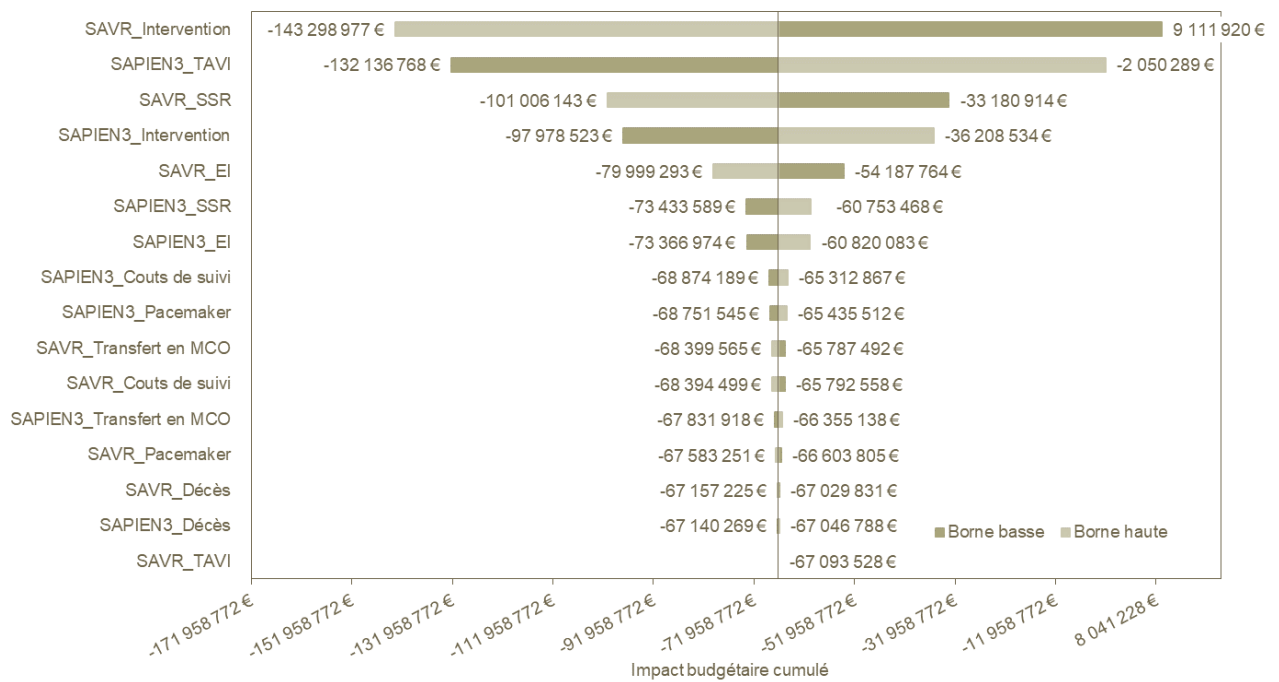
Le **Tableau 40** synthétise les bornes inférieures et supérieures des paramètres de de l'impact budgétaire.

**Tableau 40. Analyses de sensibilité déterministes – Source : rapport technique de l'industriel – Décembre 2020**

Paramètres	Valeur de référence* (€ 2020)		Analyse de sensibilité		Source/justification
			Borne basse	Borne haute	
Coût de la valve SAPIEN 3 (1ère année)	17 175,4		-20%	+20%	Hypothèse ± 20%
Coût de la procédure SAVR3 (1ère année)	SAPIEN 3 : 8 155,53 SAVR : 20 122,91		-20%	+20%	Hypothèse ± 20%
Coût de transfert MCO pour surveillance post-opératoire3 (1ère année)	SAPIEN 3 : 194,98 SAVR : 344,87		-20%	+20%	Hypothèse ± 20%
Coût de transfert SSR pour réhabilitation 3 (1ère année)	SAPIEN 3 : 1 674,16 SAVR : 8 955,01		-20%	+20%	Hypothèse ± 20%
Coût du stimulateur cardiaque	SAPIEN 3 : 437,82 SAVR : 129,32		-20%	+20%	Hypothèse ± 20%
Coût de prise en charge des autres complications (réhospitalisations, réinterventions, pacemaker)	SAPIEN 3 1ère année : 884,23 2ème année : 1 492,7 3ème année : 2 069,57 4ème année : 2 650,12 5ème année : 3 232,76	SAVR 1ère année : 2 035,94 2ème année : 3 104,02 3ème année : 4 139,74 4ème année : 5 186,62 5ème année : 6 237,45	-20%	+20%	Hypothèse ± 20%
Coût de suivi en ville pour sténose aortique traitée	SAPIEN 3 1ère année : 293,55 2ème année : 432,91 3ème année : 567,25 4ème année : 697,27 5ème année : 822,81	SAVR 1ère année : 229,37 2ème année : 319,33 3ème année : 406,48 4ème année : 490,39 5ème année : 570,96	-20%	+20%	Hypothèse ± 20%
Coût de décès	SAPIEN 3 1ère année : 2,71 2ème année : 6,74 3ème année : 18,14 4ème année : 27,85 5ème année : 38,36	SAVR 1ère année : 6,94 2ème année : 10,94 3ème année : 22,16 4ème année : 33,14 5ème année : 44,98	-20%	+20%	Hypothèse ± 20%

Le diagramme de Tornado (**Figure 9**) montre que le coût de l'hospitalisation initiale, le tarif de la valve SAPIEN 3, le coût des soins de suite SSR (post-chirurgie) et le coût de l'intervention TAVI sont les paramètres qui affectent le plus la variabilité de l'AIB.

**Figure 59. Diagramme de Tornado – Source : rapport technique de l'industriel – Décembre 2020**



### Analyses de sensibilité en scénario

Huit analyses en scénarios ont été réalisées.

– **Scénario 1** : Entrée sur le marché du concurrent Medtronic (COREVALVE Evolut PRO/R) dans l'indication « patients à faible risque chirurgical »

Le **Tableau 41** présente l'évolution des populations de l'impact budgétaire selon un taux de pénétration de SAPIEN 3 supérieur à celui de COREVALVE Evolut PRO/R).

**Tableau 41. Population de l'impact budgétaire – Source : rapport technique de l'industriel – Décembre 2020**

Année	2021	2022	2023	2024	2025
SAPIEN 3 - de [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Evolut - de [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
% TAVI – Pénétration de [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Chirurgie	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Population cible	6 766	7 003	7 274	7 554	7 827

Le **Tableau 42** montre que l'introduction de SAPIEN 3 et COREVALVE Evolut PRO/R se traduit par des économies de 78,3 M€ sur 5 ans.

Tableau 42. Impact budgétaire sur 5 ans - Source : rapport technique - Décembre 2020.

Coûts AVEC SAPIEN 3 ET COREVALVE (€)						
	2021	022	2023	2024	2025	Cumul 5 ans
<b>SAPIEN 3</b>	18 979 685	39 692 906	58 356 259	85 045 846	111 698 047	313 772 743
<b>COREVALVE EVOLUT</b>	15 959 014	31 566 374	45 759 566	62 257 639	82 297 306	237 839 899
<b>Chirurgie</b>	175 775 489	149 803 826	128 389 887	95 502 888	58 211 814	607 683 904
<b>Total S1</b>	210 714 188	221 063 106	232 505 712	242 806 374	252 207 167	1 159 296 546
Coûts SANS SAPIEN 3 ET COREVALVE (€)						
	2021	2022	2023	2024	2025	Cumul 5 ans
<b>SAPIEN 3</b>	0	0	0	0	0	0
<b>CRV</b>	0	0	0	0	0	0
<b>Chirurgie</b>	215 023 858	230 360 832	246 871 604	264 027 952	281 291 109	1 237 575 355
<b>Total S2</b>	215 023 858	230 360 832	246 871 604	264 027 952	281 291 109	1 237 575 355
<b>Impact budgétaire (€)</b>	-4 309 670	-9 297 726	-14 365 892	-21 221 579	-29 083 942	-78 278 809

– **Scénario 2** : progression du taux de substitution plus modéré pour SAPIEN 3 de 10% en 2021 jusqu'à 65 en 2025

L'introduction de SAPIEN 3 sans autres TAVI concurrents sur le marché se traduit par une économie de près de 46 millions d'Euros cumulés sur 5 ans.

Tableau 43. Impact budgétaire sur 5 ans (scénario 2) – Source : rapport technique de l'industriel – Décembre 2020

Coûts AVEC TAVI chez les patients à bas risque chirurgical (€)						
	2021	2022	2023	2024	2025	Cumul 5 ans
<b>SAPIEN 3</b>	19 942 328	41 413 576	74 935 664	112 285 014	152 813 839	401 390 422
<b>Chirurgie</b>	193 791 281	185 368 903	163 884 889	139 001 073	110 290 637	792 336 782
<b>Total S1</b>	213 733 609	226 782 479	238 820 553	251 286 086	263 104 477	1 193 727 204
Coûts SANS TAVI chez les patients à bas risque chirurgical (€)						
	2021	2022	2023	2024	2025	Cumul 5 ans
<b>SAPIEN 3</b>	0	0	0	0	0	0
<b>Chirurgie</b>	215 323 645	230 728 339	247 301 407	264 521 036	281 847 630	1 239 722 057
<b>Total S2</b>	215 323 645	230 728 339	247 301 407	264 521 036	281 847 630	1 239 722 057
<b>Impact budgétaire (€)</b>	-1 590 036	-3 945 859	-8 480 854	-13 234 950	-18 743 153	-45 994 854

– **Scénario 3** : population cible de la CNEDIMTS pour les bas risques. Taux de pénétration TAVI inchangé (de [REDACTED] de 2021 à 2025 respectivement) et croissance de la population cible (+3.5% annuellement) basé sur les projections démographiques

Le **Tableau 44** présente l'évolution de la population cible de l'impact budgétaire selon un taux de pénétration de SAPIEN 3 de [REDACTED] de 2021 à 2025. L'introduction de SAPIEN 3 sans autres TAVI concurrents sur le marché se traduit par une économie de près de **-176,3 millions d'Euros** cumulés sur 5 ans (**Tableau 45**).

Tableau 44. Population de l'impact budgétaire (scénario 3) – Source : rapport technique de l'industriel – Décembre 2020

Année	2021	2022	2023	2024	2025
SAPIEN 3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
COREVALVE EVOLUT PRO/R	0	0	0	0	0
TAUX de pénétration : [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SAVR	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Population à bas risque : estimation CNEDIMTS	17 780	18 403	19 115	19 851	20 568

Tableau 45. Impact budgétaire (scénario 3) – Source : rapport technique de l'industriel – Décembre 2020

Coûts AVEC TAVI chez les patients à bas risque chirurgical (€)						
	2021	2022	2023	2024	2025	Cumul 5 ans
SAPIEN 3	93 526 888	191 010 466	279 440 172	395 852 275	521 826 820	1 481 656 621
Chirurgie	462 554 757	394 313 750	338 022 263	251 529 573	153 421 432	1 599 841 774
Total S1	556 081 644	585 324 216	617 462 435	647 381 848	675 248 252	3 081 498 395
Coûts SANS TAVI chez les patients à bas risque chirurgical (€)						
	2021	2022	2023	2024	2025	Cumul 5 ans
SAPIEN 3	0	0	0	0	0	0
Chirurgie	565 837 187	606 324 723	649 871 766	695 128 815	740 647 935	3 257 810 427
Total S2	565 837 187	606 324 723	649 871 766	695 128 815	740 647 935	3 257 810 427
Impact budgétaire (€)	-9 755 543	-21 000 507	-32 409 332	-47 746 967	-65 399 683	-176 312 032

– **Scénario 4** : Arrivée de COREVALVE Evolut PRO/R sur le marché avec des parts de marché supérieures à SAPIEN 3

Le **Tableau 46** présente l'évolution de la population cible de l'impact budgétaire selon un taux de pénétration de SAPIEN 3 de [REDACTED] de 2021 à 2025 et un taux de pénétration de COREVALVE Evolut PRO/R de [REDACTED] de 2021 à 2025. L'introduction de SAPIEN 3 et COREVALVE Evolut PRO/R sur le marché se traduit par une économie de près de **-76,2 millions d'Euros** cumulés sur 5 ans (**Tableau 47**).



Tableau 46. Population de l'impact budgétaire (Scénario 4) – Source : rapport technique de l'industriel – Décembre 2020

Année	2021	2022	2023	2024	2025
SAPIEN 3 - de █████	██	██	██	██	██
Evolut - de █████	██	██	██	██	██
% TAVI – Pénétration de █████	██	██	██	██	██
Chirurgie	██	██	██	██	██
Population cible	6 766	7 003	7 274	7 554	7 827

Tableau 47. Impact budgétaire sur 5 ans (scénario 4) – Source : rapport technique de l'industriel – Décembre 2020

Coûts AVEC TAVI chez les patients à bas risque chirurgical (€)						
	2021	2022	2023	2024	2025	Cumul 5 ans
SAPIEN 3	15 663 990	30 892 702	44 653 841	60 610 684	79 967 821	231 789 039
CRV	19 337 158	40 551 763	59 789 344	87 296 985	114 901 515	321 876 765
Chirurgie	175 775 489	149 803 826	128 389 887	95 502 888	58 211 814	607 683 904
<b>Total S1</b>	<b>210 776 637</b>	<b>221 248 291</b>	<b>232 833 073</b>	<b>243 410 557</b>	<b>253 081 150</b>	<b>1 161 349 708</b>
Coûts SANS TAVI chez les patients à bas risque chirurgical (€)						
	2021	2022	2023	2024	2025	Cumul 5 ans
SAPIEN 3	0	0	0	0	0	0
CRV	0	0	0	0	0	0
Chirurgie	215 023 858	230 360 832	246 871 604	264 027 952	281 291 109	1 237 575 355
<b>Total S2</b>	<b>215 023 858</b>	<b>230 360 832</b>	<b>246 871 604</b>	<b>264 027 952</b>	<b>281 291 109</b>	<b>1 237 575 355</b>
<b>Impact budgétaire (€)</b>	<b>-4 247 221</b>	<b>-9 112 542</b>	<b>-14 038 531</b>	<b>-20 617 395</b>	<b>-28 209 959</b>	<b>-76 225 647</b>

– **Scénario 5** : Arrivée de COREVALVE Evolut PRO/R sur le marché avec des parts de marché égales à SAPIEN 3

Le **Tableau 48** présente l'évolution de la population cible de l'impact budgétaire selon un taux de pénétration de SAPIEN 3 égal à celui de COREVALVE Evolut PRO/R (██████ % de 2021 à 2025). L'introduction de SAPIEN 3 et COREVALVE Evolut PRO/R sur le marché se traduit par une économie de -77,1 millions d'Euros cumulés sur 5 ans (**Tableau 49**).

Tableau 48. Populations de l'impact budgétaire – Source : rapport technique de l'industriel – Décembre 2020

Année	2021	2022	2023	2024	2025
SAPIEN 3 █████	██	██	██	██	██
Evolut █████	██	██	██	██	██
% TAVI – pénétration de █████	██	██	██	██	██
SAVR	██	██	██	██	██
<b>Total Bas risque (Estimation CNEDIMTS)</b>	<b>6 766</b>	<b>7 003</b>	<b>7 274</b>	<b>7 554</b>	<b>7 827</b>

Tableau 49. Impact budgétaire sur 5 ans (scénario 5) – Source : rapport technique de l'industriel – Décembre 2020

Coûts AVEC TAVI chez les patients à bas risque chirurgical (€)						
	2021	2022	2023	2024	2025	Cumul 5 ans
<b>SAPIEN 3</b>	17 081 716	35 723 615	51 092 304	73 120 443	95 816 218	272 834 296
<b>CRV</b>	17 403 442	36 496 586	52 355 179	75 073 665	98 582 915	279 911 787
<b>Chirurgie</b>	175 775 489	149 803 826	128 389 887	95 502 888	58 211 814	607 683 904
<b>Total S1</b>	210 260 647	222 024 028	231 837 370	243 696 997	252 610 947	1 160 429 988
Coûts SANS TAVI chez les patients à bas risque chirurgical (€)						
	2021	2022	2023	2024	2025	Cumul 5 ans
<b>SAPIEN 3</b>	0	0	0	0	0	0
<b>CRV</b>	0	0	0	0	0	0
<b>Chirurgie</b>	215 023 858	230 360 832	246 871 604	264 027 952	281 291 109	1 237 575 355
<b>Total S2</b>	215 023 858	230 360 832	246 871 604	264 027 952	281 291 109	1 237 575 355
<b>Impact budgétaire (€)</b>	-4 763 211	-8 336 805	-15 034 234	-20 330 956	-28 680 162	-77 145 367

– **Scénario 6** : Prix de la valve SAPIEN 3 égal au prix de la valve COREVALVE Evolut PRO/R

L'industriel suppose que le coût de la valve SAPIEN 3 est égal au prix actuel de COREVALVE Evolut PRO/R soit 15 419,21 €. L'introduction de SAPIEN 3 sans autres TAVI concurrents sur le marché se traduit par une économie de -100,3 millions d'Euros cumulés sur 5 ans (Tableau 50).

Tableau 50. Impact budgétaire sur 5 ans (scénario 6) – Source : rapport technique de l'industriel – Décembre 2020

Coûts AVEC TAVI chez les patients à bas risque chirurgical (€)						
	2021	2022	2023	2024	2025	Cumul 5 ans
<b>SAPIEN 3</b>	33 421 821	68 313 414	100 026 080	141 784 485	187 028 485	530 574 285
<b>Chirurgie</b>	176 020 556	150 050 561	128 630 577	95 715 938	58 383 153	608 800 786
<b>Total S1</b>	209 442 377	218 363 976	228 656 657	237 500 423	245 411 638	1 139 375 071
Coûts SANS TAVI chez les patients à bas risque chirurgical (€)						
	2021	2022	2023	2024	2025	Cumul 5 ans
<b>SAPIEN 3</b>	0	0	0	0	0	0
<b>Chirurgie</b>	215 323 645	230 728 339	247 301 407	264 521 036	281 847 630	1 239 722 057
<b>Total S2</b>	215 323 645	230 728 339	247 301 407	264 521 036	281 847 630	1 239 722 057
<b>Impact budgétaire (€)</b>	-5 881 268	-12 364 363	-18 644 750	-27 020 613	-36 435 992	-100 346 986

– **Scénario 7** : Prix de la valve SAPIEN 3 égal à [REDACTED] € TTC

L'industriel suppose que le coût de la valve SAPIEN 3 est égal à [REDACTED] € TTC. L'introduction de SAPIEN 3 sans autres TAVI concurrents sur le marché se traduit par une économie de -122,5 millions d'euros cumulés sur 5 ans (Tableau 51).

Tableau 51. Impact budgétaire sur 5 ans (scénario 7) – Source : rapport technique de l'industriel – Décembre 2020

Coûts AVEC TAVI chez les patients à bas risque chirurgical (€)						
	2021	2022	2023	2024	2025	Cumul 5 ans
<b>SAPIEN 3</b>	31 976 155	65 398 670	95 819 016	135 884 762	179 330 751	508 409 353
<b>Chirurgie</b>	176 020 556	150 050 561	128 630 577	95 715 938	58 383 153	608 800 786
<b>Total S1</b>	207 996 710	215 449 231	224 449 593	231 600 700	237 713 904	1 117 210 139
Coûts SANS TAVI chez les patients à bas risque chirurgical (€)						
	2021	2022	2023	2024	2025	Cumul 5 ans
<b>SAPIEN 3</b>	0	0	0	0	0	0
<b>Chirurgie</b>	215 323 645	230 728 339	247 301 407	264 521 036	281 847 630	1 239 722 057
<b>Total S2</b>	215 323 645	230 728 339	247 301 407	264 521 036	281 847 630	1 239 722 057
<b>Impact budgétaire (€)</b>	-7 326 935	-15 279 107	-22 851 814	-32 920 336	-44 133 726	-122 511 918

– **Scénario 8** : Prix de la valve SAPIEN 3 égal à [REDACTED] € TTC

L'industriel suppose que le coût de la valve SAPIEN 3 est égal à [REDACTED] € TTC. L'introduction de SAPIEN 3 sans autres TAVI concurrents sur le marché se traduit par une économie de -132,1 millions d'Euros cumulés sur 5 ans (Tableau 52).

Tableau 52. Impact budgétaire sur 5 ans (scénario 8) – Source : rapport technique de l'industriel – Décembre 2020

Coûts AVEC TAVI chez les patients à bas risque chirurgical (€)						
	2021	2022	2023	2024	2025	Cumul 5 ans
<b>SAPIEN 3</b>	31 348 392	64 132 978	93 992 150	133 322 879	175 988 104	498 784 503
<b>Chirurgie</b>	176 020 556	150 050 561	128 630 577	95 715 938	58 383 153	608 800 786
<b>Total S1</b>	207 368 948	214 183 539	222 622 727	229 038 818	234 371 257	1 107 585 289
Coûts SANS TAVI chez les patients à bas risque chirurgical (€)						
	2021	2022	2023	2024	2025	Cumul 5 ans
<b>SAPIEN 3</b>	0	0	0	0	0	0
<b>Chirurgie</b>	215 323 645	230 728 339	247 301 407	264 521 036	281 847 630	1 239 722 057
<b>Total S2</b>	215 323 645	230 728 339	247 301 407	264 521 036	281 847 630	1 239 722 057
<b>Impact budgétaire (€)</b>	-7 954 698	-16 544 799	-24 678 680	-35 482 219	-47 476 373	-132 136 768

### Analyse HAS

Les bornes supérieures et inférieures de tous les paramètres de l'analyse de sensibilité reposent sur une hypothèse arbitraire ([REDACTED]).

Au-delà de l'incertitude liée au choix arbitraire des bornes inférieures et supérieures des complications (réhospitalisations, réinterventions, stimulateur cardiaque), l'analyse de sensibilité effectuée sur ce paramètre reflète l'incertitude liée à l'extrapolation des coûts après la 2<sup>e</sup> année dans le modèle

d'efficience. L'impact de cette double incertitude sur le résultat de l'AIB n'a pas été suffisamment discuté.

La portée de ces analyses est donc limitée. L'impact de l'incertitude sur les résultats du modèle reste en partie inconnu.

L'analyse en scénario fondée sur l'estimation de la CNEDiMITS de la population cible dans l'indication revendiquée aboutit à un impact budgétaire cumulé sur 5 ans 2,63 fois plus important que celui de l'analyse de référence (176,3 millions € *versus* 67 millions €).

Les analyses en scénario intégrant COREVALVE Evolut PRO/R ne sont pas exploitables en raison :

- des limites des comparaisons indirectes mentionnées dans l'analyse de l'efficience ;
- de l'impossibilité de comparer ces analyses en scénario par rapport à l'impact budgétaire estimé dans l'analyse de référence (i.e. les traces de Markov de ces deux analyses ne sont pas identiques).

## 5.3. Conclusion et discussion

### 5.3.1 Conclusion de l'industriel

Au prix revendiqué de 17 175,40 € TTC, l'introduction de SAPIEN 3 (sans autres dispositifs concurrents sur le marché) se traduit par une baisse des dépenses de l'assurance maladie de l'ordre de 67M€ cumulées sur 5 ans. Cette estimation est fondée sur une part de marché prévisionnelle de SAPIEN 3 de 85% en 2025.

Ces économies peuvent atteindre :

- 123 M€ si le prix de la valve SAPIEN 3 (██████████ € TTC) est utilisé dans l'analyse d'impact budgétaire ;
- 176 M€ si le prix revendiqué de 17 175,40 € TTC et la population cible proposée dans l'avis de la CNEDiMITS sont utilisés dans le modèle d'impact budgétaire.

Quel que soit le scénario proposé, l'impact budgétaire induit une réduction des dépenses de l'assurance maladie même en présence de COREVALVE Evolut PRO/R dans les analyses en scénario.

### 5.3.1. Conclusion et discussion de la HAS

Au prix revendiqué de 17 175,40 € TTC, l'introduction de SAPIEN 3 se traduit par une baisse des dépenses de l'assurance maladie de l'ordre de 67 M€ cumulées sur 5 ans. Cette estimation est fondée sur une part de marché prévisionnelle de SAPIEN 3 de ████████ en 2021 à ████████ en 2025. Cette estimation de l'impact budgétaire est soumise à une très forte incertitude en raison :

- de l'absence de prise en compte des autres TAVI concurrents (par exemple COREVALVE Evolut PRO/R) dans l'analyse de référence. De ce fait, l'impact budgétaire de l'introduction de SAPIEN 3 est de nature à induire une forte incertitude sur le montant d'économies générées par l'introduction de SAPIEN 3 et ne tient pas compte de la contribution des autres dispositifs concurrents aux dépenses de l'assurance maladie ;
- des limites liées à la prise en compte et la valorisation des coûts intégrés : d'une part, les limites de l'analyse de l'efficience (ex. absence de la prise en compte des coûts des événements indésirables graves ou sévères, indépendants des événements définissant les états de santé du modèle de l'efficience) et d'autre part, la perspective des complications de long terme qui ne se limite pas à la perspective de l'assurance maladie obligatoire.

Par ailleurs, les analyses en scénario intégrant COREVALVE Evolut PRO/R ne permettent pas d'explorer l'incertitude sur l'estimation de l'impact budgétaire relatif à l'introduction de SAPIEN 3. En effet :

- les analyses en scénario intégrant COREVALVE Evolut PRO/R aboutissent à l'estimation d'un impact budgétaire liée à l'introduction de ces dispositifs sans distinguer les parts relatives à SAPIEN 3 et COREVALVE Evolut PRO/R ;
- la structure du modèle d'impact budgétaire relatif à cette analyse en scénario est différente de celle de l'analyse de référence (i.e. les traces de Markov sur lesquelles reposent les 2 modèles ne sont pas similaires). Ceci ne permet pas de comparer les résultats de l'impact budgétaire obtenus dans l'analyse de référence et l'analyse en scénario.

# Table des annexes

---

Annexe 1.	Documents supports.....	103
Annexe 2.	Échange technique avec l'industriel.....	104

## Annexe 1. Documents supports

L'analyse critique évalue la recevabilité de l'évaluation économique au regard du :

- guide méthodologique de l'évaluation économique en vigueur (HAS, 2011) compte tenu de la date de dépôt du dossier SAPIEN 3 à la HAS ;
- guide HAS de l'impact budgétaire (HAS, 2016).

L'analyse critique est fondée sur les documents transmis par l'industriel à la HAS :

- Rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (dépôt le 5 Juin 2020) ;
- Rapport technique « Évaluation médico-économique de SAPIEN 3 dans le traitement de la sténose aortique sévère symptomatique en France chez les patients à faible risque chirurgical » (dépôt le 5 juin 2020) ;
- Version électronique du modèle de l'analyse de l'efficacité au format Excel (version du 5 juin 2020) ;
- Version électronique du modèle de l'analyse de l'impact budgétaire au format Excel (version du 5 juin 2020) ;
- Réponses aux questions techniques adressées le 4 décembre 2020 ;
- Rapport technique final en mode révision « Évaluation médico-économique de SAPIEN 3 dans le traitement de la sténose aortique sévère symptomatique en France chez les patients à faible risque chirurgical -post échange technique » (version actualisée déposée le 9 décembre 2020) ;
- Version électronique du modèle de l'analyse de l'efficacité au format Excel (version actualisée déposée le 4 décembre 2020) ;
- Version électronique actualisée du modèle de l'analyse de l'impact budgétaire au format Excel (version actualisée déposée le 4 décembre 2020) ;

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Rapport soumis à la Commission de la CNEDIMTS ;
- Bibliographie du rapport de présentation et du rapport technique.

## Annexe 2. Échange technique avec l'industriel

### SAPIEN 3 – Traitement de la sténose aortique sévère symptomatique en France chez les patients à faible risque chirurgical

---

#### Avertissements

L'échange technique est à l'initiative du SEESP et n'a pas vocation à être systématique. Il a pour objectif de questionner certains choix méthodologiques retenus par l'industriel, sans visée d'exhaustivité à ce stade de l'expertise.

Ce point d'étape du processus d'expertise du dossier par le service n'a pas valeur de validation des choix et hypothèses retenus par l'industriel.

Les approches recommandées par la CEESP sont développées dans les guides méthodologiques dédiés à l'évaluation économique et à l'analyse d'impact budgétaire.

Les éléments en gras doivent être traités en priorité. Lorsque des modifications de l'analyse de référence sont recommandées (modèle d'efficience ou modèle d'impact budgétaire), l'ensemble des analyses de sensibilité doit être mis à jour.

Le(s) rapport(s) technique(s) et le(s) modèle(s) mis à jour suite à l'échange technique doive(nt) être fourni(s). Le rapport technique est mis à jour en identifiant clairement les éléments modifiés.

Tout dossier incomplet entraînera sa suspension.

#### Contexte, impact revendiqué et données cliniques

---

**Les données cliniques utilisées dans le modèle reposent sur l'essai pivot PARTNER 3. Seuls les résultats à 1 an ont été intégrés au modèle alors que les données à 2 ans ont été présentées lors du congrès AAC de 2020 et sont mentionnées dans le rapport technique (page 59, paragraphe 3.4.2.3 notamment). L'intégration de ces données dans l'analyse de référence du modèle est attendue.**

- a) Pouvez-vous préciser quel est le prix revendiqué pour le dispositif SAPIEN 3 dans le faible risque chirurgical ? Il est fait mention de 17 175,40 € TTC dans la note économique (page 6) et de 15 419,21 € TTC dans l'analyse économique proposée (même tarif que celui de la valve Corevalve Evolut PRO/R afin de neutraliser l'effet prix dans la comparaison avec ce dispositif) ?
- b) Le rapport technique mentionne un certain nombre d'impacts organisationnels susceptibles d'être induits par SAPIEN 3 à divers moments de l'épisode de soins et concernant des acteurs multiples (diminution de la charge des blocs opératoires et des services de soins intensifs, impact sur les conditions de prise en charge des malades).
  - Pouvez-vous nous préciser les sources et la méthodologie (population à partir de laquelle ces impacts ont été définis, écart-type des estimations obtenues) utilisées pour renseigner ces éléments ?



- Vous mentionnez l'analyse des données du PMSI MCO dans ce cadre (page 22, paragraphe 2.4.1) : pourriez-vous préciser les GHM pris en compte ?
  - Les éléments présentés sont directement issus de l'essai pivot PARTNER 3 : a minima, pouvez-vous discuter de la transposabilité de ces impacts au contexte français et à l'organisation des soins au niveau national ?
- c) Le rapport technique mentionne que « la partie des améliorations permise par la diffusion de SAPIEN 3 et ayant un impact sur les coûts directs pourra être transcrite dans la modélisation économique ». Pouvez-vous indiquer de quelle manière et à quel moment ces impacts ont été transcrits dans la modélisation économique ?

---

## Analyse d'efficience

---

Les questions développées plus loin invitent les auteurs à expliquer ou justifier certains choix méthodologiques et, le cas échéant, à les modifier faute d'arguments solides – notamment concernant les points synthétisés dans le tableau ci-dessous.

Les questions posées peuvent amener l'industriel à proposer d'autres modifications non spécifiées par le service, dès lors qu'elles sont dûment argumentées.

**Tableau 1. Principaux éléments d'attention**

Choix de l'industriel	Modification attendue	Question
Options de traitement comparées : SAPIEN 3 et chirurgie.	<b>Mise à jour des comparateurs en fonction des nouvelles données disponibles depuis avril 2020.</b>	<b>Q1</b>
Horizon temporel : 50 ans. Taux d'actualisation : 4%.	<b>Horizon temporel : 15 ans. Taux d'actualisation : idéalement de 2,5%</b>	<b>Q2</b>
Population simulée issue de l'essai clinique PARTNER 3.	<b>Ajout des caractéristiques des patients français fondées sur des données précises (ex. PMSI) et discussion de la transposabilité de la population simulée au contexte français.</b>	<b>Q3-4</b>
Structure du modèle à court terme : arbre de décision fondé sur des effets indésirables (EI) : « aucun EI », « effets EI à court terme », « fibrillation atriale (FA) » et « AVC invalidants ».	<b>Revue et vérification de la pertinence des états de santé selon les éléments fournis dans les questions Q9, Q10 et Q11.</b>	<b>Q5-6-7</b>

Structure du modèle : modélisation markovienne à moyen et à long terme fondée sur 4 états : « Vivants et bien portants », « fibrillation atriale », « AVC invalidants », « décès ».	<b>Revue et vérification de la pertinence des états de santé selon les éléments fournis dans les questions Q12, Q13.</b>	<b>Q8-9</b>
Structure du modèle (événements intercurrents).	<b>Intégration de la distribution des grades des EI pris en compte dans la modélisation et des EI survenus à 1 et 2 ans.</b>	<b>Q10-11</b>
Structure du modèle (événements intercurrents) : aucun coût pour les EI à 30 jours.	<b>Intégration des coûts à 30 jours dans l'analyse de référence ou, a minima, démontrer comment ces EI ont été comptabilisés dans le coût moyen de l'hospitalisation initiale.</b>  <b>Précisions sur l'intégration de stimulateurs cardiaques.</b>	<b>Q12-13</b>
Probabilités de transition fondées principalement sur les données de PARTNER 3 à 30 jours et à 1 an et des données issues de la littérature.	<b>Mise à jour des probabilités de transition en intégrant les données de l'essai PARTNER 3 à 2 ans pour tous les paramètres d'intérêt.</b>	<b>Q14-15-16-17-18</b>
Effet des interventions et leur extrapolation.	<b>Intégration des données de mortalité dans le modèle à 2 ans.</b>  <b>Intégration de l'effet des interventions sur les autres paramètres (ex. hospitalisation, survenue d'AVC) à 2 ans.</b>	<b>Q19-20-21</b>
Dans le modèle de Markov, les utilités ont été considérées équivalentes à celles de la population générale française pour les patients sans complication majeure.  Pour les états FA et AVC invalidants, les utilités sont issues de la littérature.	<b>Discussion de l'impact de l'absence de données spécifiques intégrées dans l'analyse de référence sur la robustesse du modèle et de ses résultats.</b>  <b>Revue et argumentation de la robustesse des utilités des états de santé fondées sur des désutilités issues de la littérature.</b>	<b>Q22-23-24-25-26-27</b>

<b>Choix de l'industriel</b>	<b>Modification attendue</b>	<b>Question</b>
Intégration des coûts financés par les patients, coûts des aidants et coûts annuels de la FA fondés sur des données assez anciennes.	Intégration explicite des coûts financés par le patient, explicitation de la valorisation des coûts des aidants et actualisation des sources de calcul du coût annuel de la fibrillation atriale.	<b>Q28-29-30-31</b>

Validation du modèle : l'industriel propose une comparaison des structures des modèles publiés.	Proposer au moins un exemple de validation externe du modèle. A minima, discuter l'impact de l'absence de ce type de validation sur la robustesse du modèle et de ses résultats.	<b>Q32</b>
---	--	------------

Certaines analyses de sensibilité supplémentaires pourraient améliorer l'exploration de l'incertitude au regard de l'évaluation déposée initialement, notamment celles qui sont reportées dans le Tableau 28 ci-dessous. Les questions posées peuvent amener l'industriel à proposer d'autres analyses de sensibilité que celles proposées, s'il le juge pertinent.

**Tableau 26. Analyses de sensibilité supplémentaires (liste non exhaustive)**

<b>Principales analyses de sensibilité souhaitées</b>	<b>Question</b>
Des analyses de sensibilité selon les horizon temporels suivants sont attendues : 1 an, 2 ans, 3 ans, 5 ans, 10 ans et 20 ans.	<b>Q38</b>
Une analyse de sensibilité en scénario prévoyant un taux de mortalité similaire entre les bras comparés dans l'état « vivants et bien portants » est attendue.	<b>Q39</b>
Une analyse de sensibilité en scénario prévoyant une utilité similaire entre les bras comparés dans l'état « vivants et bien portants » est attendue.	<b>Q40</b>
Une analyse de sensibilité en scénario prévoyant à la fois une utilité et une survie comparables dans l'état « vivants et bien portants » est attendue.	<b>Q41</b>
Une analyse de sensibilité en scénario combinant une augmentation des AVC invalidants et un bénéfice nul de la mortalité dans le bras de SAPIEN 3 après 2 ans est attendue.	<b>Q42</b>
Une analyse de sensibilité en scénario combinant une hospitalisation comparable entre les deux bras et un bénéfice nul de mortalité de SAPIEN 3 après 2 ans est attendue.	<b>Q43</b>
Une analyse de sensibilité en scénario n'intégrant pas le coût des aidants liés aux AVC invalidants est souhaitée.	<b>Q44</b>
Serait-il envisageable de mener une analyse de sensibilité en scénario prévoyant d'intégrer le coût des aidants pour d'autres événements intercurrents ?	<b>Q45</b>

Dans le cas où il s'avère difficile de prendre en compte des désutilités (autre que celles utilisées dans la définition des états de santé) dans l'analyse de référence, des analyses de sensibilité en scénario intégrant ces désutilités sont attendues.	<b>Q46</b>
Dans le cas où il s'avère difficile de prendre en compte les coûts des EI à 30 jours dans l'analyse de référence, une analyse de sensibilité en scénario intégrant les coûts des EI à 30 jours est attendue.	<b>Q47</b>

---

## CHOIX STRUCTURANTS DE L'EVALUATION

### *Compareurs*

**Q1. Pouvez-vous actualiser les stratégies comparées à SAPIEN 3 si de nouvelles données sur les compareurs potentiels de SAPIEN 3 sont disponibles depuis le dépôt de votre dossier à la CNEDIMTS en avril 2020 ?**

### *Horizon temporel et taux d'actualisation*

**Q2. Un horizon temporel de 15 ans dans l'analyse de référence est attendu.**

Explication : Un horizon temporel de 50 ans ne paraît pas adapté au regard de l'âge des patients (âge moyen dans l'essai PARTNER de 73 ans) et de l'absence de données disponibles sur la durabilité de la prothèse.

L'analyse de référence doit être fondée sur les recommandations méthodologiques de la HAS applicables au moment du dépôt du dossier par l'industriel. Le taux d'actualisation utilisé dans l'analyse de l'efficacité présentée est conforme à celui recommandé dans le précédent guide sur les choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS (2011). Le guide méthodologique mis à jour et diffusé en juillet 2020 fait mention d'un taux d'actualisation de 2,5% pour des horizons temporels inférieurs à 30 ans. Vous serait-il possible d'utiliser ce taux d'actualisation de 2,5% dans l'analyse de référence ou au moins dans les analyses de sensibilité ?

---

## CHOIX DE MODELISATION

### *Population simulée*

**Q3. L'âge initial des individus inclus dans le modèle est de 73 ans. L'indication revendiquée pour SAPIEN 3 mentionne les patients de plus de 65 ans. Pouvez-vous indiquer quelles seraient les conséquences en termes de résultats du modèle de la prise en compte de patients plus jeunes que ceux de l'étude PARTNER 3 ?**

**Q4. En dehors des arguments des experts cliniciens consultés, pouvez-vous intégrer des données (ex. des extractions issues du PMSI ou d'autres sources de données) qui valideraient la transposabilité de la population simulée au contexte français de la prise en charge de la pathologie étudiée ? A minima, une discussion des forces et des limites des arguments apportés à**

partir de PARTNER 3 est attendue. Par ailleurs, pourriez-vous renseigner les p-value associés à la comparaison des caractéristiques des patients à l'inclusion des patients (tableau 12, page 51) ?

#### *Choix et structure du modèle*

**Q5. Arbre de décision.** Pouvez-vous préciser les sources de données ayant permis d'aboutir à la définition de l'état « Évènements indésirables à court terme ». La pertinence de la définition actuelle est discutable dans la mesure où elle regroupe des EI très hétérogènes (ex. nouveau pacemaker permanent, hospitalisation, accident vasculaire cérébral (AVC) non invalidant, accident ischémique transitoire (AIT), infarctus du myocarde (IDM), hémorragies et insuffisance rénale aigüe (IRA)). Une discussion sur la pertinence de l'utilisation de cet état dans l'analyse de référence est attendue.

**Q6. Arbre de décision.** Pouvez-vous argumenter votre choix distinguant les AVC invalidants des autres types d'AVC (AIT et AVC non invalidants) ?

Explicitation : l'argumentation de ce choix est attendue car s'agissant de patients à faible risque chirurgical, l'objectif est de générer le moins de complications possibles (les AVC invalidants représentent une complication majeure). De plus, l'essai PARTNER 3, dans son critère composite, prend en compte TOUS LES AVC sans les distinguer.

**Q7. Arbre de décision.** Certaines complications donnant lieu à une réhospitalisation sont communes à plusieurs publications : AVC, complications cardiovasculaires majeures, pose de pacemaker, hémorragies, réinterventions, IDM et IRA. Une argumentation de l'absence de distinction de ces complications dans le cadre de la modélisation proposée est attendue.

**Q8. Modèle de Markov.** Sauf erreur de notre part, dans l'état « Vivants et bien portants » du modèle de Markov, les patients ne présentent aucun EI entre 30 jours et 1 an. L'argumentation de la plausibilité de cette hypothèse est attendue.

**Q9. Modèle de Markov.** En plus du décès et de l'état « Vivants et bien portants », le modèle de Markov se fonde sur les états de santé « AVC invalidants » et « fibrillation atriale (FA) ». Pouvez-vous argumenter les choix de ces deux derniers états de santé alors que d'autres évènements pourraient survenir et que les AVC invalidants ne sont pas explicitement distingués dans l'essai PARTNER 3 ? Le choix de ne prendre en compte que les AVC invalidants et non l'ensemble des AVC ne risque-t-il pas de favoriser SAPIEN 3 et par conséquent affecter l'incertitude sur les résultats du modèle ?

**Q10. Événements intercurrents.** Une description synthétique de la manière selon laquelle les évènements intercurrents à long terme sont intégrés dans le modèle est attendue. Pouvez-vous fournir la distribution des grades des EI pris en compte dans la modélisation ? Pouvez-vous présenter des tableaux synthétisant la distribution des EI (selon leur grade) selon les données disponibles (ex. distribution à 1 an, distribution à 2 ans) ?

**Q11. Évènements intercurrents. Une intégration des EI dans le modèle (en termes de coûts et de désutilités) selon les résultats de l'essai PARTNER 3 à 2 ans est attendue.**

**Q12. Évènements intercurrents. L'absence de prise en compte des EI à 30 jours dans le modèle est justifiée par le fait que « le coût de certains EI est déjà comptabilisé dans le coût moyen de l'hospitalisation initiale ». Des précisions complémentaires (ex. processus de comptabilisation des données) montrant comment ces EI ont été intégrés dans le coût de l'hospitalisation initiale sont attendues.**

**Q13. Évènements intercurrents. Concernant la pose de stimulateur cardiaque, des hypothèses reposant principalement sur l'avis du conseil scientifique ont été mentionnées (page 57 du rapport technique). Pouvez-vous apporter des arguments documentés (à partir d'études publiées par exemple) sur le moment d'implantation d'un stimulateur cardiaque pour la population à faible risque ? Est-il possible de distinguer les coûts d'implantation d'un stimulateur cardiaque du coût d'hospitalisation initiale et le cas échéant, de discuter de sa prise en compte avec le coût d'hospitalisation initiale ? Il a par ailleurs été supposé que le risque de décès des personnes portant un stimulateur cardiaque était proportionnel à celui des autres patients dans un même état de santé : pouvez-vous documenter cette hypothèse à l'aide de données publiées ou, le cas échéant, envisager la situation où ce risque n'est pas proportionnel ?**

#### **Probabilités de transition**

**Q14. Une synthèse sur l'ensemble des probabilités de transition intégrées dans le modèle est attendue (arbre de décision et modèle de Markov).**

**Q15. Plusieurs sources de données hétérogènes ont été utilisées pour l'estimation des probabilités de transition dans la partie markovienne de la modélisation. Une discussion de l'impact de ces sources sur l'incertitude du RDCR est attendue.**

**Q16. Le rapport technique mentionne que « la probabilité de transition de « vivants et bien portants » à « fibrillation atriale » pendant l'année 2 est fondée sur les résultats de l'essai PARTNER 3 à 2 ans, communiqués lors de du congrès ACC de 2020 mais non encore été publiés ». Puisque ces données sont utilisées, pouvez-vous fournir tous les résultats de l'essai PARTNER 3 à 2 ans ? Par ailleurs, pouvez-vous préciser pourquoi vous avez utilisé les données à 2 ans uniquement pour la FA alors que les probabilités de transition pour les autres états du modèle de Markov reposent sur d'autres sources de données ?**

**Q17. Le rapport technique mentionne également que « les données de PARTNER 3 n'ont pas été jugées suffisamment robustes pour estimer les probabilités de transition de « vivants et bien portants » vers « AVC invalidants » et de « FA » vers « AVC invalidants » en raison du faible nombre d'AVC rapporté dans l'essai ». Une mise à jour de ce choix au regard du taux d'AVC estimé à partir de l'essai PARTNER 3 à 2 ans est attendue.**

**Q18. Une mise à jour des probabilités de décès en fonction des résultats de l'essai PARTNER 3 à 2 ans est attendue.**

#### **Gestion de la dimension temporelle**

**Q19. Le rapport technique mentionne que « les données de survie issues de l'essai PARTNER 3 n'ont pas été jugées assez robustes pour produire des estimations d'extrapolation robustes à utiliser dans le modèle ». Au-delà des arguments techniques évoqués dans le dossier, le choix de l'industriel pose problème et affecte la robustesse et la validité du modèle. Serait-il possible de considérer d'autres hypothèses d'extrapolation fondées sur les données observées à 1 an et 2 ans ? Une discussion de l'impact de ce problème d'extrapolation de la survie sur les résultats du modèle est attendue.**

**Q20. Pouvez-vous mettre à jour ou discuter les hypothèses d'extrapolation (autres que celle portant sur la survie) en utilisant les résultats de l'essai PARTNER 3 à 2 ans ?**

**Q21. Une discussion de l'impact de l'absence de données sur la durabilité du dispositif sur les résultats du modèle est attendue ?**

*Explication* : La durabilité du dispositif doit faire l'objet, par exemple, de discussions (en termes de réinterventions nécessaires à plus ou moins long terme et de symptomatologie / qualité de vie pour les patients si dysfonctionnement mécanique ou dégradation de la bioprothèse).

---

#### **IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES UTILITES**

**Des sources très hétérogènes ont été utilisées dans l'estimation des utilités : une argumentation permettant de s'assurer du caractère conservateur ou non de ces choix est attendue.**

**Q22. Pouvez-vous fournir une synthèse (ex. tableau) des valeurs d'utilités, de désutilités et leurs durées intégrées dans le modèle (arbre de décision et modèle de Markov) ?**

**Q23. Les états du modèle de Markov reposent sur des utilités extraites de sources externes (littérature) et hétérogènes. En dehors des justifications techniques mentionnées par l'industriel et à l'instar des problèmes de données identifiées dans l'extrapolation de la survie (question 15), ce choix pose problème puisque les utilités intégrées dans l'analyse de référence du modèle ne sont pas issues de données spécifiques à SAPIEN 3 qui reflètent l'effet de SAPIEN 3 sur la qualité de vie. Une discussion sur l'impact de ce problème de données d'utilité sur la robustesse de la modélisation et sur les résultats du modèle est attendue.**

**Q24. Pouvez-vous préciser comment les utilités des états de santé « FA » et « AVC invalidants » ont été calculées ? Pouvez-vous fournir les écarts-type associés à ces estimations ?**

**Q25. Pouvez-vous argumenter la transposabilité des caractéristiques des populations relatives aux estimations des utilités extraites de la littérature pour les états « FA » et « AVC invalidants » à celles de la population de l'indication de SAPIEN 3 ?**

**Q26. Pouvez-vous argumenter le fait que l'estimation de la désutilité portant sur les accidents vasculaires graves dans l'étude de Lantis et al, 2014 soit transposable à celle de l'état « AVC invalidants » dans le modèle ? En d'autres termes, l'état « AVC invalidants » du modèle proposé serait-elle identique à l'état « Accidents vasculaires graves » défini dans l'étude de Lantis et al, 2014 ?**

**Q27. Il est mentionné dans le rapport que des désutilités ont seulement été utilisées dans le calcul des états de santé du modèle (ex. états « FA » et « AVC invalidants ») pour éviter la double comptabilisation des désutilités dans le modèle. Une modélisation des désutilités liées aux événements différents de ceux considérés dans les états de santé est attendue. A minima, une discussion de l'absence de la prise en compte de ces désutilités sur les résultats du modèle est attendue.**

---

## **IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COÛTS**

**Des sources très hétérogènes ont été utilisées dans l'estimation des différents postes de coûts (étude PARTNER 3, données issues du PMSI MCO 2017-2018, publications diverses) : une justification claire de chacun de ces choix ainsi que des hypothèses fondées sur ces sources (ces hypothèses sont-elles en faveur de SAPIEN 3 ?) est attendue**

**Q28. Pouvez-vous préciser la méthodologie utilisée pour la détermination des coûts des hospitalisations pour une complication suite à l'implantation d'une bioprothèse valvulaire chirurgicale ou TAVI (tableau 25 page 77). Quels sont les GHM retenus et leur coût unitaire, notamment ?**

**Q29. Pouvez-vous préciser et présenter les coûts financés par les patients qui sont intégrés dans le modèle (ex. coûts de transport) ?**

**Q30. Concernant le coût des aidants :**

Pouvez-vous argumenter le choix de la méthode de remplacement « proxy good method » dans la valorisation des coûts des aidants ? Une synthèse sur la description de l'utilisation de cette méthode dans la valorisation des coûts des aidants est attendue.

Pouvez-vous justifier le fait que les coûts des aidants n'aient été pris en compte que pour les AVC invalidants ? Qu'en est-il pour les autres événements intercurrents ?

**Q31. Pouvez-vous actualiser les sources bibliographiques utilisées dans l'estimation des coûts associés à l'état « FA » ?**



---

## VALIDATION DU MODELE

**Q32. Pouvez- vous fournir au moins un exemple d'une validation externe du modèle ?**

---

## ANALYSES DE SENSIBILITE

**Q33.** Pouvez-vous fournir le rapport sur les comparaisons indirectes utilisées dans l'analyse de sensibilité intégrant Corevalve EVOLUT PRO/R ?

**Q34.** Une actualisation des paramètres cliniques (bornes, distributions de probabilité) issues de l'essai PARTNER 3 en fonction des données obtenues à 2 ans est attendue.

**Q35.** La majorité des analyses de sensibilité déterministe et probabiliste sont fondées sur des variations arbitraires (+/- 10 % ou 20 %) qui n'exprime pas une vraie variabilité observée sur les paramètres. Une discussion sur la portée de ce type d'analyse de l'incertitude (incertitude « artificielle ») est attendue.

**Q36.** Pouvez-vous montrer à l'aide d'un graphique que le nombre de simulations retenues (1000 itérations) permet de stabiliser l'estimation probabiliste du RDCR ? Si non, pouvez-vous modifier le nombre d'itérations afin qu'il puisse garantir une stabilisation (ou une convergence de l'estimation probabiliste des résultats du modèle ?

**Q37.** Pouvez-vous expliquer le choix d'associer une distribution Gamma (et non une distribution beta) aux utilités par état de santé (tableau 30, page 264) ?

**Q38.** Des analyses de sensibilité selon les horizon temporels suivants sont attendues : 1 an, 2 ans, 3 ans, 5 ans, 10 ans et 20 ans.

**Q39.** Une analyse de sensibilité en scénario prévoyant un taux de mortalité différent entre les bras comparés dans l'état « vivants et bien portants » est attendue.

**Q40.** Une analyse de sensibilité en scénario prévoyant une utilité différente entre les bras comparés dans l'état « vivants et bien portants » est attendue.

**Q41.** Une analyse de sensibilité en scénario prévoyant à la fois une utilité et une survie différentes dans l'état « vivants et bien portants » est attendue.

**Q42.** Une analyse de sensibilité en scénario combinant une augmentation des AVC invalidants et un bénéfice nul de la mortalité dans le bras de SAPIEN 3 après 2 ans est attendue.

**Q43.** Une analyse de sensibilité en scénario combinant une hospitalisation comparable entre les deux bras et un bénéfice nul de mortalité de SAPIEN 3 après 2 ans est attendue.

**Q44.** Une analyse de sensibilité en scénario n'intégrant pas le coût des aidants liés aux AVC invalidants est souhaitée.

**Q45.** Serait-il envisageable de mener une analyse de sensibilité en scénario prévoyant un coût des aidants pour d'autres événements intercurrents ?

**Q46.** Dans le cas où il s'avère difficile de prendre en compte des désutilités (autre que celles utilisées dans la définition des états de santé) dans l'analyse de référence, des analyses de sensibilité en scénario intégrant ces désutilités sont attendues.

**Q47.** Dans le cas où il s'avère difficile de prendre en compte les coûts des EI à 30 jours dans l'analyse de référence, une analyse de sensibilité en scénario intégrant les coûts des EI à 30 jours est attendue.

## **PRESENTATION DES RESULTATS**

**Q48.** Le différentiel en termes de survie pondérée par la qualité de vie se fait principalement dans les états « Vivants et bien portants » et « Fibrillation atriale ». Une interprétation de ces résultats est attendue au regard de l'effet de SAPIEN 3 sur la survie et sur la qualité de vie des patients.

---

### **Analyses d'impact budgétaire**

---

Lorsque l'analyse d'impact budgétaire est liée à l'analyse de l'efficacité, toute modification de l'analyse d'efficacité entraîne une modification adaptée de l'AIB.

#### **Les coûts**

**Q49.** Pouvez-vous préciser (à l'aide d'une figure ou d'un tableau de synthèse) comment les coûts annuels du modèle de l'impact budgétaire ont été extraites des traces du modèle de Markov utilisé dans l'analyse de l'efficacité ?

**Q50.** Pouvez-vous préciser les GHS pris en compte dans l'analyse d'impact budgétaire ?

**Q51.** Sauf erreur de notre part, le guide méthodologique de la HAS portant sur l'analyse d'impact budgétaire n'exclut pas dans ses recommandations le coût des aidants en perspective Assurance Maladie. L'intégration de la part du coût des aidants relevant de l'Assurance Maladie est donc attendue.

**Q52.** Pouvez-vous actualiser la mortalité annuelle dans le modèle d'impact budgétaire (tableau 94, page 264) en utilisant des résultats de mortalité de l'essai SAPIEN 3 à 2 ans ?

## **Analyses de sensibilité**

**Q53.** Pouvez-vous synthétiser les paramètres utilisés dans les analyses de sensibilité déterministes univariées dans un tableau intégrant les valeurs des paramètres ainsi que leurs bornes inférieure et supérieure.

**Q54.** Pouvez-vous intégrer une analyse de sensibilité en scénario sur la taille de la population cible présentée dans le modèle d'efficience ?

**Q55.** Dans le scénario « entrée contemporaine sur le marché du concurrent Medtronic dans l'indication patients à bas risque », pouvez-vous préciser pourquoi vous prévoyez des parts de marché de Corevalve systématiquement inférieures à celles de SAPIEN 3 ?

**Q56.** Pouvez-vous intégrer une analyse de sensibilité en scénario dans laquelle les parts de marché de Corevalve sur 5 ans seront supérieures à celles de Sapien 3 ?

**Q57.** Pouvez-vous intégrer une analyse de sensibilité en scénario dans laquelle les parts de marchés de Corevalve sur 5 ans seront comparables à celles de Sapien 3 ?

# Table des illustrations et des tableaux

---

Table des figures

Table des tableaux

# Références bibliographiques

---

- Bourguignon, Thierry, et al. "Very long-term outcomes of the Carpentier-Edwards Perimount valve in aortic position." *The Annals of thoracic surgery* 99.3 (2015): 831-837.
- Choix méthodologiques : Choix méthodologiques pour l'analyse de l'impact budgétaire à la HAS, novembre 2016
- Cotté, François-Emery, et al. "Incidence and cost of stroke and hemorrhage in patients diagnosed with atrial fibrillation in France." *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 23.2 (2014): e73-e83.
- Gada H, Agarwal S, Marwick TH. Perspective on the cost-effectiveness of transcatheter aortic valve implantation in high-risk patients: outcomes of a decisionanalytic model. *Ann Cardiothorac Surg* 2012;1:145–155.
- Guide méthodologique : Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS, Octobre 2011
- Health Technology Assessment of transcatheter aortic valve implantation (TAVI) in patients with severe symptomatic aortic stenosis at low and intermediate risk of surgical complications, Health Information and Quality Authority (HIQA), Nov 2019.
- Lanitis T, Cotte FE, Gaudin AF, Kachaner I, Kongnakorn T, Durand-Zaleski I. Stroke prevention in patients with atrial fibrillation in France: comparative cost-effectiveness of new oral anticoagulants (apixaban, dabigatran, and rivaroxaban), warfarin, and aspirin. *J Med Econ.* 2014;17: 587-98.
- Odutayo, Ayodele, et al. "Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: systematic review and meta-analysis." *bmj* 354 (2016): i4482.
- Szende A, Janssen B, Cabases J. Self-reported population health: An international perspective based on EQ-5D. Dordrecht. 2014.
- Shah, Anuj, et al. "Cost-effectiveness of oral anticoagulants for ischemic stroke prophylaxis among nonvalvular atrial fibrillation patients." *Stroke* 47.6 (2016): 1555-1561.
- Philippe, F., et al. "Coût des consommations de soins après un infarctus du myocarde en France: une estimation à partir de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB)." *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*. Vol. 66. No. 2. Elsevier Masson, 2017

# Abréviations et acronymes

---

<b>ASA</b>	Amélioration du service attendu
<b>ATIH</b>	Agence technique de l'information sur l'hospitalisation
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
CNEDIMTS	Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé
DMI	Dispositif médical implantable
EI	Évènement indésirable
ENC	Étude nationale des coûts à méthodologie commune
GHM	Groupe homogène de malades
GHS	Groupe homogène de séjours
HAS	Haute Autorité de santé
HIQA	Health information and Quality Authority
INSEE	Institut national de la statistique et des études économiques
IPC	Indice des prix à la consommation
RDCR	Ratio différentiel cout-résultat
SSR	Soins de suite et de réadaptation
STS	Society of Thoracic Surgeons
TAVI	Transcatheter Aortic Valve Implantation

---

Retrouvez tous nos travaux sur

[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

---

