

Université de Limoges
Faculté de Pharmacie

Année 2023

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

présentée et soutenue publiquement
le 5 juillet 2023
par

Christophe Ragey

né(e) le 14 mars 1994, à Fontainebleau

**L'analyse médico-économique, outil majeur de la fixation du prix et
du remboursement des dispositifs médicaux : exemple de
l'évaluation des valves aortiques percutanées en bas risque
chirurgical**

Thèse co-dirigée par Marylène VIANA et Rémy DUVILLARD

Examineurs de la thèse :

M^{me} le Professeur Marylène VIANA
M. le Docteur Rémy Duvillard
M^{me} le Docteur Karine BEAUBRUN-GIRY
M. le Professeur Julien MAGNE
M. le Docteur Kyllian LAFAYE

Présidente
Co-Directeur
Juge
Juge
Juge





Université de Limoges
Faculté de Pharmacie

Année 2023

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

présentée et soutenue publiquement

le 7 juillet 2023

par

Christophe Ragey

né(e) le 14/14 mars 1994, à FontainebleauFONTAINEBLEAU

**L'analyse médico-économique, outil majeur de la fixation du prix et
du remboursement des dispositifs médicaux : exemple de
l'évaluation des valves aortiques percutanées en bas risque
chirurgical**

Thèse co-dirigée par Marylène VIANA et Rémy DUVILLARD

Examineurs de la thèse :

M^{me} le Professeur Marylène VIANA

Mr. le Docteur Rémy DUVILLARD

Mr. le Docteur Karine BEAUBRUN-GIRY, maître de conférences

Mr. le Professeur Julien MAGNE

Mr. le Docteur Kyllian LAFAYE

Présidente

Co-Directeur

Juge

Juge

Juge



Liste des enseignants

Le 1^{er} septembre 2022

Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur COURTIOUX Bertrand

Vice-doyen de la Faculté

Monsieur LÉGER David, Maître de conférences

Assesseurs de la Faculté

Monsieur le Professeur BATTU Serge

Monsieur le Professeur PICARD Nicolas

Professeurs des Universités – Hospitalo-Universitaires

M. PICARD Nicolas	Pharmacologie
Mme ROGEZ Sylvie	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hémato­logie
M. SAINT-MARCOUX Franck	Toxicologie

Professeurs des Universités – Universitaires

M. BATTU Serge	Chimie analytique et bromatologie
M. CARDOT Philippe	Chimie analytique et bromatologie
M. COURTIOUX Bertrand	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hémato­logie
M. DESMOULIERE Alexis	Physiologie
M. DUROUX Jean-Luc	Biophysique et mathématiques
Mme FAGNÈRE Catherine	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. LIAGRE Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
Mme MAMBU Lengo	Pharmacognosie
M. TROUILLAS Patrick	Biophysique et mathématiques



Mme VIANA Marylène Pharmacie galénique

Maitres de Conférences des Universités – Hospitalo-Universitaires

M. BARRAUD Olivier (*) Microbiologie, parasitologie, immunologie et
hématologie

Mme. CHAUZEIX Jasmine Microbiologie, parasitologie, immunologie et
hématologie

M. JOST Jérémy Chimie organique, thérapeutique et pharmacie
clinique

Maitres de Conférences des Universités – Universitaires

M. BASLY Jean-Philippe (*) Chimie analytique et bromatologie

Mme BEAUBRUN-GIRY Karine Pharmacie galénique

Mme BÉGAUD Gaëlle Chimie analytique et bromatologie

M. BILLET Fabrice Physiologie

Mme BONAUD Amélie Microbiologie, parasitologie, immunologie et
hématologie

M. CALLISTE Claude Biophysique et mathématiques

M. CHEMIN Guillaume Biochimie et biologie moléculaire

Mme CLÉDAT Dominique Chimie analytique et bromatologie

M. COMBY Francis Chimie organique, thérapeutique et pharmacie
clinique

Mme DELEBASSÉE Sylvie Microbiologie, parasitologie, immunologie et
hématologie

Mme DEMIOT Claire-Elise (*) Pharmacologie

M. FABRE Gabin Biophysique et mathématiques

M. LABROUSSE Pascal (*) Botanique et cryptogamie

Mme LAVERDET Betty Pharmacie galénique

M. LAWSON Roland Pharmacologie

M. LÉGER David Biochimie et biologie moléculaire



Mme MARRE-FOURNIER Françoise	Biochimie et biologie moléculaire
M. MERCIER Aurélien	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
Mme MILLOT Marion (*)	Pharmacognosie
Mme PASCAUD-MATHIEU Patricia	Pharmacie galénique
Mme POUGET Christelle (*)	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. TOUBLET François-Xavier	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. VIGNOLES Philippe (*)	Biophysique et mathématiques

(*) Titulaire de l'Habilitation à Diriger des Recherches (HDR)

Assistant Hospitalo-Universitaire

Mme MARCELLAUD Elodie	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
------------------------------	---

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche

M. DELMON Cédric	Pharmacognosie, botanique et mycologie
Mme KENE MALAHA Angéladine	Épidémiologie, statistique, santé publique

Enseignants d'anglais

M. HEGARTY Andrew	Chargé de cours
Mme VERCELLIN Karen	Professeur certifié



Remerciements

A ma présidente de thèse :

Au Pr. Marylène Viana,

Merci d'avoir accepté de co-diriger cette thèse et pour vos conseils de rédaction. Vos relectures attentives et le temps que vous y avez consacré m'ont permis d'affiner mes analyses et le rendu de ce travail. C'était également un plaisir d'être un de vos étudiants. Je tenais à vous remercier pour votre investissement et particulièrement au sein de la filière industrie de Limoges. Je sais la chance que nous avons d'avoir des conditions d'études qui nous permettent de nous donner les armes pour entrer dans la vie professionnelle.

A mon co-directeur de thèse :

Au Dr. Remy Duvillard,

Un grand merci pour la supervision de ce travail. Nous avons commencé lors du diplôme Universitaire (DU) de pharmaco-économie avec un projet qui nous a emmené loin. On en a passé des soirées à analyser, chercher, essayer de comprendre les mécanismes obscurs des bases de données de l'assurance maladie. Merci de m'avoir fait découvrir le monde des dispositifs médicaux et toute sa diversité. J'ai la chance d'avoir toujours pu compter sur tes conseils éclairés qui m'ont permis la rédaction de cette thèse.

Je n'oublie pas Yannick et Anaïs, formant le fameux groupe YCAR. Nous, qui avons partagé de nombreux moments à travailler sur ce projet, je tenais à vous dire un grand merci, c'était un plaisir de vous rencontrer et de travailler avec vous durant ce DU.

A mes juges :

Au Dr Karine Beaubrun-Giry,

merci d'avoir accepté d'être dans mon jury et de consacrer du temps. Je me rappelle également les cours d'industrie que nous avons eu ensemble et je tenais à vous remercier pour la qualité de votre enseignement.

Au Pr Julien Magne,

Un grand merci de vous être libéré du temps pour ce travail. Je connais votre expertise et c'est un grand plaisir pour moi de vous avoir dans mon jury.

Au Dr Kyllian Lafaye ,

Un grand merci pour tes relectures avisées, tes conseils de formulation, tu as été d'une grande aide dans la rédaction de ce travail. Tu sais toute l'estime que je porte à ton égard et je tenais à te remercier pour le temps que tu as consacré à ce travail même lorsque ton emploi du temps ne te le permettait pas.



A mes amis :

A la team messonier : Sarah, Eugénie, Jonathan, Dimitri, Kevin, Auxana, Lucile. 2012, il y a plus de 10 ans que nous découvrons les joies de la PACES ensemble, entre temps, il s'est passé une bricole ou deux. C'est toujours un plaisir de vous avoir à mes côtés, le temps à beau passer et on a beau être dispatché aux 4 coins de la France, rien n'a changé et c'est le plus important.

A los cojones : Kyllian, Marius, Benjamin, Romain, quelle équipe, quelle histoire, on s'est toujours retrouvé (sauf à l'inter...quoi ?) pour partager les meilleurs moments, que ce soit pendant nos études, ou quand le doyen du groupe est devenu parent . Hate des prochaines réunions avec vous et surtout des prochaines games apex...el.

Aux covid d'atherun : Clemence, Anthony, Thibaut, Audrey, Amélie, Marylou, ça a commencé avec un weekend tutorat sur une sombre histoire de concentré de tomate, on ne s'est jamais quitté depuis, merci à vous pour tous ces moments partagés, allez la prochaine on ouvre une agence de voyage.

A la team granepf : Paul, Jordan, Solene, Thomas, Robin, on s'est retrouvé embarqué dans une histoire commune, on a tenu le cap ensemble et aujourd'hui c'est un plaisir de voir chacun grandir et de se retrouver autour d'un pic-nique ou dans un bouillon parisien.

Aux copains du master de strasbourg : Bastien, Benjamin, Louis, Chloé, Thomas, Nicolas, à notre année de master des plus studieuses et à nos discussions toujours variées #teamalpine. J'ajouterai une pensée au futur marié.

A la grande famille du tutorat, je ne peux citer tout le monde, mais vous m'avez apporté tellement, merci pour tout. Petite dédicace à toi **Florian** et à nos soirées jeux de société.

A mes fillots/fillotes : Allan, Joe, Lucie, Justine, Marianne, Sarah, j'ai eu la chance de vous accompagner soit pendant la première année soit après dans d'autres occasions. Un grand merci, je suis sûr que votre futur sera radieux.

A toi Alexis, le fameux Vice Président Etudiant « adjoint », que d'aventures et de projets ensemble. Dire qu'à la base, on s'est parlé parce qu'on avait le même sac à dos...merci à toi partner on crime, d'avoir toujours été la et d'être toujours la, à notre futur chemin à parcourir ensemble #marathoninvestissmentandco

A la présidence de l'Université de Limoges : Alain, Christophe, Michel, merci d'avoir partagé deux années de ma vie qui m'ont changé et vu murir. Ca a été pour moi une superbe aventure et ceci grâce à vous ;

A mes collègues de Lucane Pharma :Elise, Yoann, Antoine, Lucie, Maxence, Carolina, Tom, vous en avez longuement entendu de cette thèse, il va falloir trouver un nouveau sujet pour le midi. Merci à vous d'être la au quotidien, c'est un vrai plaisir de travailler avec vous et ce toujours dans la bonne humeur.

A tout ceux que je n'ai pas cité mais qui ont croisé ma vie que ce soit au niveau associatif ou sur les bancs de la faculté.



A mes proches :

A mes parents, A vous qui m'avez vu grandir, merci pour l'éducation que vous m'avez donnée, pour avoir été derrière moi pendant toutes ces années. Rien de tout ceci n'aurait été possible sans vous. Je suis fier d'être votre fils.

A mes frères : Guillaume, Nicolas, on en a vu du pays, on a évolué bon gré mal gré, toujours solidaires. J'ai beaucoup trop d'anecdotes que nous avons partagées et qui ne rentreraient pas ici mais merci d'être là, après toutes ces années, à mes côtés.

A mes grands parents : A vous qui m'avez toujours soutenu dans mes projets, ma vie parfois tumultueuse, un grand merci pour n'avoir jamais douté de moi. A toi **Papy Claude**, sportif passionné, qui m'a toujours motivé les étés, à aller au tennis ou à la pêche au petit matin. Je crois que tu m'as donné la passion du marathon et je te dédie le premier de Nantes qui, je l'espère, ne sera pas le dernier ;

A toi Mamie **Marie-Claire**, quel plaisir d'échanger avec toi, d'avoir tes conseils et de parler de tout et de rien, et de toujours passer des bons moments ensemble.

A mamie Yvette et Guy, merci de nous avoir accueilli quand on était petit les étés, je suis content de continuer de vous voir.

A mon oncle/tante et cousins : Gill, Béatrice, Kevin, Cédric, à tous les bons moments partagés. Hate d'emmenager dans mon futur appartement, nous allons être voisins.

A toi Emeline, qui partage ma vie depuis plus de 3 ans maintenant et qui me supporte que ce soit au quotidien ou dans la rédaction de cette thèse. J'ai toujours pu compter sur toi (même pour me motiver à aller à la bibliothèque universitaire). Je sais la chance que j'ai de t'avoir rencontrée. Merci de me faire rire, d'être à l'écoute...je ne vais pas trop te faire de compliments tu vas prendre la grosse tête après !

Tout simplement, merci d'être toi, j'ai hâte d'écrire la suite à tes côtés.



« Le succès n'est pas final, l'échec n'est pas fatal, c'est le courage de continuer qui compte »

Winston Churchill



Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Liste des abréviations.....	18
Introduction.....	19
1. L'évaluation médico-économique, composante essentielle pour la fixation du prix et du remboursement des dispositifs médicaux innovants	21
1.1. L'accès au marché des dispositifs médicaux en France	21
1.1.1. L'évolution de la réglementation du dispositif médical	21
1.1.2. La mise sur le marché des dispositifs médicaux.....	22
1.1.3. La fixation du prix et du remboursement des dispositifs médicaux en France.....	23
1.2. L'évaluation médico-économique	24
1.2.1. Analyse d'impact budgétaire	25
1.2.2. Analyse coût-utilité	26
1.2.3. Analyse coût-efficacité	28
1.2.4. Des analyses médico-économiques variées.....	30
1.3. Modélisation des stratégies	32
1.3.1. Les principaux types de modèles.....	32
1.3.1.1 Les arbres de décisions.....	32
1.3.1.2 Le modèle de Markov	33
1.3.2. Analyse de sensibilité.....	36
1.3.2.1 Analyses déterministes.....	36
1.3.2.2 Analyses probabilistes.....	39
1.3.2.3 Analyses sur les choix structurants	40
1.3.2.4 Analyses sur les hypothèses de modélisation.....	40
2. Les sténoses aortiques : épidémiologie, prise en charge et coûts pour le système de santé	41
2.1. La sténose aortique	41
2.2. La prise en charge d'une sténose aortique.....	42
2.3. Chirurgie cardiaque SAVR versus TAVI	45
2.3.1. La chirurgie cardiaque de remplacement valvulaire aortique (SAVR)	45
2.3.2. Les bioprothèses.....	46
2.3.3. Les valves aortiques par voie percutanée (TAVI)	47
2.4. Données épidémiologiques	50
2.5. Coûts de la prise en charge de la sténose aortique pour le système de santé français	53
3. L'évaluation médico-économique de pose de TAVI en bas risque chirurgical	55
3.1. Objectif.....	55
3.2. Méthodologie	55
3.2.1. Littérature indexée	56
3.2.2. Autres données	57
3.2.3. Résultats de la recherche indexée.....	57
3.2.4. Publications retenues.....	58
3.3. Choix de l'analyse médico-économique	59
3.3.1. Analyse d'impact budgétaire	60
3.3.1.1 Objectifs de l'analyse d'impact budgétaire	60
3.3.1.2 Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire	60



3.3.2. Analyse coût-utilité	61
3.3.2.1 Objectif de l'analyse coût-utilité	61
3.3.2.2 Choix structurants.....	61
3.3.2.3 Méthodologie calcul Utilité/Désutilité	61
3.3.3. Le modèle choisi	64
3.3.4. Données.....	65
3.4. Résultats	71
3.4.1. Analyse d'impact budgétaire	71
3.4.1.1 Scénario avec TAVI.....	71
3.4.1.1.1. Coût total des TAVI.....	71
3.4.1.1.2. Coût des séjours hospitaliers pour pose de TAVI.....	76
3.4.1.1.3. Coût total du scénario avec TAVI	78
3.4.1.1.4. Coût total de la chirurgie SAVR	78
3.4.1.2 Impact budgétaire du scénario sans TAVI.....	82
3.4.1.3 Impact budgétaire du scénario avec TAVI.....	82
3.4.1.4 Analyse de sensibilité de l'étude d'impact budgétaire	83
3.4.2. Analyse coût-utilité	84
3.4.2.1 Calcul des utilités bras TAVI.....	85
3.4.2.2 Calcul des utilités bras SAVR	85
3.4.2.3 Répartition des patients dans les deux bras TAVI et SAVR	86
3.4.2.4 Coûts associés	88
3.4.3. Calcul du RDCR.....	89
3.4.4. Analyse de sensibilité.....	89
3.5. Discussion	91
3.5.1. Données de l'avis économique de SAPIEN 3 de la HAS	91
3.5.2. Données de l'avis économique de Corevalve Evolut R et Evolut PRO de la HAS.....	92
3.5.3. Horizon temporel.....	93
3.5.4. Modèle utilisé	94
3.5.5. Comparaison du RDCR	96
3.5.6. Comparaison des analyses de sensibilité	98
Conclusion.....	101
Références bibliographiques.....	103
Annexes	112
Serment de Galien	133



Table des illustrations

Figure 1: Application du nouveau règlement européen 2017/745 (11)	22
Figure 2 : Représentation du questionnaire Standard Gamble (30).....	26
Figure 3 : représentation des QALY en fonction de deux stratégies A et B (32).....	27
Figure 4 : Exemple de calcul d'un RDCR entre deux produits A et B en fonction de leurs coûts et de leurs efficacités (30).....	30
Figure 5 : Frontière d'efficience exprimée en fonction du coût (23,30)	31
Figure 6 : Fourchette des RDCR pour les avis publiés par la CEESP en 2020 sans réserve majeure (33).....	32
Figure 7 : Exemple d'arbre de décision (30).....	33
Figure 8 : Structure d'un modèle de Markov (30)	34
Figure 9 : Nuages de points représentant une analyse déterministe (38).....	37
Figure 10 : Exemple d'un diagramme de Tornado illustrant les bornes basses et hautes par paramètre (39).....	38
Figure 11 : Courbe d'acceptabilité (40)	39
Figure 12 : Évolution progressive dans le temps du rétrécissement aortique (2)	42
Figure 13 : Arbre de décision d'une prise en charge d'un RA serré (2)	44
Figure 14 : Exemple de valves mécaniques utilisées avec la technique SAVR (48)	45
Figure 15 : Exemples de bioprothèses (48)	47
Figure 16: Exemples de valves aortiques biologiques implantables (transcatheter aortic valve implantation ou TAVI) (59)	48
Figure 17 : Pose d'une prothèse percutanée à ballonnet de type SAPIEN (laboratoire Edwards) (60).....	50
Figure 18 : Cartographie de l'activité d'implantation des TAVIs (nombre de poses) des 53 centres en France sur l'année 2017 (39)	51
Figure 19 : Évolution du nombre d'actes TAVI et chirurgie cardiaque de 2012 à 2021	52
Figure 20 : Modalités de financement de la T2A (31)	54
Figure 21 : Étapes de sélection des publications d'intérêts selon la méthode PRISMA (66) .	58
Figure 22 : Arbre de décision TAVI versus SAVR.....	65
Figure 23 : Évolution de l'utilité des états de santé transitionnels sur un an dans le bras TAVI	85
Figure 24 : Utilités des états de santé transitionnels dans le bras SAVR sur un an	86
Figure 25 : Évolution des coûts associés sur un an des patients du bras SAVR en fonction de leurs états de santé respectifs.....	89
Figure 26 : Diagramme de Tornado en faisant varier les prix et les états de transition du scénario TAVI.....	91



Figure 27 : Rapport des risques au fil du temps pour la mortalité toutes causes confondues ou les accidents vasculaires cérébraux entre l'implantation d'un TAVI versus le remplacement SAVR, estimée par des modèles de survie généralisés entièrement paramétriques.(108)	94
Figure 28 : Impact budgétaire TAVI versus SAVR présenté par le laboratoire Edwards (104)	97
Figure 29 : Impact budgétaire scénario sans TAVI fournie par le laboratoire Medtronic(105)	97
Figure 30 : Coût total par poste présenté par le laboratoire Medtronic(105).....	98
Figure 31 : Diagramme de TORNADO présentant les résultats de l'analyse de sensibilité du laboratoire Edwards	99



Table des tableaux

Tableau 1 : Classification d'un dispositif médical en fonction de son niveau de risque(15) ...	23
Tableau 2 : Classification des différents niveaux d'amélioration du service attendu	24
Tableau 3 : Traces de Markov appliquées à deux stratégies sur 25 cycles (30)	35
Tableau 4 : Résultats du modèle de Markov après 25 cycles	36
Tableau 5 : Évolution du nombre d'actes de chirurgie cardiaque et de poses de TAVI dans l'indication de la valvulopathie de 2012 à 2020 (66).....	52
Tableau 6 : Synthèse de la méthodologie et des restrictions apportées à la recherche documentaire systématisée.....	56
Tableau 7 : Méthodologie de recherche de la littérature indexée et résultats	56
Tableau 8 : Publications d'intérêt retenues suite à la recherche indexée	57
Tableau 9 : Utilité à un mois et à un an TAVI/SAVR de l'étude NOTION (78)	62
Tableau 10 : Désutilités transitoires et utilités long terme utilisées dans le modèle.....	63
Tableau 11 : Utilités à 30 jours et 360 jours entre la pose de TAVI versus SAVR des études EVOLUT LR et PARTNER 3 (79,83).....	67
Tableau 12 : Actes GHM/GHS pour les opérations TAVI/SAVR et coût LPPR des deux TAVI	68
Tableau 13 : Coûts associés aux différents états de santé d'une pose te TAVI/SAVR.....	69
Tableau 14 : Évolution du nombre annuel de TAVIs et de SAVR de 2012 à 2021 (selon les données « open CCAM » et les données du PMSI) (97,98)	72
Tableau 15 : Évolution du nombre de TAVIs posés par nom de marque (codes LPPR) d'après les bases de données PMSI et open-LPP(101)	74
Tableau 16 : Répartition des valves percutanées sur le marché français jusqu'en 2025.....	75
Tableau 17 : Prévisions de poses de TAVI pour la période 2021-2025	75
Tableau 18 : Estimation des coûts des valves percutanées dans le scénario "avec TAVI" ...	76
Tableau 19 : Actes DBLF001 dans le public	77
Tableau 20 : Actes DBLF001 dans le privé	77
Tableau 21 : Actes DBLA004 dans le public et dans le privé.....	77
Tableau 22 : Estimation du nombre de procédures et des coûts de séjours hospitaliers associées pour la période 2021-2025	78
Tableau 23 : Nombre de poses et coûts associés scénario avec TAVI	78
Tableau 24 : Évolution du nombre d'actes CCAM sur la période 2012-2021(56)	80
Tableau 25 : Prévision du nombre de valves SAVR implantées à 5 ans	81
Tableau 26 : Prévision du coût associés au nombre d'implantations SAVR scenario avec TAVI	81



Tableau 27 : Volume et coûts associés sur 5 ans du scénario TAVI + 10% par an et SAVR - 10% par an	83
Tableau 28 : Volume et coûts sur 5 ans se basant sur le scénario TAVI +10 % par an et SAVR -10 % par an	84
Tableau 29 : Répartition des patients à 3,6,9 et 12 mois dans le bras TAVI	87
Tableau 30 : Répartition des patients à 3,6,9 et 12 mois dans le bras SAVR.....	88
Tableau 31 : Coûts totaux des TAVI et SAVR à 1,3,6,9 et 12 mois	89
Tableau 32 : Bornes basses et bornes hautes des paramètres.....	90



Liste des abréviations

ASA	Amélioration du service attendu
ASMR	Amélioration du service médical rendu
AIB	Analyse d'impact budgétaire
ACU	Analyse coût utilité
AVC	Accident vasculaire cérébral
CCAM	Classification commune des actes médicaux
CCVG	Chambre de chasse du ventricule gauche
CEC	Circulation extra-corporelle
CEESP	Commission d'évaluation économique et de santé publique
CEPS	Comité économique des produits de santé
CNEDIMTS	Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé
DGF	Dotation globale de fonctionnement
DM	Dispositif médical
DU	Diplôme Universitaire
FA	Fibrillation atriale
FEVG	Fraction d'Éjection Ventriculaire Gauche
GHM	Groupe homogène de malades
GHS	Groupe homogène de séjours
HAS	Haute Autorité de Santé
LEEM	Les entreprises du médicament
LPPR	Liste des produits et prestations remboursables
MCO	Medecine chirurgie obstétrique
MCOO	Médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie
NEJM	<i>New england journal of medicines</i>
NICE	<i>National institute for health and care excellence</i>
OMEDIT	Observatoire du médicament, des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique
PIP	Poly implant prothèse
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
PRISMA	<i>Preferred reporting items for systemic reviews and meta-analyses</i>
QALY	<i>Quality adjusted life years</i>
SMR	Service médical rendu
RA	Rétrécissement aortique
RDCR	Ratio différentiel coût-résultat
RSS	Résumé de sortie standardisée
SAVR	<i>Surgery aortic valve replacement</i>
STS	<i>Score society of thoracic surgeons</i>
T2A	Tarifcation à l'activité
TAVI	<i>Transcatheter aortic valve implantation</i>
TAVR	<i>Transcatheter aortic valve replacement</i>
TFR	Tarif forfaitaire de responsabilité
VG	Ventricule gauche
YCAR	Yannick, Christophe, Anaïs, Rémy



Introduction

Le dispositif médical (DM), indispensable partenaire de soins est aujourd'hui une solution thérapeutique essentielle dans la prise en charge d'un grand nombre de pathologies. Ce secteur, tout comme le médicament, connaît une innovation constante permettant de nouvelles options thérapeutiques et diagnostiques.

Moins connu que la procédure d'accès au marché du médicament, l'environnement du dispositif médical innovant n'en reste pas moins complexe et tout aussi réglementé. En plus de la question de la mise à disposition d'un dispositif médical innovant pour un patient, se pose également celle de la prise en charge financière des nouveaux dispositifs médicaux.

Comment fixer leurs prix et garantir une juste balance entre l'innovation apportée par ces dispositifs médicaux innovants aux patients et le coût engendré pour la société ? C'est un enjeu important pour la santé publique et le système de soins national d'un pays.

Pour y répondre, la France s'est dotée d'autorités expertes qui prennent en compte l'apport clinique tout en considérant le côté financier d'une innovation. Cette approche, nommée étude médico-économique est aujourd'hui utilisée par les industriels déposant des dossiers de prix et de remboursement ainsi que par les autorités compétentes pour évaluer la plus-value du dispositif. Ces évaluations médico-économiques s'appuient sur des données issues d'essais cliniques et de publications ainsi que sur des concepts de qualité de vie, de morbi-mortalité tout en considérant les alternatives thérapeutiques déjà disponibles sur le marché.(1)

Une des innovations majeures pour le DM a été l'apparition d'une nouvelle technique pour le remplacement de la valve aortique. Si historiquement ce type d'opération consiste en une chirurgie lourde nécessitant une circulation extra-corporelle (CEC) communément appelée *Surgery Aortic Valve Replacement* (SAVR) ; il existe aujourd'hui une technique micro-invasive de remplacement de ces valves : les valves aortiques percutanées couramment appelées *Transcatheter Aortic Valve Implantation* (TAVI), ou *Transcatheter Aortic Valve Replacement* (TAVR)

L'indication principale des valves aortiques percutanées concerne les patients de plus de 65 ans contre-indiqués à la chirurgie, considérés à haut risque chirurgical ainsi qu'à risque intermédiaire. Pour le bas risque chirurgical, la pratique de la chirurgie SAVR est encore le standard de référence.(2,3)

L'objectif de ce travail est de présenter les mécanismes d'évaluation médico-économique en France du DM innovant et notamment des valves aortiques percutanées dans une nouvelle indication dite de bas risque chirurgical. Pour ce faire, une étude médico-économique a été réalisée avec les finalités suivantes :

- Une étude dans une indication dite de bas risque chirurgical où le traitement standard est le remplacement chirurgical des valves ;
- Le choix de différents modèles médico-économiques pour mener à bien cette étude ;
- Une revue de la littérature pour structurer les choix du modèle médico-économique ;
- Enfin, avec la publication par la Haute Autorité de Santé (HAS), d'un avis économique sur une étude médico-économique réalisée par un industriel dans la même indication, la comparaison entre ce travail et la publication de l'avis.

Pour pouvoir appréhender les mécanismes d'études médico-économiques, une première partie présentera le système français d'accès au marché des dispositifs médicaux innovants ainsi que les concepts rattachés aux études médico-économiques.

La deuxième partie portera sur les sténoses aortiques et l'introduction des valves aortiques percutanées dans la prise en charge de cette pathologie.

Une étude médico-économique des valves aortiques percutanées en bas risque chirurgical sera détaillée en troisième partie et permettra d'explicitier la méthodologie retenue et les résultats trouvés par le groupe YCAR (Yannick, Christophe, Anaïs, Rémy) dans le cadre du Diplôme Universitaire de pharmaco-économie de l'Université de Paris.

Enfin, une discussion se basant sur les publications par la HAS de deux études médico-économiques défendues par les industriels pour les mêmes dispositifs et dans la même indication permettra une comparaison entre les résultats du groupe YCAR et ceux des industriels.



1. L'évaluation médico-économique, composante essentielle pour la fixation du prix et du remboursement des dispositifs médicaux innovants

1.1. L'accès au marché des dispositifs médicaux en France

Un dispositif médical s'entend comme « tout instrument, appareil, équipement, logiciel, implant, réactif, matière ou autre article, destiné par le fabricant à être utilisé, seul ou en association, chez l'homme [...] et dont l'action principale voulue dans ou sur le corps humain n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens » selon le Règlement Européen (UE) 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux (4).

La réglementation du dispositif a évolué récemment. Le Règlement (UE) 2017/745 succède ainsi à 3 directives européennes relativement anciennes (4) :

- 90/385/EC pour les dispositifs médicaux implantables (DDMIA) (5);
- 93/42/EEC pour les dispositifs médicaux (MDD) (6);
- 98/79/EC pour les dispositifs de diagnostics in vitro (DDIV) (7).

Ce nouveau règlement est applicable depuis le 26 mai 2021 et met en place des changements majeurs en termes de traçabilité et de matériovigilance avec l'instauration d'un dispositif d'identification unique pour chaque dispositif médical ainsi qu'une évolution du marquage CE délivré par les organismes notifiés.

Pour pouvoir être pris en charge par le système de santé Français, un dispositif médical doit, tout comme un médicament, obtenir la fixation d'un prix et d'un remboursement.

En France, ce mécanisme s'opère sous l'égide du comité économique des produits de santé (CEPS) et de la HAS.

C'est plus particulièrement une instance de la HAS ; la commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) comme défini par l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale qui a pour mission d'évaluer les nouveaux DM arrivant sur le marché français en terme d'efficacité, de service attendu (SA) et d'amélioration du service attendu (ASA) (8).

1.1.1. L'évolution de la réglementation du dispositif médical

L'évolution du règlement européen pour les dispositifs médicaux est récente et s'est achevée en 2017. Son application qui a commencé en 2021 va s'étaler sur plusieurs années. Cette révision de la réglementation intervient dans un contexte de scandales sanitaires avec par exemple le scandale des prothèses mammaires en silicone de la société Poly implant prothèse (PIP)(9) mais aussi d'explosion du nombre de dispositifs médicaux sur le marché européen et notamment des DM connectés. En atteste d'ailleurs en France la création de plus de 250 entreprises liées aux DM entre 2011 et 2017 soit un croissance de presque 25 % (10).

C'est donc un enjeu majeur pour les autorités de santé de permettre un meilleur suivi et d'assurer la sécurité des dispositifs.

En ce sens, le règlement européen introduit des nouveaux concepts tels que :

- Une amélioration de la matériovigilance avec la mise en place d'une base européenne de déclaration des incidents ainsi que l'obligation pour les fabricants de rédiger des résumés périodiques de sécurité qui étaient jusque là réservés au titulaires/exploitants de médicaments ;
- Une transparence et une traçabilité améliorées avec la création d'une base de données européenne des dispositifs médicaux accessible au public ;
- Un encadrement des investigations cliniques se rapprochant des exigences des essais cliniques des médicaments ;
- Une évaluation en amont de la mise sur le marché plus exigeante.

C'est un changement de paradigme majeur à l'échelle européenne qui a ainsi été mis en place et au vu de l'importance de ces changements, une échelle de temps a été détaillée par l'Union Européenne pour permettre la complète mise en place de ce nouveau process ; la timeline ci-dessous (figure 1) en détaille les différents temps forts.

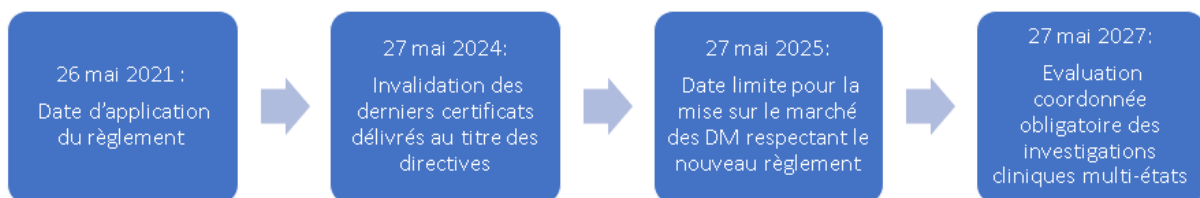


Figure 1: Application du nouveau règlement européen 2017/745 (11)

Suite à la pandémie COVID 19, une prorogation de la mise en place de ce règlement a été accordée aux industriels du secteur. Ainsi la validité des certificats émis sous couvert des directives est maintenue et la mise sur le marché des dispositifs correspondant possible, sous conditions, jusqu'à fin 2027 pour les plus hautes classes de risque et jusqu'à fin 2028 pour les autres (12).

Si la réglementation a largement évolué pour assurer la sécurité du patient, l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché est également conditionnée à des gages de qualité et à une évaluation systématique du risque pour le patient.

1.1.2. La mise sur le marché des dispositifs médicaux

Pour les dispositifs médicaux, le parcours d'autorisation de mise sur le marché diffère significativement du médicament. Si, pour le médicament, le process est bien connu avec une évaluation par des autorités compétentes nationales ou européennes comme l'ANSM en France et l'EMA au niveau européen, le process est différent pour les dispositifs médicaux.

Un dispositif médical, pour être autorisé en France, doit tout d'abord avoir un marquage CE valide. Ce marquage est délivré par un organisme notifié qui est indépendant de l'ANSM (13).



Tableau 1 : Classification d'un dispositif médical en fonction de son niveau de risque(15)

Classe	Niveau de risque
Classe I	Faible degré de risque
Classe IIa	Degré moyen de risque
Classe IIb	Potentiel élevé de risque
Classe III	Potentiel très sérieux de risque

Les niveaux de risques sont notamment définis par les caractéristiques suivantes :

- La durée d'utilisation ;
- Le caractère invasif ou d'invasivité ;
- La possibilité ou non de réutilisation ;
- La visée thérapeutique ou diagnostique ;
- La partie du corps concernée.

La liste exhaustive des critères est détaillée dans l'annexe VIII du règlement 2017/745 (4). Avec l'apparition des nouvelles technologies, le nombre de critères a d'ailleurs été étendu avec 22 règles et 80 critères en fonction du risque estimé.

1.1.3. La fixation du prix et du remboursement des dispositifs médicaux en France

Pour être pris en charge par l'assurance maladie, les DM doivent être financés via les séjours hospitaliers (enveloppes GHS du système T2A) ou inscrits sur une liste des produits et prestation (LPP) qui est fixée par le ministre chargé de la santé et de la sécurité sociale comme défini par l'article L.165-1 du code de sécurité sociale (8).

Le prix des dispositifs inscrits sur la LPP bénéficient d'un tarif forfaitaire de responsabilité (TFR) qui est fixé, comme pour le médicament, par une convention signée entre le fabricant/distributeur/exploitant du dispositif et le Comité économique des produits de santé (CEPS) (16).

Afin d'être inscrits sur la LPP, les dispositifs médicaux éligibles (implantables, innovants, onéreux) doivent obtenir un service attendu (SA) suffisant de la part de la HAS, avec un niveau de tarification qui dépendra du niveau d'améliorations du service attendu (ASA) obtenu par rapport à l'état de l'art remboursé dans le panier de soin.

Les niveaux d'améliorations du service attendu (ASA) sont classés comme décrit dans le tableau 2 suivant :



Tableau 2 : Classification des différents niveaux d'amélioration du service attendu

ASA I	Amélioration majeure
ASA II	Amélioration importante
ASA III	Amélioration modérée
ASA IV	Amélioration mineure
ASA V	Absence d'amélioration

Il n'y a pas de dispositif réglementaire pour classifier l'amélioration d'un dispositif. Les critères pris en compte dans cette évaluation sont les changements et la plus-value médicale dans la prise en charge des patients, les améliorations de la morbi-mortalité, de la qualité de vie, ainsi que la commodité d'emploi.

1.2. L'évaluation médico-économique

Le concept d'analyse médico-économique est récent. Apparue au début des années 2000, l'analyse médico-économique prend en compte des paramètres cliniques aussi divers que la qualité de vie, la mortalité, la morbidité, l'efficacité d'un traitement mais aussi des dimensions plus financières avec la prise en compte de coûts ayant un impact pour le système de santé. Ainsi, une pathologie chronique et une opération chirurgicale ne feront pas l'objet de mêmes modélisations et de choix de type d'analyse.

Cette diversité de paramètres étudiés permet aux analyses médico-économiques de s'adapter à l'ensemble des pathologies. Par ailleurs, chaque analyse adoptera un modèle statistique qui lui sera pertinent.

En France, les études médico-économiques sont détaillées dans les dossiers d'efficience et évaluées par la Commission d'Évaluation Économique et de Santé Publique (CEESP) qui est un organe de la HAS (17).

Jusqu'en mars 2021, les dossiers d'efficience étaient obligatoires en France pour les produits revendiquant une amélioration du service médical rendu (ASMR) ou une ASA de type I, II ou III et un chiffre d'affaires en année 2 supérieur à 20 millions d'euros (18), (19).

Depuis mars 2021 et la signature du nouvel accord-cadre entre le CEPS et le syndicat Les Entreprises du Médicament (LEEM), une nouvelle doctrine pour la négociation des prix des médicaments a notamment révisé le rôle de l'évaluation médico-économique. La notion de « garantie de prix européen » y est ainsi introduite, où les produits ayant reçu un ASMR/ASA I, II ou III ont systématiquement accès aux prix européens quel que soit l'avis rendu par la CEESP (20).

Cet accord n'ayant pas été signé par le Syndicat national de l'industrie des technologies médicales (SNITEM), il n'est pas applicable aux dispositifs médicaux (21). D'ailleurs l'article R161-71-3, toujours en vigueur, explicite la nécessité pour une « technologie » de déposer un dossier médico-économique si la technologies est susceptible d'entraîner un impact significatif

sur les dépenses de l'assurance maladie et si une ASA de niveau I, II ou III est revendiquée (22).

Pour saisir toutes les opportunités permises par une analyse médico-économique, il convient de détailler les différents paramètres et types d'analyses qui peuvent être pris en compte que ce soit sur le plan clinique ou sur le plan financier.

1.2.1. Analyse d'impact budgétaire

L'analyse d'impact budgétaire (AIB) a pour but de renseigner la soutenabilité financière d'une intervention de santé ou encore d'évaluer les conséquences budgétaires d'une introduction sur le marché d'un nouveau médicament/dispositif médical.

Cette analyse n'est pas, à proprement parler, une composante d'une étude médico-économique. Cependant, elle y est fortement liée et l'utilisation des données d'impact budgétaire va conditionner les résultats d'une analyse médico-économique.

Ce concept est assez récent et a été démocratisé par l'arrivée de nouveaux traitements estimés coûteux pour le système de santé notamment les médicaments indiqués dans la prise en charge de l'hépatite C. Le SOVALDI® (sofosbuvir) a ainsi marqué une révolution dans la prise en charge avec des seuils d'acceptabilité conformes à la plupart des guidelines mais un impact budgétaire considérable. Ainsi, en 2014, ce traitement coûtait 41.001 € par patient pour un traitement de 12 semaines avec un taux de guérison de 90%. L'objectif de la HAS est, d'ailleurs, d'éradiquer l'hépatite C à l'horizon 2030 grâce à ce traitement.

L'apparition de cette analyse permet une évaluation complémentaire aux études d'efficacité, détaillées dans les paragraphes suivants, en effectuant un focus financier uniquement. Ce type d'analyse est intéressant pour le payeur bien que la prise de décision en découlant reste éthiquement discutable car ne prenant pas en compte la qualité de vie des patients. De plus, une autre limite de cette analyse est la population cible qui pour une maladie rare aura un bénéfice populationnel beaucoup plus faible par comparaison à une pathologie cardiaque du fait que la population concernée est beaucoup plus limitée (23).

La résultante de cette problématique est : le système de santé peut-il se permettre de prendre en charge ce coût financier ?

C'est aujourd'hui tout l'enjeu du payeur qui fait face à une arrivée de traitements de plus en plus coûteux pour une population cible de plus en plus restreinte.

En témoigne, l'arrivée récente des thérapies géniques avec des coûts considérables comme par exemple le Zolgensma du laboratoire Novartis utilisé dans le cadre de l'amyotrophie spinale et son coût de plus de 2M d'euros mais qui apporte cependant une amélioration du service médical rendu (ASMR) modéré de catégorie 3 dans l'indication de l'amyotrophie spinale de type I (24,25).

Si les coûts ne sont pas encore si élevés pour les dispositifs médicaux innovants, il n'en reste pas moins que l'analyse d'impact budgétaire est tout aussi importante.

Les coûts des dispositifs sont en effet conséquents pour l'assurance maladie et représentaient déjà 6,6 milliards d'euros en 2013 selon le rapport de 2015 de l'Inspection générale des affaires sociales (IGAS) (26). Le rapport de l'IGAS mettait déjà en exergue une dynamique haussière sous l'effet du vieillissement démographique et de l'augmentation de la prévalence des pathologies chroniques. Cette prédiction s'est d'ailleurs vérifiée avec la publication des



chiffres du rapport annuel des dépenses de l'assurance maladie de 2022 et un total de plus de 7 milliards alloués aux dispositifs médicaux (27).

1.2.2. Analyse coût-utilité

L'utilité se définit comme les préférences exprimées par les patients ou leurs proches pour des états de santé (1).

Ces préférences sont exprimées au travers de plusieurs critères aussi variés que des échelles avec des valeurs exactes mais aussi des dimensions plus larges ne pouvant être précisément quantifiées et avec une certaine incertitude.

L'utilité est comprise entre 0 et 1 où le 0 correspond à la mort et le 1 à un état de parfaite santé.

Il y a ainsi des questionnaires permettant de calculer les utilités à partir des scores de qualité de vie. Ils sont de deux types :

- Les mesures indirectes d'utilité avec notamment le questionnaire EQ-5D d'Euroqol qui est aujourd'hui une référence pour calculer les utilités (détaillée en annexe I) (28).
- Les mesures directes d'utilité avec notamment l'échelle visuelle analogique (VAS) détaillée en annexe 2 ou encore le Standard Gamble (1,29).

Pour les mesures directes, le standard gamble (Figure 2) aussi appelé loterie est un concept simple où il est demandé au patient s'il accepte une loterie dans laquelle :

- Il a une probabilité p de vivre en parfaite santé et un risque $(1-p)$ de mourir immédiatement ;
- Pour quelle valeur de p , le patient est-il indifférent aux 2 alternatives.

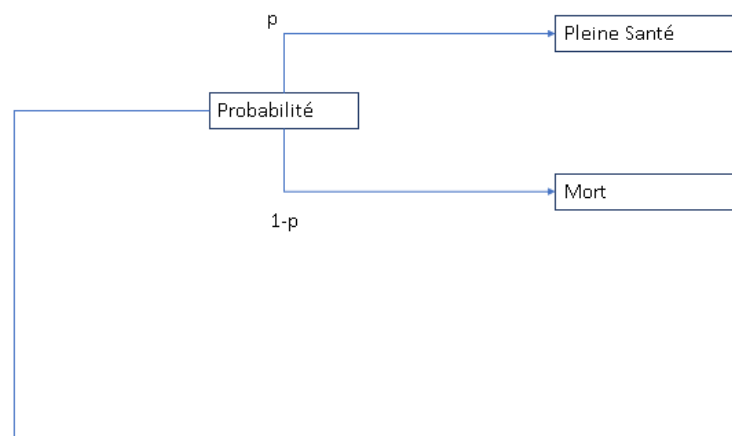


Figure 2 : Représentation du questionnaire Standard Gamble (30)

Le standard gamble est particulièrement utilisé pour définir le risque de décéder qu'un patient est prêt à prendre pour quitter son état de santé et recouvrer une pleine santé. Ainsi un patient en mauvais état de santé chronique indique le risque maximum de décès opératoire qu'il serait prêt à prendre pour être en pleine santé en cas de réussite de l'opération (29).

Une QALY (Quality adjusted life year) se définit comme une unité de mesure de la durée de vie pondérée par la qualité de vie, liée à l'état de santé, cette dernière étant valorisée par un score de préférence. Les QALY permettent de mesurer l'état de santé d'une personne ou d'un groupe dans lequel les bénéfices, en termes de durée de vie, sont ajustés pour refléter la qualité de vie. Une QALY est égale à un an de vie en pleine santé (31).

Soit la formule suivante : $QALY = T * utilité$

Avec T la durée de vie gagnée exprimée en année

Et l'utilité variant entre 0 et 1

La notion de QALY gagné permet de combiner durée de vie (mortalité) et qualité de vie (morbidité) et est aujourd'hui la référence utilisée dans une étude médico-économique. Cette donnée est utilisée de manière comparative et elle est utilisée de manière croissante dans les études médico-économiques car demandée par les autorités, et notamment par la CEESP.

Son avantage principal est de ne pas considérer uniquement le gain d'une stratégie en termes d'années de vie gagnée mais d'intégrer également la qualité de vie exprimée entre 0 et 1.

La notion de QALY comparée entre deux produits peut s'illustrer par la figure ci-dessous :

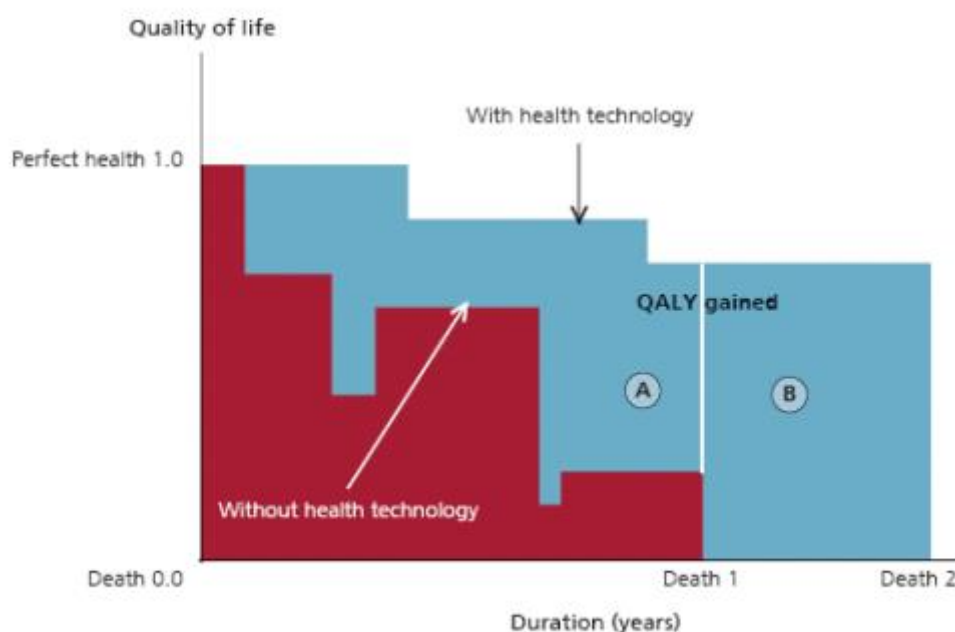


Figure 3 : représentation des QALY en fonction de deux stratégies A et B (32)

La figure 3 illustre bien la différence entre deux stratégies.

La première stratégie A en rouge, sans l'utilisation d'une nouvelle technologie de santé, montre deux points importants. Le premier est la durée de vie qui est moins importante que la stratégie

B en bleue. Le deuxième point à souligner est la qualité de vie qui est fortement variable et bien en deçà de la stratégie B en bleu.

⇒ Dans ce cas, la stratégie B permettra un gain considérable de QALY

Le gain en QALY sert souvent aux industriels pour justifier une augmentation du prix de la technologie.

Par exemple, si l'on considère les deux produits suivants :

- Produit A : permet une survie de 10 ans avec une qualité de vie à 50% :

$$QALY = 10 \text{ ans} * 0,5 = 5$$

- Produit B : permet une survie de 13 ans avec une qualité de vie de 70% :

$$QALY = 13 \text{ ans} * 0,7 = 9,1$$

Pour avoir le gain de QALY entre les deux stratégies il suffit de soustraire au nombre de QALY de la stratégie B le nombre de QALY de la stratégie A.

Ici, la stratégie B permet un gain de 4,1 QALY.

Généralement, pour chaque QALY gagné, il y a un coût additionnel. Dans l'exemple présenté, si la technologie de la stratégie B coûte 120 000 € de plus que la stratégie A, son coût rapporté par QALY est de :

$$\Rightarrow 120\,000 / 4,1 = 29\,268,29 \text{ €/QALY}$$

Comme évoqué ci-dessus, il y a plusieurs méthodes pour calculer les QALY. Il existe en effet différents questionnaires et échelles permettant de différencier des états de santé très divers.

Cette diversité permet une granularité fine pouvant s'adapter aux besoins de chaque étude en fonction des pathologies pour permettre une pertinence des questions et des paramètres étudiés. Ainsi, certaines pathologies vont nécessiter une analyse fine avec de nombreux états de santé possibles, tandis que d'autres vont au contraire se limiter à un faible nombre d'états de santé et il ne sera pas pertinent d'utiliser des questionnaires ou échelles très détaillés.

La durée d'une étude médico-économique varie en fonction de la pathologie. Ainsi, les pathologies chroniques vont être étudiées par des analyses étendues à une vie entière alors qu'une opération chirurgicale peut avoir une durée d'analyse beaucoup plus courte. Pour schématiser ce temps, la notion d'horizon temporel est utilisée. Le choix de l'horizon temporel est également défini par les données cliniques disponibles.

Pour prendre en compte un horizon temporel plus ou moins lointain, les différents guides méthodologiques d'analyses médico-économiques appliquent un taux d'actualisation. Celui-ci est variable en fonction des pays et révisé chaque année les coûts appliqués à un modèle afin de ramener ces coûts futurs à une valeur présente. Le guide méthodologique de la HAS définit ce taux à 2,5 % à appliquer à chaque modèle durant plus de 12 mois pour les horizons temporels inférieurs à 30 ans avec une diminution progressive jusqu'à 1,5 % de valeur plancher (1).

1.2.3. Analyse coût-efficacité

L'analyse coût-efficacité est une composante de référence décrite dans la recommandation numéro 2 du guide méthodologique d'évaluation économique de la HAS (1). Cette analyse est pertinente à utiliser si la qualité de vie n'est pas une donnée importante de l'analyse. Au

contraire, l'analyse coût-utilité (détaillée en 1.2.2) sera préférée lorsque la qualité de vie est un paramètre important de l'analyse.

Elle consiste en l'application d'une stratégie de prise en charge dépendant des coûts et des conséquences sur la santé du patient.

Les paramètres pris en compte sont cliniques, grâce aux résultats cliniques, les états de santé, l'action médicale diagnostique ou thérapeutique, qu'économiques avec une intégration des ressources consommées mais aussi des coûts engagés qu'ils soient directs ou indirects.

Des aspects fondamentaux de l'analyse coût-efficacité sont les conséquences sur la santé comme évoqué ci-dessus. Celles-ci sont multiples et peuvent être prises en compte avec des unités variées telles que :

- Le nombre d'effets indésirables évités ;
- Les années de vie sauvées ;
- La survie sans évènement ;
- Le nombre de jours sans maladie.

Ces conséquences sont à sélectionner en fonction du paramètre qui veut être étudié. Il est important qu'il soit pertinent au regard de l'analyse et de la prise en charge décrite.

La conséquence retenue sera donc une composante du critère d'efficacité et permettra le calcul coût-efficacité d'une stratégie de prise en charge thérapeutique.

Un critère d'évaluation retenu pour calculer le coût-efficacité couramment appelé ICER (Incremental Cost Effectiveness Ratio) ou RDCR en français (Ratio Différentiel Coût-Résultat), consiste en un différentiel entre les paramètres de coûts-efficacité d'une stratégie de prise en charge A et ceux d'une stratégie B.

Les éléments suivants illustrent le calcul :

- C_a : les coûts associés à la stratégie A ;
- C_b : les coûts associés à la stratégie B ;
- E_a : l'efficacité de la stratégie A ;
- E_b : l'efficacité de la stratégie B.

Soit la méthode de calcul suivante :

$$\Leftrightarrow (C_a - C_b) / (E_a - E_b) = ICER$$

La différence entre deux stratégies peut être expliquée de la manière suivante. Soit un produit A déjà sur le marché avec un coût et une efficacité connue. Un compétiteur, le produit B, arrive sur le marché avec un coût plus élevé mais une efficacité plus importante comme illustré dans la figure 4 ci-dessous :



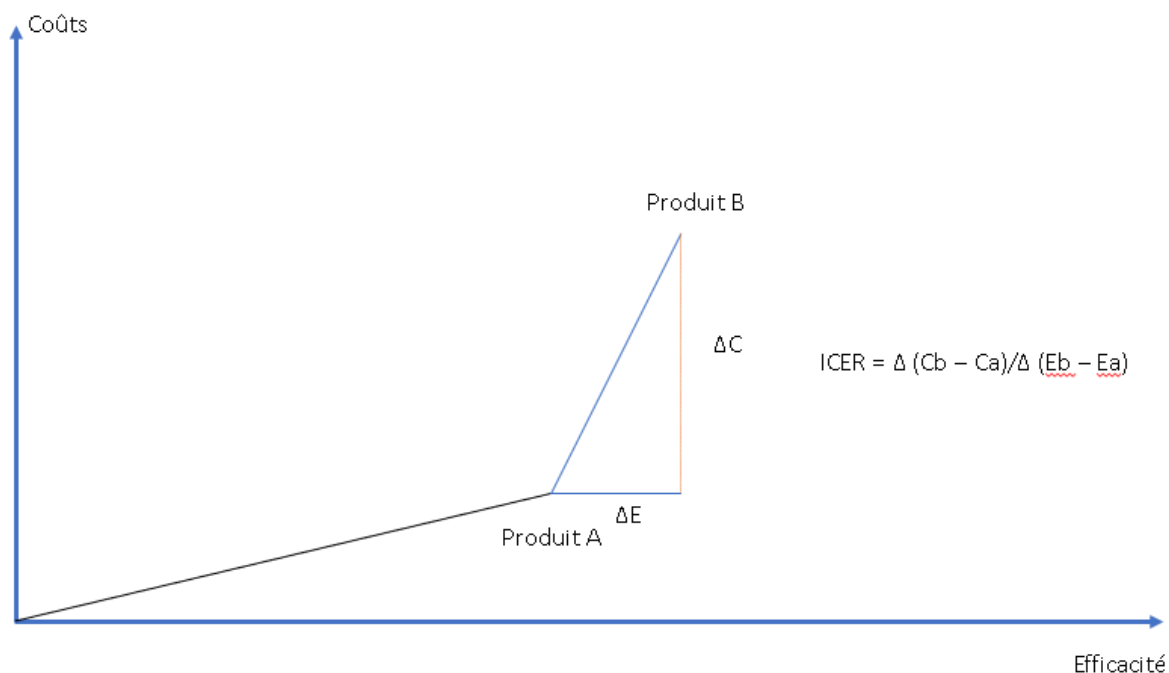


Figure 4 : Exemple de calcul d'un RDCR entre deux produits A et B en fonction de leurs coûts et de leurs efficacités (30)

Tout l'enjeu va être de déterminer si le gain d'efficacité du produit B justifie une augmentation du coût comparé au coût et à l'efficacité du produit A.

Une des forces de cette analyse est qu'elle repose sur des données d'efficacité clinique publiées de chacune des stratégies.

Il y a cependant une limite quant au nombre de critères cliniques discriminants puisque l'analyse coût-efficacité ne permet de sélectionner qu'un facteur clinique de différenciation entre les deux prises en charge.

1.2.4. Des analyses médico-économiques variées

Comme détaillé ci-dessus, il y a plusieurs options pour procéder à une analyse médico-économique. Les paramètres étudiés vont permettre de mettre en évidence la pertinence des stratégies utilisées en termes de résultat médical et de coût.

La figure 5 ci-dessous résume les différentes situations d'un produit en fonction d'un autre au regard de son coût et de son résultat médical.

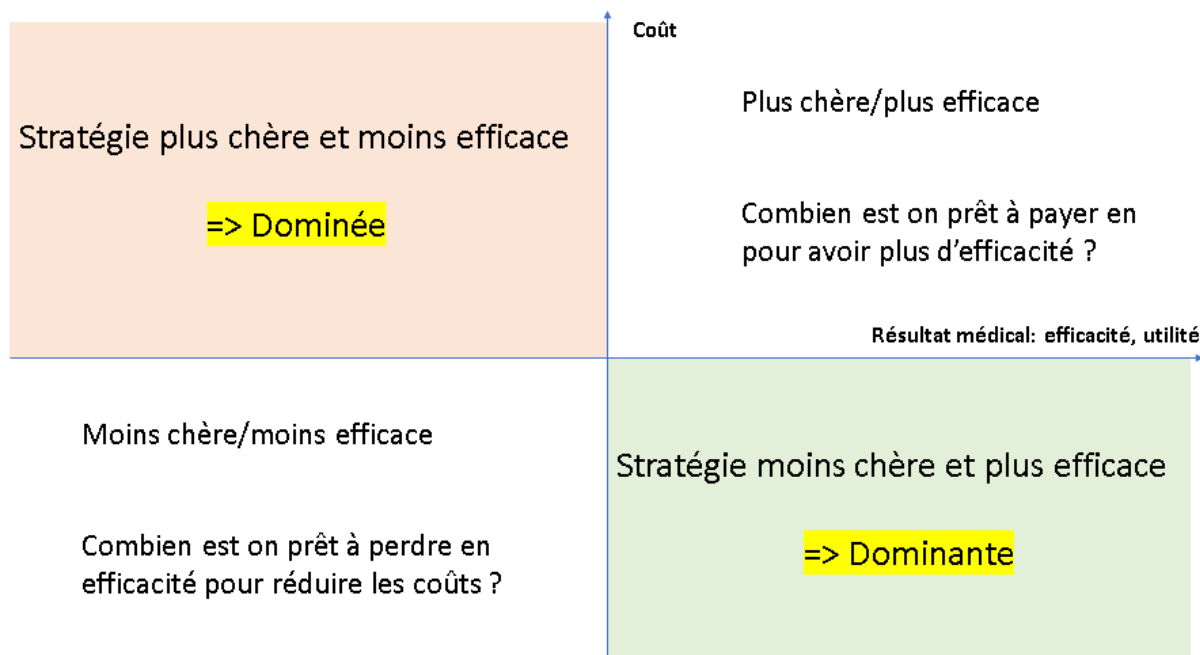


Figure 5 : Frontière d'efficacité exprimée en fonction du coût (23,30)

La première situation décrite dans le quadrant supérieur gauche correspond à la situation dominée (situation en rouge sur la figure ci-dessus) : le produit est plus cher et moins efficace que son comparateur. Dans ce cas, il sera assez simple de décider de rejeter la stratégie utilisant ce produit.

La deuxième situation simple à interpréter se trouve dans le quadrant inférieur droit et correspond à la stratégie dominante : le produit coûte moins cher et est plus efficace. Dans ce cas-là, la stratégie utilisant ce produit sera adoptée.

Les cas plus complexes sont les suivants :

- Un produit est moins cher mais moins efficace.
- Un produit est plus cher mais plus efficace.

La majorité des cas étudiés par la CEESP en 2020 entre dans cette catégorie (33). La problématique qui se pose alors est de déterminer combien le système de santé est prêt à payer pour gagner en efficacité. Ce gain est communément exprimé en QALY.

Si dans certains pays européens, une limite claire a été définie, comme au Royaume-Uni où le National Institute for Health and Care Excellence (NICE) définit qu'un RDCR doit être compris entre 20 000 et 30 000 € par QALY dans sa guideline médico-économique ; cette limite est beaucoup plus floue en France (34,35). Et bien qu'il soit communément admis que la HAS accepte un RDCR inférieur à 30 000 € par QALY, un certain nombre de dossiers médico-économiques évalués par la CEESP présentent des RDCR proposés par les industriels qui sont bien supérieurs. En atteste d'ailleurs la figure 6 présentée dans le rapport d'activité de la CEESP de 2020 avec une fourchette très large du RDCR :

FOURCHETTE DE RDCR* POUR LES 17 AVIS ÉCONOMIQUES SANS RÉSERVE MAJEURE

de **12 812** euros/QALY** à **945 278** euros/QALY**

* RDCR : ratio différentiel coût-résultat
** QALY : année de vie pondérée par la qualité

Figure 6 : Fourchette des RDCR pour les avis publiés par la CEESP en 2020 sans réserve majeure (33)

Pour pouvoir effectuer ces analyses et obtenir un RDCR, une étape fondamentale est nécessaire en amont. C'est la modélisation d'une stratégie/d'un produit. En fonction d'une pathologie donnée, un modèle va en effet permettre de déterminer ce qu'il faut comparer (traitement A versus traitement B par exemple), avec quels critères (succès versus échec d'une opération par exemple) et de protocoliser une étude médico-économique.

1.3. Modélisation des stratégies

Un modèle est une représentation simplifiée, raisonnée et formalisée (le plus souvent sous une forme mathématique) d'un phénomène réel complexe que l'on cherche à appréhender. C'est un outil d'aide à la décision permettant d'établir les bénéfices et les coûts des différentes stratégies thérapeutiques sur une période de temps donnée (1,36).

Dans une étude médico-économique, un modèle va permettre de compléter les données collectées lors d'essais cliniques qui sont limités par les coûts et le temps et ne permettent pas de disposer d'une information intégrale. Le modèle va ainsi permettre de compléter les informations manquantes et même de coupler les données issues de différentes études/bases de données pour structurer et synthétiser l'information disponible notamment en terme :

- d'horizon temporel ;
- d'ajout de comparateurs cliniquement pertinents ;
- de données internationales ;
- de consommation des ressources.

La modélisation médico-économique vise donc à rendre le système de santé plus efficient, et non nécessairement moins couteux, en attribuant une meilleure allocation des ressources de l'assurance maladie en complétant les données collectées lors d'essais cliniques (30).

Il y a différents types de modèles adaptés à des stratégies et prises en charges permettant de répondre de manière spécifique aux paramètres d'une étude médico-économique. Ceux-ci sont détaillés en 1.3.1.

1.3.1. Les principaux types de modèles

1.3.1.1 Les arbres de décisions

Un arbre de décision est structuré pour prévoir l'ensemble des états de santé possibles pour le patient ainsi que les coûts et les bénéfices associés.

Ces coûts et bénéfices sont calculés en pondérant les résultats de chaque parcours en fonction de la probabilité que le parcours survienne comme illustré par la figure 7 ci-dessous :

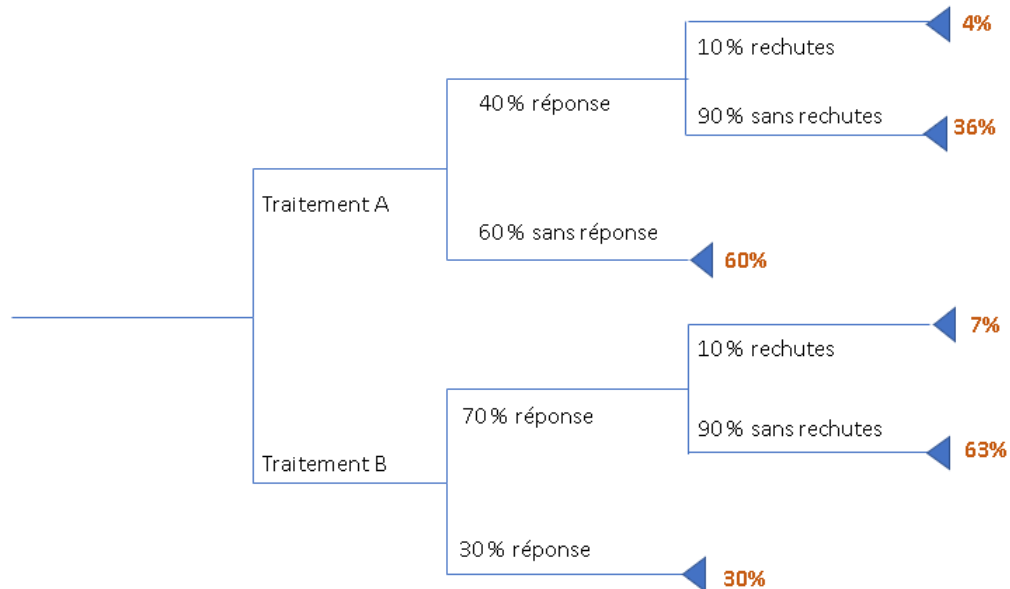


Figure 7 : Exemple d'arbre de décision (30)

Ce type de modélisation est particulièrement adapté pour des problématiques simplistes avec une dualité des états de santé (guérir/ne pas guérir) ou pour des analyses sur le court terme. Pour des pathologies entraînant un plus grand nombre d'états différents de santé ou évolutives sur une période de temps plus longue, le modèle de Markov sera préféré.

1.3.1.2 Le modèle de Markov

Le modèle de Markov fonctionne avec deux paramètres indispensables :

- Les états de santé qui vont représenter toutes les possibilités induites par une stratégie ;
- Des cycles qui vont permettre de marquer une évolution de la stratégie dans le temps et représenter au plus près le statut évolutif d'une pathologie.

Ce modèle s'appuie sur des états de santé :

- Qui synthétisent l'évolution de la maladie ;
- Qui sont mutuellement exclusifs ;
- Dont les coûts et résultats de santé doivent être homogènes au cours du temps dans un même état de santé.

Les cycles permettent une répartition des patients entre les différents états de santé. Ainsi au cycle 0, la répartition des patients est donnée (exemple : 100 % des patients sont en bonne santé) puis à chaque cycle suivant, la répartition des patients est effectuée en fonction des probabilités des états de santé décrits par la littérature (exemple : chaque année 50 % des patients en pleine santé tombent malades).

Un point important à souligner est le fait que la durée des cycles peut être variable et doit être décidée en fonction du type de pathologies pour être la plus efficiente possible. Ainsi, sur des pathologies chroniques, il peut être intéressant d'avoir des cycles d'un an, et au contraire, des

cycles de deux semaines peuvent être plus adaptés à des pathologies plus bénignes ou durant peu de temps (30).

Pour chaque cycle, une fois les patients répartis, il convient de calculer les coûts et bénéfices associés à chaque état de santé. L'avantage du modèle de Markov est qu'il est adaptable comme décrit ci-dessous :

- Le modèle standard où la probabilité entre les états de santé reste constante ;
- Le semi-Markov où la probabilité entre les états de santé évolue en fonction du cycle ;
- Le semi-Markov non homogène où la probabilité entre les états de santé évolue en fonction du cycle et du temps passé dans l'état.

Pour pouvoir effectuer un modèle de Markov, il est nécessaire de définir une structure au modèle en y associant une probabilité pour chaque état de santé. Soit l'exemple schématisé sur la figure 8 :

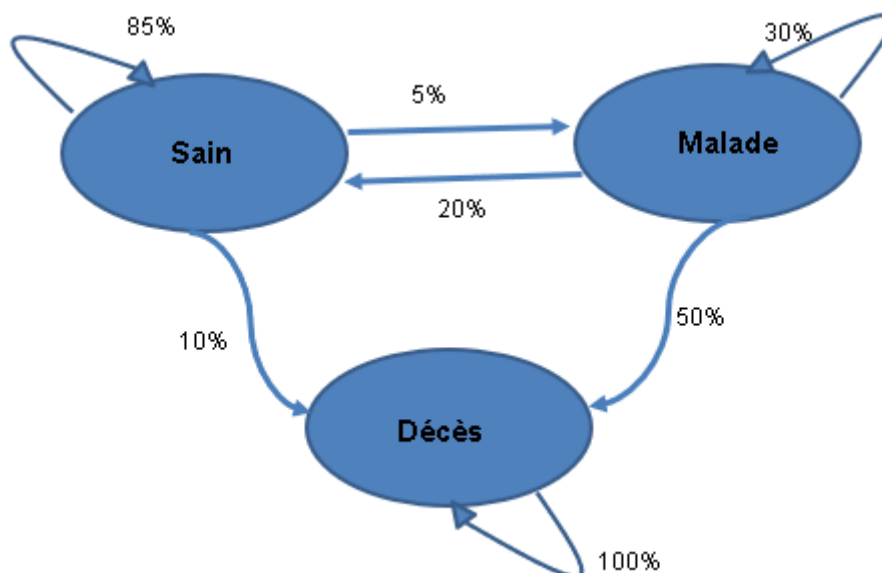


Figure 8 : Structure d'un modèle de Markov (30)

Ici, il y a 3 états de santé différents, ce paramètre n'est pas figé et il peut être beaucoup plus conséquent dans certains cas. Pour comprendre la répartition, il faut se concentrer sur un état de santé.

Une fois cette structure définie, il suffit d'appliquer ces probabilités à chaque cycle. Soit l'exemple suivant :

- Stratégie 1 - Prise en charge actuelle : Pleine Santé 80 %, Malade 10 %, Décès 10 % ;
- Stratégie 2 - Nouveau traitement : Pleine Santé 85 %, Malade 5 %, Décès 10 % (stratégie de la figure 8).

En suivant la stratégie deux, un patient dans le statut sain a 85 % de probabilité d'être patient sain au cycle suivant, 5 % d'être malade et 10 % de décéder.

En appliquant ces probabilités à chaque état de santé et pour chaque stratégie, il suffit de dérouler sur un certain nombre de cycles pour voir la différence entre les deux stratégies (tableau 3) :

Tableau 3 : Traces de Markov appliquées à deux stratégies sur 25 cycles (30)

Cycle	Prise en charge actuelle (stratégie 1)			Nouveau traitement (stratégie 2)		
	Pleine santé (en %)	Malade (en %)	Décès (en %)	Pleine santé (en %)	Malade (en %)	Décès (en %)
0	100	0	0	100	0	0
1	80	10	10	85	5	10
2	66	11	23	73	6	21
3	55	10	35	63	5	31
4	46	8	46	55	5	40
5	38	7	54	48	4	48
...
25	1	0	99	3	0	97

Dans le tableau ci-dessus, au cycle 0, les patients sont tous dans l'état « pleine santé ». Un cycle correspondant à un an, les patients restent donc dans l'état « pleine santé » au cours de la première année :

- Au cycle 1, 80 % des patients sont dans l'état « pleine santé », versus 10 % pour l'état « malade ». Sur la seconde année, les patients restent donc en moyenne 0,8 an dans l'état « pleine santé » et 0,1 an dans l'état « malade »
 - Sur les deux premières années, les patients traités par la prise en charge actuelle restent donc 1,8 ans dans l'état « pleine santé » et 0,1 an dans l'état « malade »
 - Ainsi au bout de 5 cycles, la stratégie 2 (nouveau traitement), permet d'avoir 48 % de patients dans l'état de santé « pleine santé » contre 38 % pour la stratégie 1 (prise en charge actuelle).
- ⇒ Cette méthode de calcul est à répéter jusqu'à atteindre l'horizon temporel escompté.

Il faut convertir ces probabilités en années de vie gagnées. Pour ce faire, il suffit d'additionner les probabilités des états de santé « pleine santé » de chaque stratégie, de prendre en compte le statut « maladie » et de faire la différence entre les deux statuts, ce qui conduit, à 25 ans, aux données présentées dans le tableau 4 :



Tableau 4 : Résultats du modèle de Markov après 25 cycles

Résultats	Stratégie 1	Stratégie 2	Différentiel
Espérance de vie			
Pleine santé	5,83	7,36	1,53
Malade	0,83	0,53	-0,31
TOTAL	6,67	7,89	1,22

⇒ Selon ce modèle, la stratégie 2 apporterait un gain de 1,22 ans. L'étape suivante serait de calculer le RDCR de la stratégie 2 pour avoir un coût par QALY.

Il faut alors se demander si les résultats obtenus sont suffisants pour conclure à une amélioration.

Il y a en effet une vérification à effectuer quant à la robustesse des résultats et la vérification de la plausibilité et la stabilité du résultat donné.

Pour ce faire, il existe un outil appelé l'analyse de sensibilité.

1.3.2. Analyse de sensibilité

Comme énoncé ci-dessus, les modèles sont soumis à de nombreuses incertitudes. Ils sont basés sur certaines hypothèses de modélisation et certaines valeurs de paramètres.

L'objectif des analyses de sensibilité est de mesurer l'impact de ces composantes de modélisation sur les résultats présentés. Les analyses de sensibilité utilisent des outils statistiques évaluant la robustesse d'un modèle. Ces analyses sont d'ailleurs dans les recommandations du guide méthodologique de pharmaco-économie de la HAS (1).

Concrètement, elle va faire varier un ou plusieurs paramètres du modèle avec une plage d'incertitude préalablement définie (37).

Elles présentent différentes formes (30) :

- Analyses déterministes ;
- Analyses probabilistes ;
- Analyses sur les choix structurants ;
- Analyses sur les hypothèses de modélisation ;

1.3.2.1 Analyses déterministes

Ce type d'analyse se base sur l'intervalle de confiance. L'intervalle de confiance est un indicateur statistique permettant de chiffrer la zone d'incertitude avec une borne haute et une borne basse encadrant la valeur de base.

⇒ L'objectif de l'analyse déterministe va donc être de faire varier un à un chaque paramètre afin d'apprécier isolément l'impact maximal que le paramètre considéré peut avoir sur les résultats d'efficience.

Ce type d'analyse est notamment utilisé lors de la détermination de la frontière d'efficacité avec la formation d'un nuage de points autour du RDCR permettant d'avoir une vision globale de la stratégie comme illustré avec la figure 9 ci-dessous.

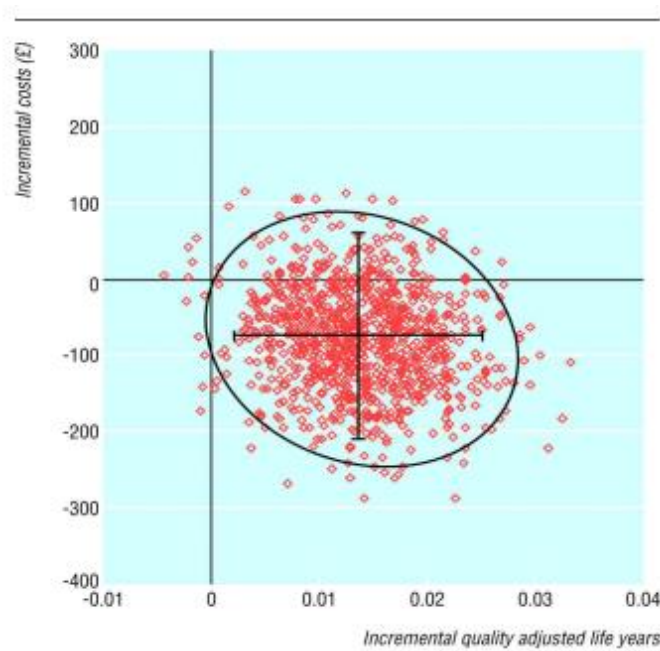


Figure 9 : Nuages de points représentant une analyse déterministe (38)

Les résultats d'une analyse de sensibilité déterministe peuvent être également exprimés par un diagramme de Tornado. Les paramètres sont ainsi bornés ce qui permet d'avoir une vision globale sur les impacts en termes de RDCR pour chaque paramètre.

Affichage des résultats des analyses de sensibilité déterministes – le diagramme de Tornado

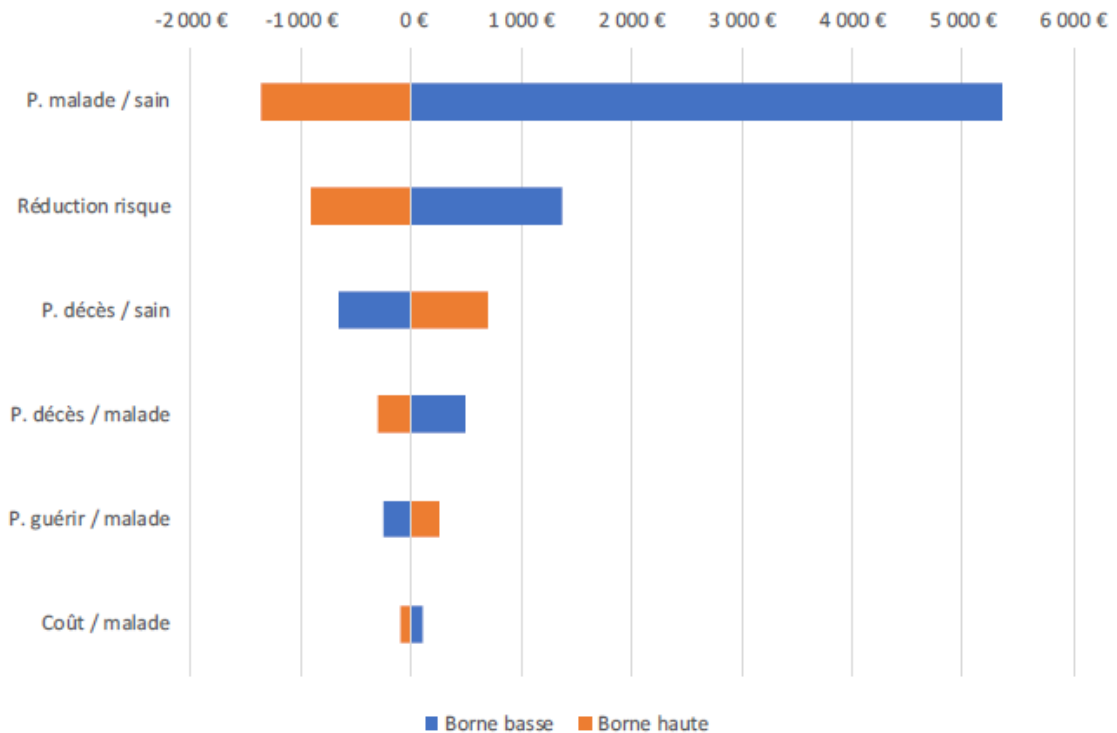


Figure 10 : Exemple d'un diagramme de Tornado illustrant les bornes basses et hautes par paramètre (39)

Ainsi, dans la figure ci-dessus, le paramètre malade/sain a une borne haute et une borne basse qui sont très éloignées allant de -1300 euros à + 5200 euros. Une analyse de sensibilité déterministe va donc faire varier ces coûts entre la borne basse et la borne haute. Cette démarche est intéressante pour une étude car ce paramètre connaît une grande variation et il aura un impact conséquent en termes de coût.

Concrètement, sur le diagramme de la figure 10, pour la ligne « P. malade/ sain » si le patient est « sain », la stratégie utilisée permettra une économie allant jusqu'à 1300 euros par rapport à un patient malade qui coutera jusqu'à 5200 euros.

A l'inverse, pour la ligne « P. décès/malade », le patient sain coûtera jusqu'à 500 € comparé à l'état de « décès » qui « économisera » jusqu'à 200 euros.

L'analyse de sensibilité est d'autant plus importante pour les paramètres ayant une forte variabilité et permet d'analyser différents scénarios.

1.3.2.2 Analyses probabilistes

Tout comme les analyses de sensibilité déterministes, elles visent à évaluer l'impact de l'incertitude relative aux valeurs numériques sur les résultats d'efficience.

Leurs méthodes vont différer en se concentrant sur les paramètres ayant les impacts les plus prononcés. Tout le fonctionnement d'une analyse de sensibilité va donc reposer sur des simulations.

Une simulation est un jeu de paramètres numériques tirés aléatoirement. Dans le cas des modèles médico-économiques, les simulations vont porter sur les deux variables les plus importantes : les coûts et l'espérance de vie.

L'enjeu d'une analyse probabiliste va être de déterminer comment les paramètres vont être tirés, combien de simulations vont être nécessaires et de synthétiser les résultats.

Pour pouvoir simuler, il faut définir une distribution qui reflète la dispersion de chaque paramètre. Sont utilisées des lois statistiques comme la loi binomiale pour les paramètres exprimés en % ou encore la loi bêta pour les paramètres bornés (QALY, posologie...).

Il y aura donc une distribution pour chaque paramètre qui sera ajustée sur les indicateurs disponibles pour les paramètres considérés (moyenne, écart-type, médiane, ...)

La distribution peut se faire selon plusieurs modèles statistiques. Par exemple, les paramètres d'âge ou de poids suivront un modèle de loi normale.

Les analyses de sensibilité probabilistes sont partie intégrante du guide méthodologique de la HAS qui recommande leur utilisation lorsque les distributions théoriques ou empiriques des paramètres sont connues ou peuvent être estimées (1).

Les analyses probabilistes, de par leurs simulations, vont permettre de déterminer une courbe d'acceptabilité comme décrit dans la figure 11 :

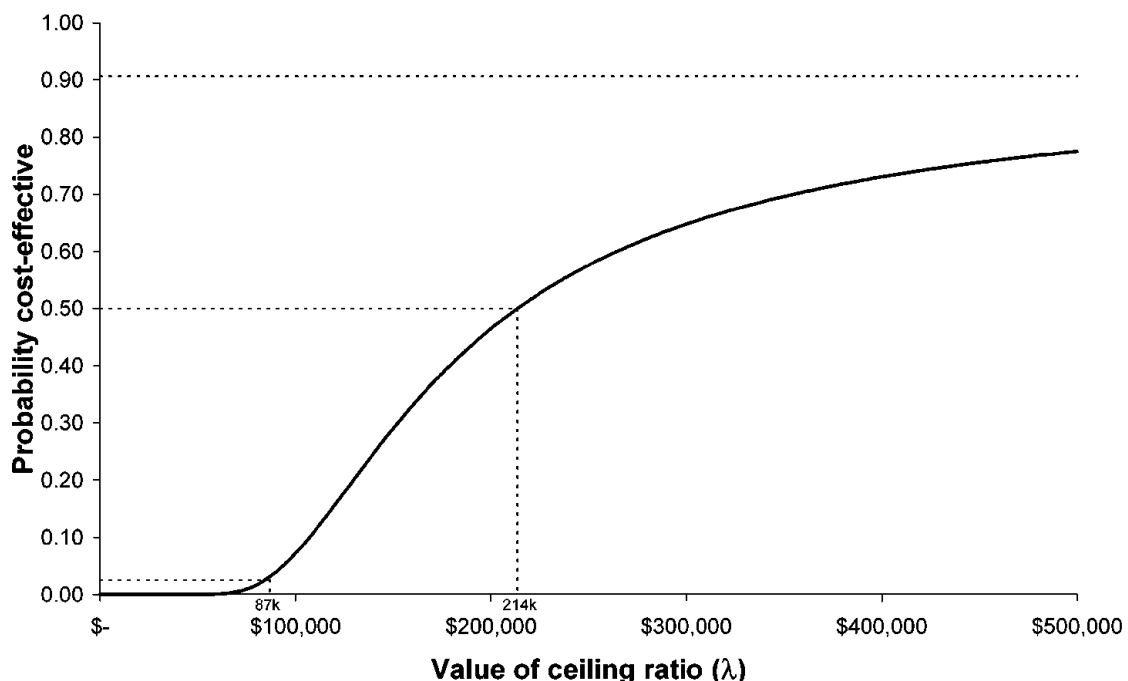


Figure 11 : Courbe d'acceptabilité (40)

La courbe d'acceptabilité représente l'effort financier qu'un système de santé peut juger acceptable en fonction de la probabilité pour une stratégie d'être coût-efficace par rapport à une autre. La figure ci-dessus illustre cette probabilité et permet d'observer que le ratio différentiel coût-résultat réel associé à l'intervention est évalué à une probabilité de 50 % d'être en dessous de \$214 000. De même, pour un effort financier socialement établi à \$87 000, la probabilité d'être coût efficace dans la figure 11 est de 1 %.

1.3.2.3 Analyses sur les choix structurants

Ce type d'analyse porte généralement sur deux variables qui sont les taux d'actualisation et l'horizon temporel. De par leur côté limitant, ces analyses sont intéressantes uniquement pour les stratégies dont l'horizon temporel n'est pas clairement établi. En effet, les coûts se cumulant plus vite sur le court/moyen terme que les bénéfices de santé, il peut être intéressant de faire varier l'horizon temporel et les conséquences en termes de RDCR. Ainsi plus l'horizon temporel sera étiré, plus les coûts d'une stratégie seront bas avec un RDCR plus faible du fait que les coûts restent les mêmes mais que la stratégie est lissée sur un plus grand nombre d'années.

1.3.2.4 Analyses sur les hypothèses de modélisation

Ce type d'analyse a un objectif différent de celui des analyses sensibilistes et déterministes car elles vont permettre de tester des options de modélisation qui n'ont initialement pas été intégrées au modèle. Elles permettent également de croiser plusieurs sources de données comme des publications et des rapports.

Elles demandent une analyse critique des éléments pris en compte dans le modèle et de leur plausibilité.

Ce type d'analyse est très intéressant quand de nouvelles données viennent s'ajouter au modèle initialement créé (données de vie réelles, essais cliniques, ...).



2. Les sténoses aortiques : épidémiologie, prise en charge et coûts pour le système de santé

La sténose aortique aussi appelée rétrécissement aortique (RA) est une valvulopathie correspondant à une ouverture insuffisante de la valve aortique créant un obstacle à l'éjection du sang par le ventricule gauche dans l'aorte au cours de la systole. Sa prise en charge a beaucoup évolué au cours des dernières décennies en raison des progrès technologiques des dispositifs médicaux et l'évolution des techniques chirurgicales. Pour comprendre la pathologie et les stratégies de prise en charge, il convient de détailler l'historique de la prise en charge, son épidémiologie, l'arsenal de dispositifs médicaux à la disposition des chirurgiens et le coût supporté par le système national de santé.

2.1. La sténose aortique

C'est une des pathologies cardiaques les plus fréquentes dans les pays industrialisés du fait du vieillissement de la population. La sténose aortique connaît une prévalence importante notamment chez les plus de 65 ans. En Europe, chez les plus de 65 ans, la méta-analyse Durko et al (41) recense un taux de 4,4‰ nouveaux patients par an et précise que 5 % de la population présente un RA modérément serré (2), (35).

⇒ Dans la population française, cela correspond donc à environ 30 000 nouveaux patients par an éligible à la procédure TAVI.

Sur le plan étiologique, il existe le plus souvent une forme dégénérative-calcifiante (RA calcifiant) chez les plus de 65 ans. Cette forme aussi appelée maladie de Monckeberg est favorisée par les facteurs de risque athérosclérotiques (comprenant le tabac ou la dyslipidémie par exemple) (42). Le rétrécissement de la valve cardiaque crée une chute de pression systolique (gradient) entre le ventricule gauche et l'aorte. La pression exercée sur le ventricule gauche par la sténose aortique sévère conduit à une hypertrophie concentrique et à plus long terme à une insuffisance cardiaque. Les symptômes classiques sont l'angine de poitrine, la dyspnée d'effort et les étourdissements ou la syncope (43).

Les autres étiologies du RA sont les suivantes :

- Le rétrécissement aortique congénital, à évoquer notamment chez les moins de 65 ans et touchant 1 % de la population (2) ;
- Le rhumatisme articulaire aigu qui a quasiment disparu des pays développés.

Le RA est cependant une maladie d'évolution lente et peut être asymptomatique pendant une longue période même chez les patients présentant un RA serré. Ainsi, si une valve aortique physiologique est tricuspide et a une surface de 3-4 cm², le rétrécissement peut entraîner une surface atteignant 0,5 cm² comme détaillé dans la figure 12 ; les symptômes peuvent apparaître alors que le RA est déjà considéré à un stade « très serré ».



Evolution progressive dans le temps du RAc

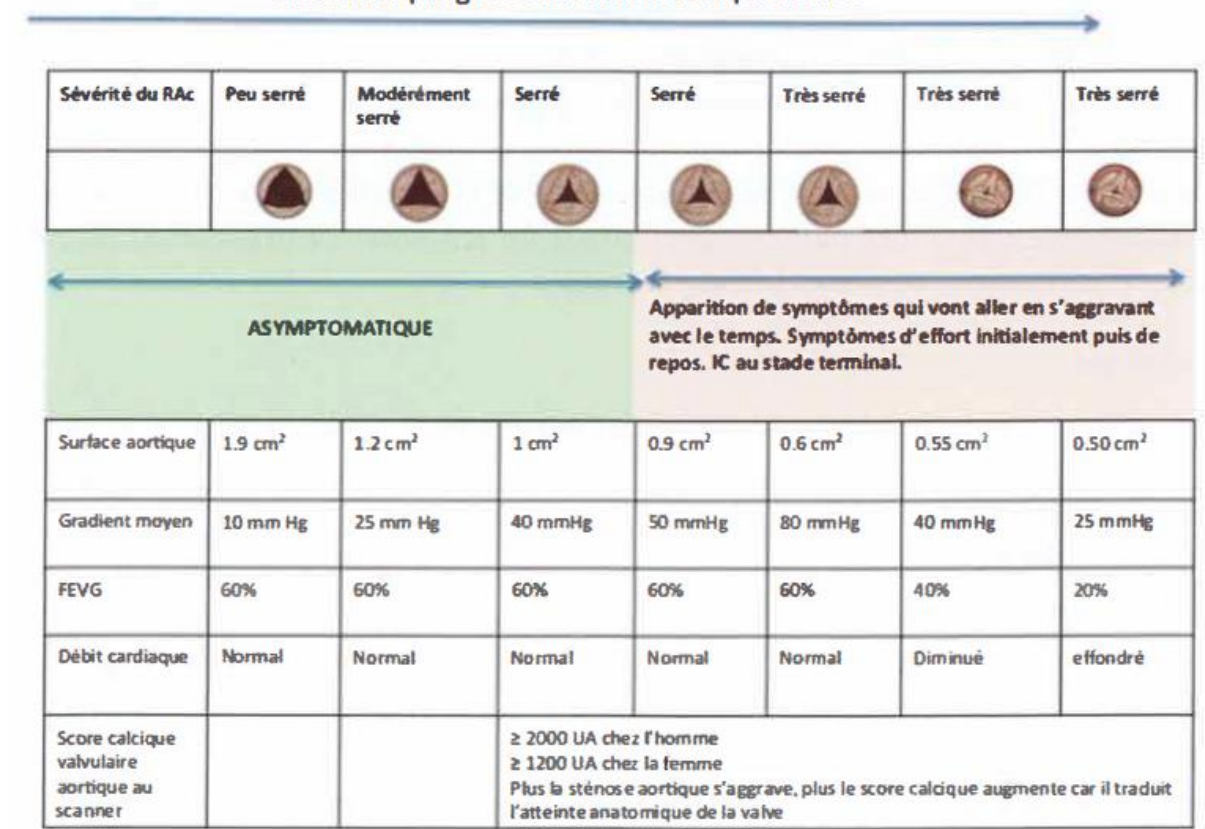


Figure 12 : Évolution progressive dans le temps du rétrécissement aortique (2)

Comme décrit dans la figure 12, la survenue de symptômes chez un patient ayant un RA serré marque une évolution de la pathologie et nécessite une prise en charge.

2.2. La prise en charge d'une sténose aortique

Le diagnostic d'un RA se base aujourd'hui sur une Échographie-Doppler cardiaque transthoracique. C'est l'examen fondamental permettant le diagnostic mais aussi le bilan du RA.

Comme évoqué dans la figure 12, sont également pris en compte les symptômes tels que, la Fraction d'Éjection Ventriculaire Gauche (FEVG), le gradient moyen exprimé en mmHg, la surface aortique et le débit cardiaque.

En cas de discordance entre ces mesures, l'examen à privilégier est alors le scanner permettant une mesure reproductible et fiable du score calcique valvulaire aortique.

Est ainsi considéré comme RA serré les scores calciques valvulaires suivants :

- Supérieur à 2000 pour les hommes ;
- Supérieur à 1200 pour les femmes.

Ce score mesurant la calcification, il est ainsi intuitif de voir que plus la valve aortique est sténosée plus le score calcique va augmenter.

Une fois la pathologie diagnostiquée et considérée comme nécessitant une prise en charge, deux options chirurgicales sont aujourd'hui la pratique courante et décrites par les référentiels. Ainsi, en France, selon les recommandations de la HAS et les avis CNEDiMTS publiés dans cette aire thérapeutique, lorsque le remplacement de la valve aortique est jugé indispensable, celui-ci est effectué par le biais d'une intervention chirurgicale par sternotomie avec insertion d'une prothèse valvulaire mécanique ou d'une bioprothèse.

Le traitement chirurgical thoracique communément appelé Surgical Aortic Valve Replacement (SAVR) est le « gold standard » actuel bien qu'aujourd'hui la technique de chirurgie micro-invasive appelée Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) se démocratise.

L'acte SAVR consiste en un remplacement de la valve calcifiée par une valve mécanique ou biologique (de type bovin ou porcin). Pour évaluer le risque opératoire de cette chirurgie, les médecins anesthésistes se basent sur le score de risque issu de la base de données de la Society of Thoracic Surgeons, c'est le score STS. Ce score estime non seulement la mortalité opératoire mais aussi la morbidité (6).

Il est à noter que les prothèses mécaniques sont très résistantes mais nécessitent un traitement anticoagulant à vie. Les prothèses biologiques dont font partie les bioprothèses valvulaires aortiques percutanées (TAVI), sont quant à elles bien tolérées et ne favorisent pas la formation de thrombus mais leur longévité est inférieure à celle des prothèses mécaniques (7). Ces bioprothèses sont ainsi implantées préférentiellement chez les sujets de plus de 65 ans et ceux chez qui un traitement anticoagulant est contre-indiqué (2).

Une évaluation préopératoire est d'ailleurs nécessaire pour déterminer si la technique SAVR ou la technique TAVI est la plus adaptée pour chaque patient. L'arbre de décision présenté dans la figure 13 ci-dessous résume la prise en charge des RA en fonction des critères cliniques évoqués en amont.



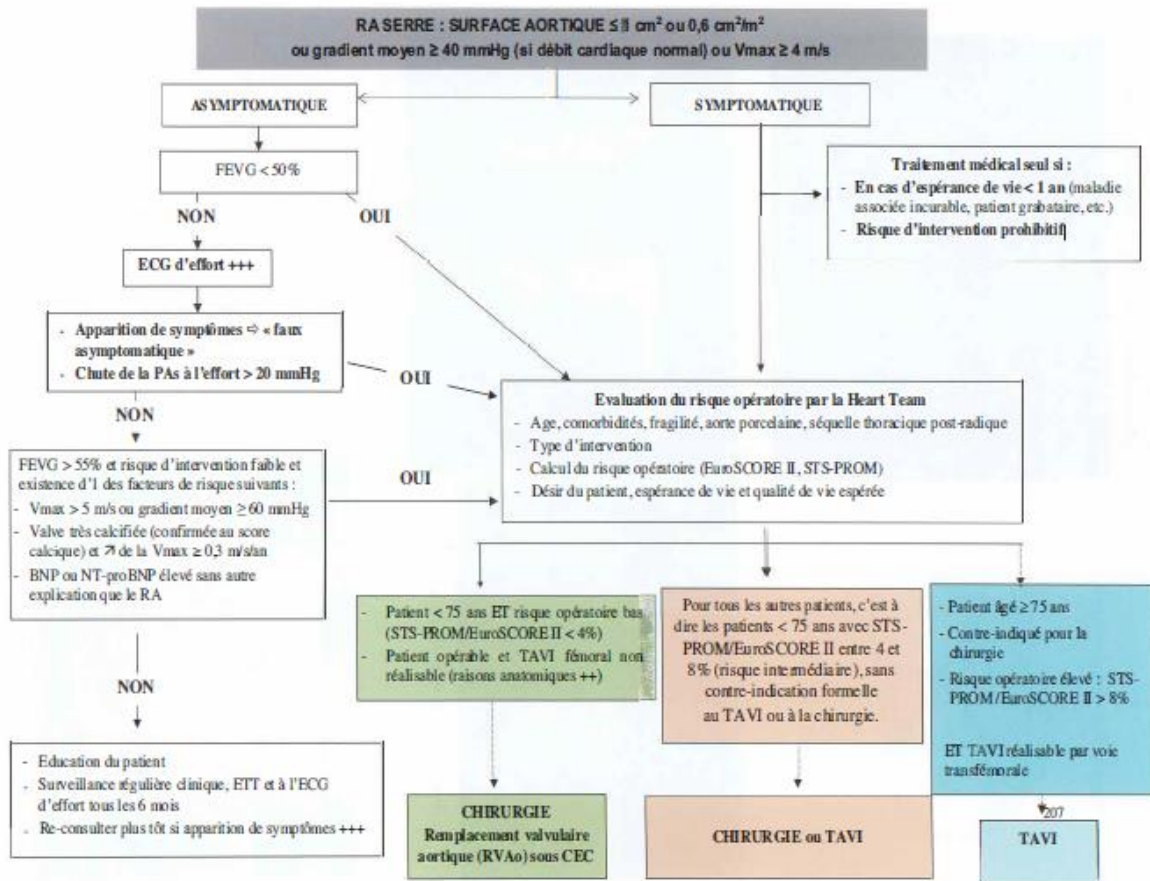


Figure 13 : Arbre de décision d'une prise en charge d'un RA serré (2)

Une donnée à prendre en compte dans cet arbre de décision est la constitution d'une Heart Team. Décrit dans les recommandations de la HAS, cette équipe pluridisciplinaire constituée d'un chirurgien cardiaque, d'un cardiologue interventionnel, d'un cardiologue clinicien et d'un anesthésiste-réanimateur, est un pré requis avant toute opération pour déterminer si une pose de TAVI ou une chirurgie SAVR sont envisageables pour le patient (44), (45).

Comme détaillé dans l'arbre de décision ci-dessus, quand un patient est opérable, le calcul du score STS est effectué pour définir la criticité de l'opération (46), (47). Il estime la mortalité opératoire mais aussi la morbidité et il est utilisé pour définir si le patient est à haut risque chirurgical ou non. Le risque est établi de la manière suivante :

- Un score STS supérieur à 8 % indique un haut risque chirurgical ;
- Un score STS compris en 4 et 8 % indique un risque intermédiaire ;
- Un score STS inférieur à 4 % indique un risque chirurgical faible.

Il est à noter qu'en pratique c'est l'anesthésiste-réanimateur qui est en charge d'établir le score STS au cours de son entretien avec le patient de sorte à établir un avis indépendant des services de cardiologie et de chirurgie cardiaque.

Ces deux opérations, bien qu'ayant le même objectif, sont très différentes de par leurs techniques de chirurgies, matériels utilisés et fonctionnement.

2.3. Chirurgie cardiaque SAVR versus TAVI

2.3.1. La chirurgie cardiaque de remplacement valvulaire aortique (SAVR)

La technique classique de la chirurgie de remplacement valvulaire aortique consiste en une sternotomie médiane ou une mini-sternotomie et l'utilisation d'une circulation extra-corporelle (CEC).

Cette procédure nécessite la mise en place d'un circuit extracorporel qui permet de maintenir le flux sanguin et l'oxygénation des tissus malgré l'arrêt cardiaque. Une canule est positionnée au niveau du cœur droit et va aspirer le sang veineux systémique pour le réinjecter par une autre canule positionnée le plus souvent dans l'aorte ascendante après oxygénation.

La protection myocardique est effectuée par un refroidissement du patient, une hypothermie topique, et la mise en place de la cardioplégie. Cette dernière s'effectue par l'injection d'un liquide riche en potassium dans la racine de l'aorte qui va perfuser les coronaires et ainsi provoquer une fibrillation ventriculaire puis une asystolie.

La suite de l'intervention consiste en un clamage de l'aorte et une résection de la valve native par voie aortique au-dessus des sinus de Valsalva. La prothèse aortique est enfin suturée, puis l'aorte refermée. La CEC va être progressivement arrêtée après purge gazeuse, déclamage partiel permettant le remplissage cardiaque, et normalisation de la température (48).



Figure 14 : Exemple de valves mécaniques utilisées avec la technique SAVR (48)

La figure 14 illustre 3 différents types de valves mécaniques qui ont été implantées en SAVR :

- A : Valve mécanique à 2 ailettes (type Saint Jude), qui correspond aux valves mécaniques actuelles ;
- B : Valve mécanique à disque unique (Prothèse de Björk-Shiley) (n'est plus commercialisée et ne s'implante plus) ;
- C : Bille en cage (Prothèse de Starr) (n'est plus commercialisée et ne s'implante plus).

Ces prothèses sont relativement anciennes et plusieurs mécanismes ont été développés.

La plus ancienne, celle qui présente une bille (prothèse C sur la figure 14), fonctionne selon un mécanisme assez rudimentaire. Lors de la systole, la bille est chassée au fond de la cage par le flux sanguin et au contraire lors de la phase de diastole, la bille vient occlure l'orifice aortique et permet d'empêcher tout reflux du ventricule gauche.

Cette première prothèse a ensuite été remplacée par une valve ayant un mécanisme différent, la valve à disque unique (prothèse B, figure 14). Le système d'ouverture/fermeture est différent du système à bille et c'est cette fois-ci un disque qui va s'ouvrir pendant la systole et se refermer pendant la diastole. L'articulation disque/anneau se faisait par échappement et pour éviter une dégradation prématurée du dispositif, ce système avait l'inconvénient de ne pas pouvoir pivoter.

Les valves utilisées aujourd'hui sont les valves à 2 ailettes qui ont un meilleur rendement hémodynamique et sont moins thrombogènes (prothèse A, figure 14). Elles ont pour avantage une excellente durabilité avec en théorie une efficacité de la valve pendant toute la vie du patient (49).

Cependant, un des inconvénients de ces valves est que, en plus de la lourdeur de l'opération chirurgicale, les patients ayant des valves mécaniques sont placés sous traitement anticoagulant définitif par antivitamines K, avec les conséquences que ces médicaments entraînent comme le maintien d'un International Normalized Ratio (INR) dans un intervalle cible, une éducation thérapeutique appropriée du patient pour une bonne observance et une gestion d'apparition d'éventuels effets indésirables.

2.3.2. Les bioprothèses

Ces valves, à l'inverse des valves mécaniques, sont communément appelées biovalves car ce sont des prothèses animales, ou hétérogreffes, fabriquées à partir de péricarde de bovin ou de valves aortiques porcines

Il existe trois catégories de valves biologiques :

- Les valves dites « stentées » qui sont montées sur support rigide et équipée d'une collerette en tissu polyester pour la suture,
- Les valves dites « stentless » qui n'ont pas d'armature et dont le mécanisme imite le mouvement physiologique de la valve native,
- Les valves sans sutures qui sont les plus récentes à être arrivées sur le marché (2007) et dont le péricarde est monté sur un dispositif métallique.

Des modèles différents avec ou sans armature métallique (stentless) sont aujourd'hui disponibles sur le marché (figure 15).



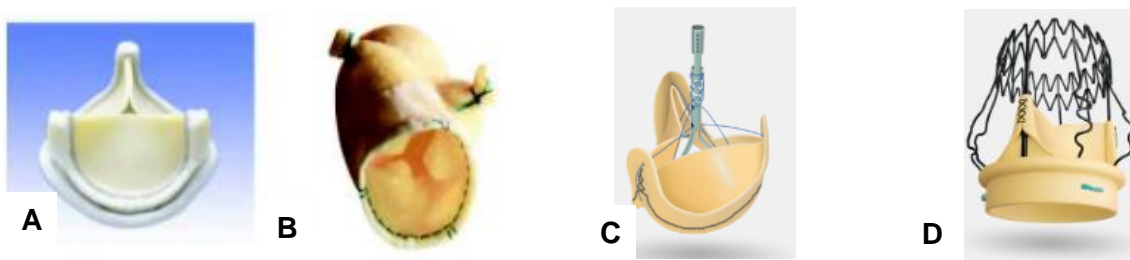


Figure 15 : Exemples de bioprothèses (48)

- A : Bioprothèse péricardique avec stent Edwards Carpentier (50) ;
- B : Bioprothèse porcine sans stent freestyle Medtronic (51) ;
- C : Bioprothèse bovine sans stent Solo smart Corcym (52) ;
- D : Valve sans suture Perceval plus Corcym (53).

Avant l'apparition des techniques dites percutanées que sont les TAVI, le remplacement de valve aortique par des valves biologiques se faisait sur un modèle d'hétéogreffe porcine comme illustré en B de la figure 15 (Valve Freestyle de Medtronic) ou bovine (valve Freedom solo de Sorin Biomedica) (51), (54).

Offrant théoriquement de meilleures performances hémodynamiques que les bioprothèses stentées de par leur conception, elles ne sont implantées qu'en position aortique et leur mise en place est davantage technique (55).

Des évolutions ont permis ensuite de monter ces biovalves sur des armatures (comme illustré au A. de la figure 15), avec l'avantage d'avoir un design s'approchant de l'anatomie de la valve aortique native. Aujourd'hui, des valves plus récentes et sans sutures comme la valve Perceval plus permettent une amélioration dans la stratégie thérapeutique de la prise en charge de la sténose aortique (56), (57).

Les TAVI concurrencent ce type de biovalves, avec une extension d'indication dans la prise en charge des RA serrés sur les patients historiquement traités avec biovalves. Cette nouvelles répartition TAVI/SAVR dans l'indication des RA serrés est justement l'objet de cette thèse, à travers une analyse médico-économique.

2.3.3. Les valves aortiques par voie percutanée (TAVI)

D'invention française par les équipes du Professeur Cribier, cardiologue au sein du centre hospitalier universitaire de Rouen, l'implantation d'une valve aortique par voie percutanée (TAVI) est une technique qui a révolutionné la prise en charge des RA (58).

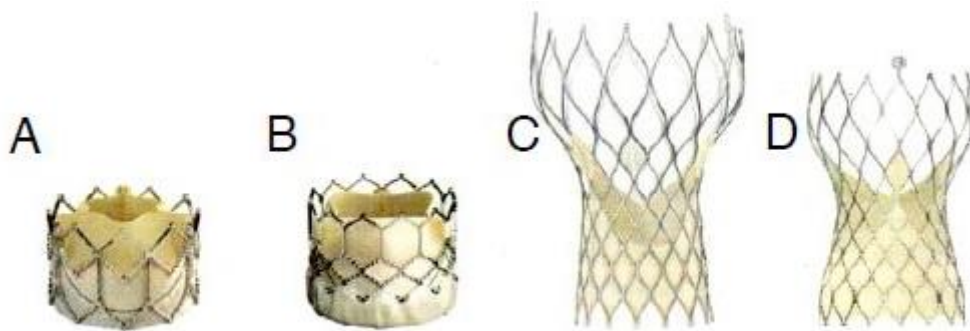


Figure 16: Exemples de valves aortiques biologiques implantables (transcatheter aortic valve implantation ou TAVI) (59)

- A : Bioprothèse pour implantation transcathéter par ballonnet de la gamme Sapien XT (Edwards) (60) ;
- B : Bioprothèse pour implantation transcathéter par ballonnet de la gamme Sapien 3 (Edwards) (61) ;
- C : Bioprothèse pour implantation transcathéter auto-expansible de la gamme Corevalve (Medtronic) (62) ;
- D : Bioprothèse pour implantation transcathéter auto-expansible de la gamme Corevalve Evolut (Medtronic) (63).

Comme illustré avec la figure 16, les TAVI sont des bioprothèses qui ont la particularité d'être posées par voie percutanée. Pour ce faire, elles sont introduites repliées sur un cathéter par voie fémorale ou transapicale et sont déployées lorsqu'elles sont en place au niveau de l'anneau aortique. Le rétrécissement aortique est au préalable dilaté au moyen d'un ballon. Avant le déploiement de la prothèse, la position est contrôlée par fluoroscopie et par échocardiographie transoesophagienne (ETO) (55).

Il existe deux grands types de valves percutanées :

- Les valves percutanées à ballonnet (illustrées en A et B de la figure 16) et qui doivent être dilatées au ballon lors de leur mise en place. Figure de proue de ce mécanisme, la gamme Sapien développée par Edwards est aujourd'hui une référence et propose plusieurs modèles (61) :
 - o Edwards Sapien : le stent d'acier est dilaté au moyen d'un ballon une fois la valve en place. L'armature est recouverte d'un tissu synthétique pour en améliorer le scellage à l'anneau aortique. La prothèse existe en 3 tailles (23, 26 et 29 mm) prévue pour des anneaux de respectivement 18-22 mm, 21-25 mm et 24-27 mm ;
 - o Edwards Sapien XT : cette valve possède une armature en alliage chrome-cobalt. Elle existe en 4 tailles : 20, 23, 26 et 29 mm. Montée sur un nouveau système d'implantation 16F, 18F ou 20F selon la taille de la prothèse, elle offre un ensemble valve-cathéter plus fin que la prothèse précédente ;
 - o Edwards Sapien 3 : de même structure que la précédente, cette valve est dotée d'une jupe antifuite externe qui assure une meilleure étanchéité avec l'anneau. Elle existe en tailles 23, 26 et 29 mm (59).

- Les valves auto-expansibles (illustrées en C et D. de la figure 16) qui vont se déployer d'elles-mêmes. Parmi ces valves, la référence CoreValve du laboratoire Medtronic est utilisées comme comparateur dans de nombreuses publications. Une des références les plus posées en France (CoreValve du laboratoire Medtronic) possède les caractéristiques suivantes (45) :
 - Ce sont des valves biologiques en péricarde porcine qui sont montées sur une armature radio-opaque auto-expansible en Nitinol. Le nitinol est un alliage nickel-titane à mémoire de forme, qui reprend sa configuration initiale dès que la température s'élève s'il a été déformé à froid.
 - Ces valves sont composées de trois feuillets fixés sur une jupe avec des sutures de polytétrafluoroéthylène.
 - Cette prothèse existe en 4 tailles (23, 26, 29 et 31 mm) correspondant à des anneaux aortiques de 18-20 mm, 20-23 mm, 23-27 mm et de 26-29 mm, respectivement.
 - Sa partie distale élargie la stabilise dans l'aorte ascendante.
 - Elle s'étend plus loin dans la chambre de chasse du VG (CCVG) et dans l'aorte que les autres prothèses.
 - Elle se place uniquement par voie fémorale (59).

Les valves à ballonnet sont préférées lorsque la racine aortique est dilatée ou angulée, alors que les valves auto-expansibles sont plus adaptées lorsque l'anneau aortique est très ovale ou très calcifié. Lors de la procédure opératoire, une vérification de la coagulation est opérée avec un objectif de temps de céphaline activé de 250 à 350 secondes après l'insertion d'une grande gaine. Un cathéter en queue de cochon est positionné pour l'aortographie dans la cuspidie non coronaire pour les valves auto-expansibles et dans la cuspidie coronaire droite pour les valves expansibles par ballonnet. Le cathéter de mise en place est positionné par imagerie. Les valves expansibles par ballonnet doivent être positionnées de 80 à 20 cm de la valve à travers l'anneau. L'auto-extensible (CoreValve Medtronic) doit être positionnée 3 à 5 mm sous l'anneau. Une stimulation rapide arrête l'éjection ventriculaire pour faciliter le déploiement de la valve. Un rythme plus élevé de 160 à 220 battements est requis pour le ballon extensible par rapport à 100 à 120 battements pour les valves auto-expansibles (64). Le gradient moyen de ces différentes prothèses est de l'ordre de 12 mmHg. Dans le postopératoire, les patients sont placés sous traitement anti-agrégant avec une double thérapie antiplaquettaire (aspirine 150 mg + clopidogrel 75 mg) pendant 3 mois (valves auto-expansibles) à 6 mois (valves expansibles au ballon), suivie d'aspirine à vie (59). La figure 17 est un exemple d'une implantation d'une valve à ballonnet :



Implantation d'une valve aortique par voie percutanée (TAVI)

Prothèse EDWARDS-SAPIEN

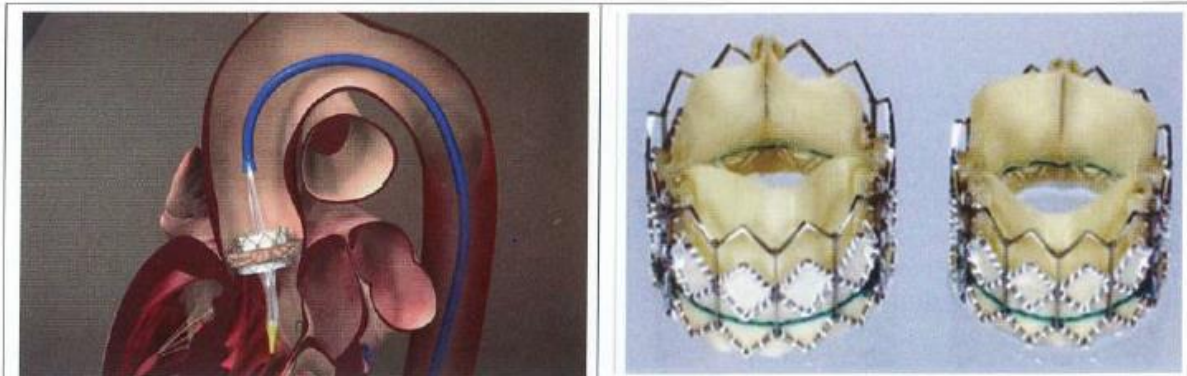


Figure 17 : Pose d'une prothèse percutanée à ballonnet de type SAPIEN (laboratoire Edwards) (60)

L'opération est relativement rapide (45 à 90 minutes) et beaucoup plus légère que la chirurgie standard (SAVR).

Il est à rappeler que la procédure SAVR nécessite la mise en place d'une CEC et dure par conséquent bien plus longtemps avec une moyenne de 6 heures par opération.

2.4. Données épidémiologiques

La HAS, dans son rapport d'évaluation « Critères d'éligibilité des centres implantant des TAVIs », documente une augmentation de la pose des TAVI avec une granularité fine détaillant centre par centre le recours à cette technique (65). Il y a ainsi une forte disparité nationale dépendant des pratiques et choix des équipes selon les centres mais aussi très certainement liée à l'âge médian de la population régionale. L'Hôpital clinique Claude Bernard de Metz enregistre ainsi une augmentation de 403 % de pose de TAVI pour une perte de « seulement » 8 % d'actes de chirurgie cardiaque sur la période 2015-2019.

La cartographie ci-dessous (figure 18) montre bien cette répartition inégale des centres pratiquant la pose de TAVI en France.

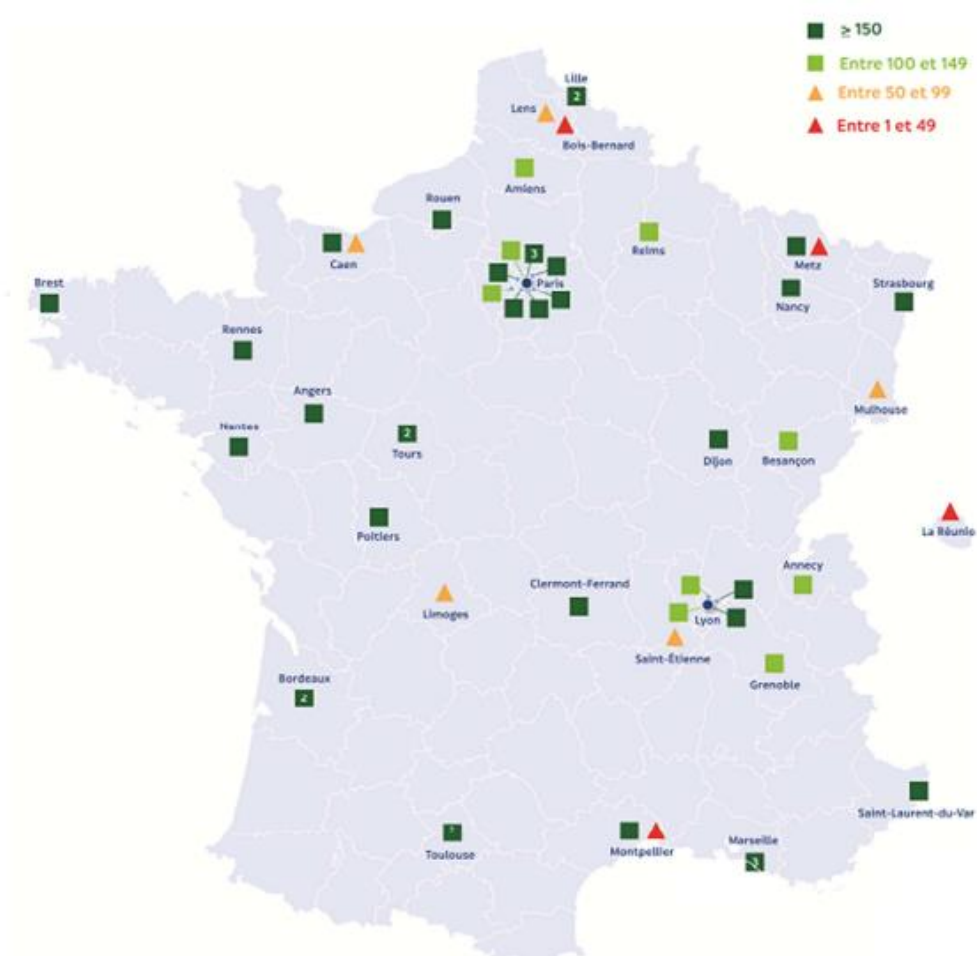


Figure 18 : Cartographie de l'activité d'implantation des TAVIs (nombre de poses) des 53 centres en France sur l'année 2017 (39)

Cette augmentation au cours des dernières années se vérifie par ailleurs dans le nombre d'actes de codage de TAVI versus ceux de chirurgie comme décrit dans le tableau et graphique (Figure 19) ci-dessous :

Tableau 5 : Évolution du nombre d'actes de chirurgie cardiaque et de poses de TAVI dans l'indication de la valvulopathie de 2012 à 2020 (66)

Code CCAM	Libellé	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
		TAVI									
DBLF001	Pose d'une bioprothèse de la valve aortique par voie artérielle transcutanée	2 493	3 372	4 725	6 619	8 578	10 331	12 245	13 376	13 460	16 419
DBLA004	Pose d'une bioprothèse de la valve aortique, par abord de l'apex du cœur par thoracotomie sans CEC	518	442	439	478	488	411	313	252	184	173
TOTAL TAVI		3 011	3 814	5 164	7 097	9 066	10 742	12 558	13 628	13 644	16 592
Valves chirurgicales											
DBKA003	Remplacement de la valve aortique par bioprothèse sans armature, par thoracotomie avec CEC	263	231	173	136	125	112	100	66	77	104
DBKA006	Remplacement de la valve aortique par prothèse mécanique ou bioprothèse avec armature, par thoracotomie avec CEC	9055	8693	8341	7678	7049	6793	5737	4891	3598	3499
DBKA011	Remplacement de la valve aortique par prothèse en position non anatomique, par thoracotomie avec CEC	1173	1398	1535	1806	1918	2253	2559	2903	2811	2876
DBKA009	Remplacement de la valve aortique et de la valve atrioventriculaire gauche par prothèse mécanique ou par bioprothèse avec armature, par thoracotomie avec CEC	619	746	685	698	684	673	569	580	438	439
DBMA001	Reconstruction de la voie aortique par élargissement antérodroit de l'anneau avec remplacement de la valve, par thoracotomie avec CEC	48	95	72	81	76	81	75	92	71	95
DBMA006	Reconstruction de l'anneau aortique avec remplacement de la valve par bioprothèse sans armature, par thoracotomie avec CEC	226	177	153	125	173	130	164	157	107	151
DBMA009	Reconstruction de l'anneau aortique avec remplacement de la valve par prothèse mécanique ou bioprothèse avec armature, par thoracotomie avec CEC	3009	3272	3290	3287	3062	3071	3145	3145	2687	2830
TOTAL valves chirurgicales		14 393	14 612	14 249	13 811	13 087	13 113	12 349	11 834	9789	9994

Il est d'ailleurs à noter qu'un certain nombre de cliniques privées pratiquent un grand nombre de poses de TAVI. Ceci peut s'expliquer par plusieurs facteurs. Cette opération étant spécifique, il est facilement imaginable qu'un certain nombre de centres ont développé une grande expertise avec des spécialistes très bien formés aux techniques percutanées. Un autre facteur pouvant expliquer cette concentration des actes dans le secteur privé peut également se trouver au niveau de la rentabilité de l'acte de pose de TAVI et du fait que ce soit un acte micro-invasif avec des risques limités pendant l'opération.

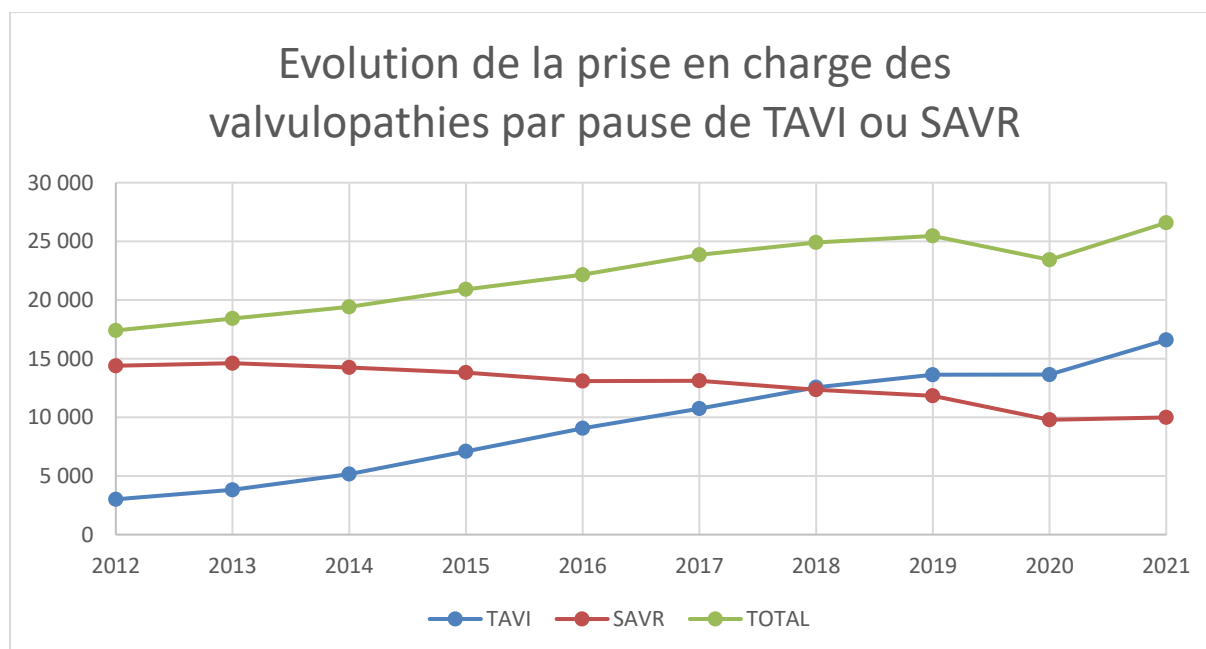


Figure 19 : Évolution du nombre d'actes TAVI et chirurgie cardiaque de 2012 à 2021

En transcrivant ces données brutes sous forme de graphique, il est tout de même important de relever une phase plateau du nombre total de cas depuis 2018 ce qui correspond au taux décrit par Durko et *al.* de 4,4/1000 nouveaux patients par an(41) soit rapporté à la population française moins de 30 000 patients. Avec cette figure, il est assez intuitif de remarquer un meilleur diagnostic des patients ayant un RA serré au cours de ces 10 dernières années.

Un autre point qui en découle est que cette augmentation de la prise en charge des RA serrés s'est faite exclusivement au bénéfice des TAVI ce qui s'explique très bien par une démocratisation de cette méthode au cours de la décennie 2010-2020 avec l'apparition des modèles de valves à ballonnets et auto-extensibles. Il est également intéressant de souligner l'impact négatif du COVID 19 sur la chirurgie programmée, et en particulier sur la chirurgie cardiaque. A l'inverse, le TAVI n'a presque pas été affecté par la pandémie, avec une stabilisation du nombre d'implantations en 2020 et une forte reprise en 2021 (augmentation de 18% par rapport à l'année 2020).

Si cette technique s'est démocratisée, quel est l'impact financier sur le système national de santé ?

2.5. Coûts de la prise en charge de la sténose aortique pour le système de santé français

Pour avoir une vue globale des coûts associés à chacune des méthodes de prise en charge des sténoses aortiques opérables, une analyse de la base de données du PMSI (programme de médicalisation des systèmes d'information) est nécessaire (67).

La plateforme publique ScanSanté permet d'accéder à ces données et d'analyser l'activité hospitalière (68).

Pour mieux comprendre les mécanismes de tarification des actes médicaux en France, il convient de définir les mécanismes de base régissant le système national de santé :

- Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM) : Elle sert à décrire, dans le PMSI, les actes médico-techniques réalisés par les médecins (actes chirurgicaux, interventionnels, de radiologie...). Elle est utilisée depuis le 1^{er} janvier 2004 et sert à la fois à décrire l'activité réalisée et à la facturation de l'activité des praticiens de ville.
- Groupe Homogène de Malades (GHM) : Il regroupe les prises en charge de même nature médicale et économique et constitue la catégorie élémentaire de classification en services de médecine, de chirurgie et d'obstétrique (MCO). Chaque séjour aboutit dans un GHM selon un algorithme fondé sur les informations médico-administratives contenues dans le résumé de sortie standardisé (RSS) de chaque patient (69).

Concrètement, les GHM se présentent comme une classification de l'ensemble des cas qui peuvent être pris en charge à l'hôpital. Il y a 800 racines déclinées en 4 niveaux de sévérité pour un total de 2300 classes (70).

- Tarification à l'activité (T2A) : Introduite avec le Plan Hôpital 2007, la T2A est une méthode de financement des établissements de santé mise en place à partir de 2004 dans le cadre du plan « Hôpital 2007 ». Elle repose sur la mesure et l'évaluation de l'activité effective des établissements qui détermine les ressources allouées. La T2A constitue désormais le mode quasi unique de financement pour les activités de médecine, de chirurgie, d'obstétrique et d'odontologie (MCOO) des établissements de santé aussi bien publics que privés. Les ressources des établissements de santé sont

désormais calculées à partir d'une mesure de l'activité produite conduisant à une estimation des recettes. Ainsi, le prix de chaque activité en MCOO est fixé chaque année par le ministre chargé de la santé via le mécanisme des GHS/GHM (71).

- Groupe Homogène de séjour (GHS). Dans le cadre de la T2A, le GHS correspond au tarif du GHM. La très grande majorité des GHM ne correspondent qu'à un seul GHS, c'est-à-dire un seul tarif, mais dans certains cas, un GHM peut avoir deux ou plusieurs tarifs (72).

La figure 20 ci-dessous résume les modalités de financement de cette tarification à l'activité :

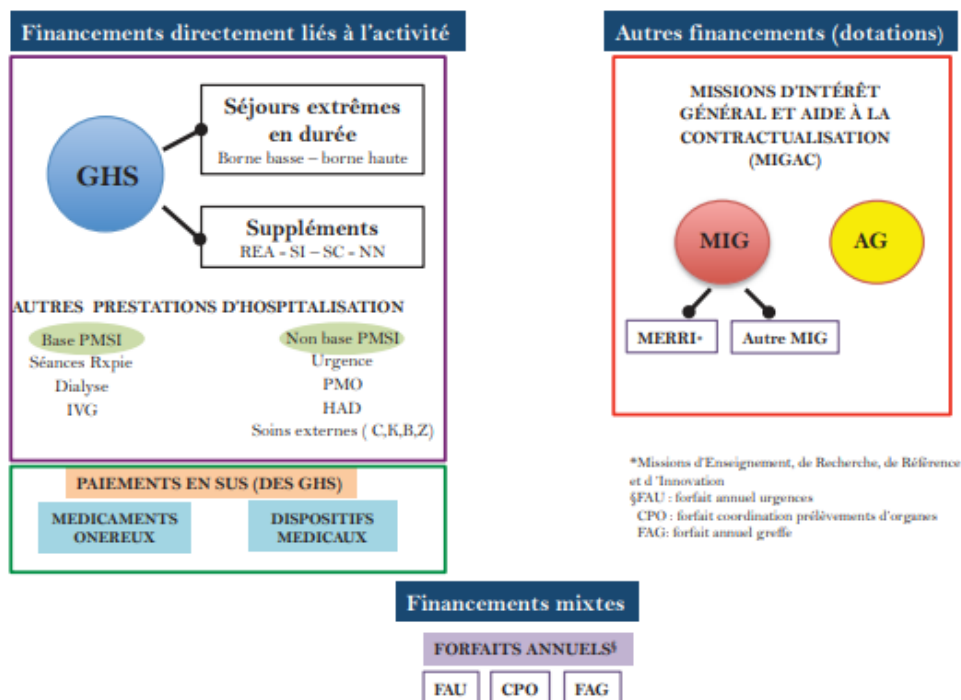


Figure 20 : Modalités de financement de la T2A (31)

Comme décrit sur la figure 20 ci-dessus, l'ensemble des dispositifs médicaux est financé via la liste en sus. Les valves cardiaques chirurgicales sont donc exclusivement financées en intra-GHS. Il s'agit alors de calculer les coûts des séjours hospitaliers de la même manière que pour les TAVI, en fonction des nombreux actes CCAM associés.

3. L'évaluation médico-économique de pose de TAVI en bas risque chirurgical

Cette partie s'appuie sur un travail mené pour acquérir des données françaises sur l'impact budgétaire et sur le coût-utilité de la prise en charge des TAVI en bas risque chirurgical.

Les avis positifs récents de la CEESP (juillet 2021 et août 2021) concernant la prise en charge des TAVI dans l'indication en bas risque chirurgical permettent d'avoir des données publiées. Ces données publiées sont fournies par le laboratoire commercialisant les prothèses et serviront de base de comparaison méthodologique avec des données présentées dans ce travail (73).

Une mise à jour de la revue de la littérature et une rétrospective du nombre effectif d'actes durant l'année 2021 ont également été réalisées permettant là aussi une comparaison « en vie réelle » des projections développées dans cette analyse initiale.

3.1. Objectif

Le travail effectué par le groupe YCAR dans le cadre du diplôme Universitaire de pharmaco économie a eu pour objectif de réaliser une étude médico-économique de la pose de TAVI et du suivi des patients en bas risque chirurgical en comparant cette technique à la chirurgie cardiaque qui est toujours la technique de référence dans les interventions de remplacement de valve aortique en risque chirurgical intermédiaire et bas.

Il est à rappeler qu'il n'existait aucune donnée médico-économique française sur le bas risque chirurgical avant juillet 2021.

3.2. Méthodologie

Afin d'avoir une base de données robuste et adaptée avec des données pouvant être exploitées dans l'indication du bas risque chirurgical, une recherche systématisée de la littérature a été effectuée. Se basant sur la guideline en vigueur de la HAS nommée guide fabricant LPPR mis à jour le 15 avril 2022, les résultats de cette revue de littérature ont été colligés selon les recommandations de la méthode « Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses » (PRISMA) (74), (75).

Cette revue de la littérature a permis de se pencher de façon systématisée sur les évaluations économiques du TAVI dans l'indication du bas risque chirurgical publiée dans la littérature indexée via pubmed, et non indexée telle que les recommandations ou analyses publiées par des autorités de santé.

Les documents extraits sont de différentes natures, tels que :

- Des revues systématiques et méta-analyses ;
- Des études cliniques contrôlées randomisées ;
- Des publications médico-économiques ;
- Des recommandations médicales et économiques.

3.2.1. Littérature indexée

La stratégie de recherche est détaillée dans le tableau 6 ci-dessous. Il présente la synthèse de la méthode et des restrictions apportées à cette recherche documentaire systématisée.

Tableau 6 : Synthèse de la méthodologie et des restrictions apportées à la recherche documentaire systématisée

Base de données utilisée	MEDLINE (via l'interface PubMed)
Dates de consultation	Décembre 2020 - Janvier 2021 Mars 2022 - Avril 2022
Dispositifs médicaux	Gamme Sapien (Edwards Lifesciences), gamme Corevalve (Medtronic)
Période de recherche	01/2015 au 03/2022
Langues	Anglais, Français
Critère(s) de non-inclusion	Absence de résumé, abstract uniquement, langue de publication autre que l'anglais et le français
Critère(s) d'exclusion	Article d'intérêt moindre

La stratégie de recherche sur l'interface PubMed a été construite en combinant des termes issus d'un thesaurus et qui étaient les suivants :

- Termes du titre ou du résumé (mots libres) ;
- Termes descripteurs de types d'études standardisés dans le guide HAS en vigueur.

Les termes de recherche utilisés au cours des différentes étapes sont présentés dans le tableau décrit en annexe 3.

Dans cette recherche, plusieurs thématiques sont construites. Le but est d'associer plusieurs étapes entre elles selon le schéma suivant (Tableau 7):

Tableau 7 : Méthodologie de recherche de la littérature indexée et résultats

Étapes	Résultats
1 & 2	0
1 & 3	6
1 & 4	0

Comme décrit dans le tableau ci-dessus, en croisant les étapes de la littérature indexées, 6 publications d'intérêt ont été trouvées.

Les références ont été sélectionnées sur la base de leurs titres et/ou leurs résumés.



3.2.2. Autres données

En plus de la recherche systématisée, des recherches manuelles ont permis d'accéder à d'autres données de littérature. Le tableau en annexe 4 détaille les différentes bases de données consultées.

3.2.3. Résultats de la recherche indexée

Comme décrit dans le tableau 8, la recherche indexée a permis de dégager 6 publications d'intérêts.

Tableau 8 : Publications d'intérêt retenues suite à la recherche indexée

#	Publication	Année
1	Søndergaard et al. Two-Year Outcomes in Patients With Severe Aortic Valve Stenosis Randomized to Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement: The All-Comers Nordic Aortic Valve Intervention Randomized Clinical Trial. <i>Circ Cardiovasc Interv.</i> 2016 Jun;9(6):e003665 (76)	2016
2	Pibarot P et al. <i>Echocardiographic Results of Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Low-Risk Patients: The PARTNER 3 Trial.</i> <i>Circulation.</i> 2020 May 12;141(19):1527-1537 (77)	2020
3	Thyregod HGH et al. <i>Five-Year Clinical and Echocardiographic Outcomes from the Nordic Aortic Valve Intervention (NOTION) Randomized Clinical Trial in Lower Surgical Risk Patients.</i> <i>Circulation.</i> 2019;139:2714–2723 (78)	2019
4	Makkar RR et al. <i>Subclinical Leaflet Thrombosis in Transcatheter and Surgical Bioprosthetic Valves: PARTNER 3 Cardiac Computed Tomography Substudy.</i> <i>J Am Coll Cardiol.</i> 2020 Jun 23;75(24):3003-3015 (79)	2020
5	Attizzani GF et al. <i>Impact of Repositioning on Outcomes Following Transcatheter Aortic Valve Replacement With a Self-Expandable Valve.</i> <i>JACC Cardiovasc Interv.</i> 2020 Aug 10;13(15):1816-1824 (80)	2020
6	Hermiller JB Jr et al. <i>Predicting Early and Late Mortality After Transcatheter Aortic Valve Replacement.</i> <i>J Am Coll Cardiol.</i> 2016 Jul 26;68(4):343-52 (81)	2016

Par ailleurs, une publication d'intérêt a été trouvée par une recherche manuelle en dehors de la recherche systématisée :

- Jeffrey J. Popma et al (2019): Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2019 May 2;380(18):1706-1715 (82).



Après lecture, seules deux publications répondaient à la problématique du TAVI en bas risque chirurgical et ont été retenues.

La figure 21 représente le flow-chart selon la méthode PRISMA, et permet d'expliciter les résultats de cette recherche systématisée de la littérature. Il y a ainsi 3 étapes que sont l'identification, la sélection et l'inclusion.

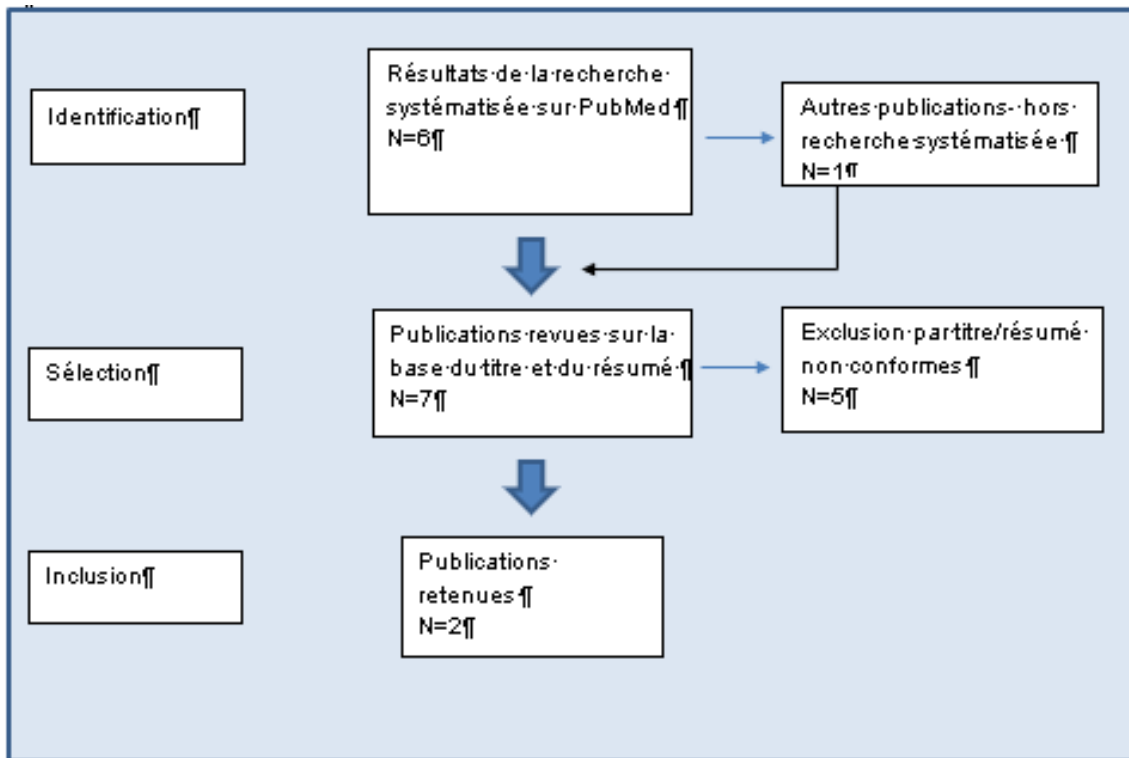


Figure 21 : Étapes de sélection des publications d'intérêts selon la méthode PRISMA (66)

Comme détaillé sur la figure 21, deux publications ont été retenues lors de la phase d'inclusion :

- Étude PARTNER 3 (79) ;
- Étude EVOLUT LOW RISK (LR) (82).

3.2.4. Publications retenues

Les principales données publiées, randomisées contrôlées, proviennent des études PARTNER 3 et EVOLUT LR réalisées respectivement avec les valves SAPIEN 3 et COREVALVE.

➤ **Makkar RR et al.** Subclinical Leaflet Thrombosis in Transcatheter and Surgical Bioprosthetic Valves: **PARTNER 3** Cardiac Computed Tomography Substudy. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Jun 23;75(24):3003-3015 (79).

Cette étude, plus couramment appelée PARTNER 3, est une étude de non-infériorité, randomisée (n=1 000), prospective, contrôlée, et publiée dans the New England Journal of Medicine (NEJM) en 2019. Elle a pour objectif d'évaluer la sécurité et l'efficacité de la valve Sapien 3 (Edwards) *versus* la chirurgie chez des patients atteints de sténose aortique sévère symptomatique à faible risque opératoire (STS < 4 %). Le critère de jugement principal est un critère composite associant les décès toutes causes, les accidents vasculaires cérébraux (AVC) et les ré-hospitalisations à 12 mois de suivi.

PARTNER 3 a non seulement démontré la non-infériorité du TAVI, mais également sa supériorité à 12 mois sur le critère composite (décès toutes causes, accidents vasculaires cérébraux (AVC) et ré-hospitalisations à 12 mois de suivi) : TAVI = 8.5 % vs SAVR = 15.1 % (p=0.001).

Par ailleurs, les résultats mettent en évidence un taux significativement plus important de fuites paravalvulaires dans le groupe TAVI (30,4 % vs 5,7 %) à 12 mois.

➤ **Jeffrey J. Popma et al (2019):** Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2019 May 2;380(18):1706-1715 (82).

Cette étude également nommée EVOLUT Low Risk ou EVOLUT LR est une étude de non-infériorité, randomisée (n=1 468), prospective, contrôlée et publiée dans le NEJM en 2019. Elle a pour objectif d'évaluer la sécurité et l'efficacité de la valve CoreValve (Medtronic) *versus* la chirurgie chez des patients atteints de sténose aortique sévère symptomatique à faible risque opératoire (STS < 4 %). Le critère de jugement principal est un critère composite associant les décès toute cause, les AVC et les ré-hospitalisations à 24 mois de suivi. L'âge moyen des patients dans cette étude est de 74 ans avec une proportion de 34,9 % de femmes. Cette étude a démontré la non-infériorité du TAVI avec une probabilité postérieure supérieure à 0,999 (limite inférieure établie à 0,974) et n'a en revanche pas pu démontrer sa supériorité avec une valeur de probabilité postérieure à l'opération à 0,779 (limite inférieure pour que le test soit considéré comme étant un « succès » établie à 0,984) ainsi qu'une incidence à 24 mois pour la mort ou l'AVC invalidant : TAVI = 5.3 % vs SAVR = 6.7 %.

3.3. Choix de l'analyse médico-économique

Comme décrit dans la partie I.2 « L'évaluation médico-économique », un produit de santé ou un dispositif médical est analysé par différents critères. Dans le cadre de la prise en charge de sténoses aortiques, la chirurgie et la pose de TAVI sont des opérations dites « rapides » dont le temps total d'hospitalisation (opération et suivi post opératoire) est compris entre 4 à 10 jours. En plus de l'analyse médico-économique, et du fait du coût important de l'opération, une analyse d'impact budgétaire a également été effectuée.



3.3.1. Analyse d'impact budgétaire

3.3.1.1 Objectifs de l'analyse d'impact budgétaire

L'AIB a pour objectif d'estimer l'impact financier annuel de l'introduction du TAVI chez les patients présentant un bas risque chirurgical.

3.3.1.2 Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire

Pour construire une analyse médico-économique, des choix doivent être effectués afin de pouvoir créer un modèle correspondant à la spécificité des deux stratégies.

Les choix structurants ont été déterminés en prenant en compte les spécificités liées à la pose de TAVI et de la chirurgie cardiaque, en termes épidémiologique mais également clinique. L'opération étant courte avec une différence limitée entre les deux techniques dans le temps.

Les choix ont donc été les suivants :

- **L'horizon temporel retenu a été de 5 ans (2021-2025) ;**
- **La perspective abordée est la perspective payeur** conformément au guide AIB de la HAS (83) ;
- **Concernant l'actualisation des coûts**, aucune actualisation n'est appliquée dans les modèles d'impact budgétaire (recommandation HAS - CEESP) (1). Cependant, les chiffres tiennent compte des parts de marché, avec comme hypothèse une croissance annuelle de +10 % pour le TAVI (entrée des patients bas risque à partir de 2022) et une baisse en miroir de -10 % pour le SAVR ;
- **Deux stratégies ont été retenues : la première** avec TAVI en bas risque *versus* scénario sans TAVI au bas risque rajoute 17 781 patients par an ; **la deuxième** sans TAVI dans l'indication bas risque chirurgical ;
- **Concernant l'analyse de sensibilité**, le choix a été fait de prendre en compte le prix de l'intervention, c'est donc une **analyse de sensibilité déterministe qui a été retenue** ;
- **La population cible** est basée sur l'extension d'indication des TAVI au bas risque qui rajoute 17 781 patients par an, soit un total de 32 034 patients toutes indications confondues ;
- **Les coûts** utilisés sont ceux des GHS des secteurs public et privé, aux tarifs 2021 en vigueur, ces derniers ayant été réévalués à la hausse de manière significative suite au contexte Covid (+8 % en moyenne pour l'ensemble des GHS dans le public et +6 % dans le privé)(66, 85). De plus, dans le secteur privé, les coûts associent les honoraires des actes CCAM d'implantation TAVI/SAVR.

A ces coûts d'hospitalisation sont ensuite ajoutés les volumes et prix limite de vente des TAVI, celles-ci étant prises en charge en sus des prestations, inscrits sur la LPPR. Nous ne considérons que les volumes d'implantation des gammes Corevalve et Sapien 3, car elles concernent 95 % du volume d'implantation de TAVI en France.



Les valves chirurgicales sont, elles, incluses dans leur GHS ;

- **Hypothèse** : maintien des tarifs LPPR actuels pour les TAVI sur les 5 prochaines années, avec alignement des indications pour les deux gammes de TAVI durant les 5 prochaines années ;
- **Répartition des valves sur le marché**. L'hypothèse, sur les 5 ans, a été de s'approcher de la répartition observée sur 2019, à savoir 60 % du marché pour la valve Sapien 3 et 40 % pour la valve CoreValve ;
- **Source de données** : données du PMSI accessibles sur [https://www.scansante.fr/\(68\)](https://www.scansante.fr/(68)).

3.3.2. Analyse coût-utilité

3.3.2.1 Objectif de l'analyse coût-utilité

L'analyse coût-utilité vise à répondre à la question suivante : le rapport entre le bénéfice clinique associé au TAVI et le coût engendré par cette technique est-il acceptable ?

3.3.2.2 Choix structurants

Comme pour l'analyse d'impact budgétaire, cette analyse s'est basée sur différents choix structurants, qui sont les suivants :

- **Perspective payeur** : Assurance maladie obligatoire ;
- **Horizon temporel** : Période de 12 mois au total (événements cliniques captés par les études publiées). 5 cycles au total : 1^{er} cycle de 30 jours (1 mois post-implantation), suivi par un cycle de 2 mois (c'est-à-dire à 3 mois post-implantation) et 3 cycles de 3 mois (à 6, 9 et 12 mois après implantation) ;
- **Population d'analyse** : 2 000 patients au total (1 000 dans chaque bras), cohorte fermée ;
- **Interventions à comparer** : TAVI versus SAVR ;
- **Critère de résultats** : QALY ;
- **Mesure de résultats** : RDCR ;
- **Coûts** : directs (médicaux) (perspective du public en GHS niveau 2, LPPR) ;
- **Modèle choisi** : arbre décisionnel ;
- **Analyses de sensibilité** : déterministe.

3.3.2.3 Méthodologie calcul Utilité/Désutilité

Les études EVOLUT LR et PARTNER 3 n'ayant pas collecté de données de qualité de vie, les utilités proviennent donc de la seule étude de coût efficacité publiée existante qui a utilisé l'étude randomisée NOTION (TAVI en bas risque) avec implantation de CoreValve. L'étude NOTION (78) n'a cependant pas été utilisée pour les données d'efficacité, car c'est une étude de plus petite taille (280 patients seulement). Le tableau 9 détaille les utilités retenues dans chaque bras (TAVI/SAVR) :

Tableau 9: Utilité à un mois et à un an TAVI/SAVR de l'étude NOTION (78)

Niveau de risque	TAVI		SAVR		Source
Utilités Bas risque	1 mois sans complication	12 mois sans complication	1 mois sans complication	12 mois sans complication	Geisler et al 2019 (Cost-effectiveness NOTION) (78)
	0,7	0,71	0,66	0.75	

Du fait que l'opération soit moins invasive, les patients opérés par TAVI bénéficient d'une sortie plus rapide par rapport à la chirurgie. Il y a également un impact sur l'utilité à un mois après l'opération quand elle est comparée à l'utilité des patients ayant été opérés par SAVR.

Cependant, à 1 an, la qualité de vie des patients est similaire dans les deux groupes de traitement. Cette donnée est importante car la différence en termes d'utilité entre les deux opérations est principalement observable à 1 mois après l'opération, ce qui est un facteur pour choisir le modèle médico-économique à utiliser. Ainsi, ici, un arbre décisionnel est un modèle pertinent sur le court terme.

Étant une opération de court terme, le postulat a été fait que pour l'ensemble des états de santé, l'utilité à un an rejoignait l'utilité de l'état de santé "succès" qui est égal à 0,71 pour les patients étant dans le bras TAVI contre 0,75 pour les patients étant dans le bras SAVR.

L'évolution des utilités à 3, 6 et 9 mois suit un modèle linéaire construit à partir des données disponibles des utilités à 30 jours et avec une utilité à un an commune à l'ensemble des états de santé (0,7 pour les TAVI et 0,66 pour les SAVR). Les patients transitant d'un état de santé vers l'état « mort » sont pris en compte dans la répartition des patients détaillée en section 3.3.3. Pour ce stade, comme expliqué, le calcul de l'utilité n'a pas été réalisé.

Comme illustré par la figure 23, le choix d'un modèle linéaire permet d'estimer des utilités intermédiaires à 3, 6 et 9 mois et d'avoir une granularité plus fine sur un an pour chaque état de santé.

Pour le bras SAVR, l'évolution des utilités a été calculée de la même manière en prenant en compte les utilités disponibles à 30 jours dans l'étude de coût-efficacité basée sur l'étude NOTION (73). L'utilité de référence à un an est de 0,75 et correspond à l'utilité du succès de l'opération.

Comme pour le bras TAVI, l'hypothèse retenue est que l'ensemble des états de santé retrouve une utilité égale à l'état de santé « en pleine santé » à un an, exception faite des AVC sévères dont l'utilité reste stable dans le temps.

Pour les événements indésirables (complications) et cela pour chaque cycle, une diminution ponctuelle de l'utilité (désutilité), représentant une diminution transitoire de la qualité de vie pour cette complication associée, a été obtenue. Ces désutilités ont été estimées à partir de différentes études disponibles dans la littérature. Pour les résultats suivants : hémorragie majeure, complications vasculaires, lésion rénale aiguë, fibrillation atriale (FA) et AVC non invalidant, les désutilités ont été estimées à partir d'une étude de cohorte observationnelle prospective de patients traités par TAVI et SAVR (85). Les désutilités après pose de pacemaker et après accident ischémique transitoire ont été estimées à partir d'une étude

prospective de la qualité de vie après TAVI, en utilisant les données du registre allemand GARY portant sur 3875 patients ayant bénéficié d'un remplacement de valve par TAVI (86). La désutilité pour la ré-hospitalisation a été estimée à partir d'un modèle français de rentabilité des patients atteints de FA car c'était la seule valeur de désutilité trouvée dans la littérature pour une ré-hospitalisation d'origine cardiaque, en utilisant la mesure EQ-5D (87).

Les désutilités après infarctus du myocarde ont été estimées à partir d'un modèle issu de la littérature (88).

Les utilités long terme ont été estimées à partir des données de la littérature et cela pour les insuffisances rénales aiguës et les AVC majeurs avec complication sévère (89), (90).

Les désutilités transitoires et utilités des états chroniques sont résumées dans le tableau 10 ci-dessous :

Tableau 10 : Désutilités transitoires et utilités long terme utilisées dans le modèle

Événements secondaires	Désutilités	Source
AVC majeur invalidant	NA	Tengs et Lin, 2003 (90)
AVC mineur non invalidant	-0,161	Kaier et al, 2016 (85)
Accident ischémique transitoire	-0,153	Lange 2016 (86)
Hémorragie majeure	-0,447	Kaier et al, 2016 (85)
Complication vasculaire majeure	-0,00695	Kaier et al, 2016 (85)
FA	-0,0877	Kaier et al, 2016 (85)
Implantation de pacemaker	-0,003	Lange, 2016 (86)
Fuite paravalvulaire	-0,1276	Lanitis et al, 2014 (87)
Ré-hospitalisation	-0,1276	Lanitis et al, 2014 (87)
Infarctus du myocarde	-0,1	Abdin et al, 2015(88)

Événements secondaires	Utilités long terme	Source
Dialyse	0,44	Lee et al, 2005 (89)
AVC majeur invalidant	0,39	Tengs et Lin, 2003 (90)

3.3.3. Le modèle choisi

L'opération chirurgicale SAVR et la pose de TAVI sont des actes de court terme. La pathologie est cependant une affection longue durée (ALD) nécessitant un suivi cardiologique au minimum annuel (91,92). Les données sont d'ailleurs actuellement collectées par les Observatoires du médicament, des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique. (OMEDIT) dans le registre France TAVI pour avoir plus de données sur la durabilité des valves (93,94).

L'étude NOTION n'a pas été retenue dans la sélection finale de cette étude car elle portait sur le haut risque chirurgical et non le bas risque chirurgical (78). Cependant, elle compare les mêmes opérations (TAVI versus SAVR) et est un bon indicateur sur le post opératoire. Or, il est apparu que les différences en termes d'utilité entre l'opération chirurgicale et la pose de TAVI se réduisaient au fil du temps pour être à 12 mois pratiquement au même niveau (78).

Les patients traités par TAVI bénéficient d'une sortie plus rapide mais à 1 an la qualité de vie des patients est similaire dans les 2 groupes. Par ailleurs, les données cliniques à très long terme dans cette indication, ne sont pas connues.

Ainsi, le choix a été fait d'opter pour un modèle « simple » d'arbre décisionnel applicable sur un horizon temporel court, sur la base de données cliniques robustes connues et publiées.

Deux bras constituent cet arbre : bras SAVR et bras TAVI, avec respectivement 12 états post-opératoires qui sont détaillés dans les études PARTNER 3 et EVOLUT LR (79), (82).

Le 1^{er} cycle est donc de 30 jours, suivi par des cycles de 3 mois (et ce jusqu'à 1 an, excepté le cycle n°2 qui est réduit à 2 mois). Cette hypothèse de travail a été retenue en considérant les données disponibles dans les études issues de la revue de littérature.

Il est important de souligner le peu d'études médico-économiques évaluant l'extension des TAVI à la population bas risque. La recherche systématique de la littérature n'a permis d'identifier qu'une seule étude publiée mentionnant des utilités pour cette population ; il s'agit de l'étude coût-efficacité NOTION (78). Une autre étude de coût-utilité sur la population bas risque a été identifiée mais n'utilise malheureusement aucune donnée d'utilité sur une population à bas risque. Les auteurs Tam et *al.* ont en effet utilisé des données d'utilités sur une population à risque intermédiaire (95).

Ainsi, les utilités choisies pour les calculs de l'arbre décisionnel correspondent aux utilités de l'étude NOTION à 30 jours et à un an comme décrit dans le paragraphe précédent.

Les données d'efficacité proviennent quant à elles d'EVOLUT LR et de PARTNER 3.

Un modèle linéaire a été créé pour déterminer les utilités intermédiaires à 3 mois, 6 mois et 9 mois.

L'horizon temporel étant d'un an, le choix a été fait de ne pas considérer de taux d'actualisation.

La figure 22 ci-dessous présente l'arbre de décision utilisé dans le modèle TAVI versus SAVR.



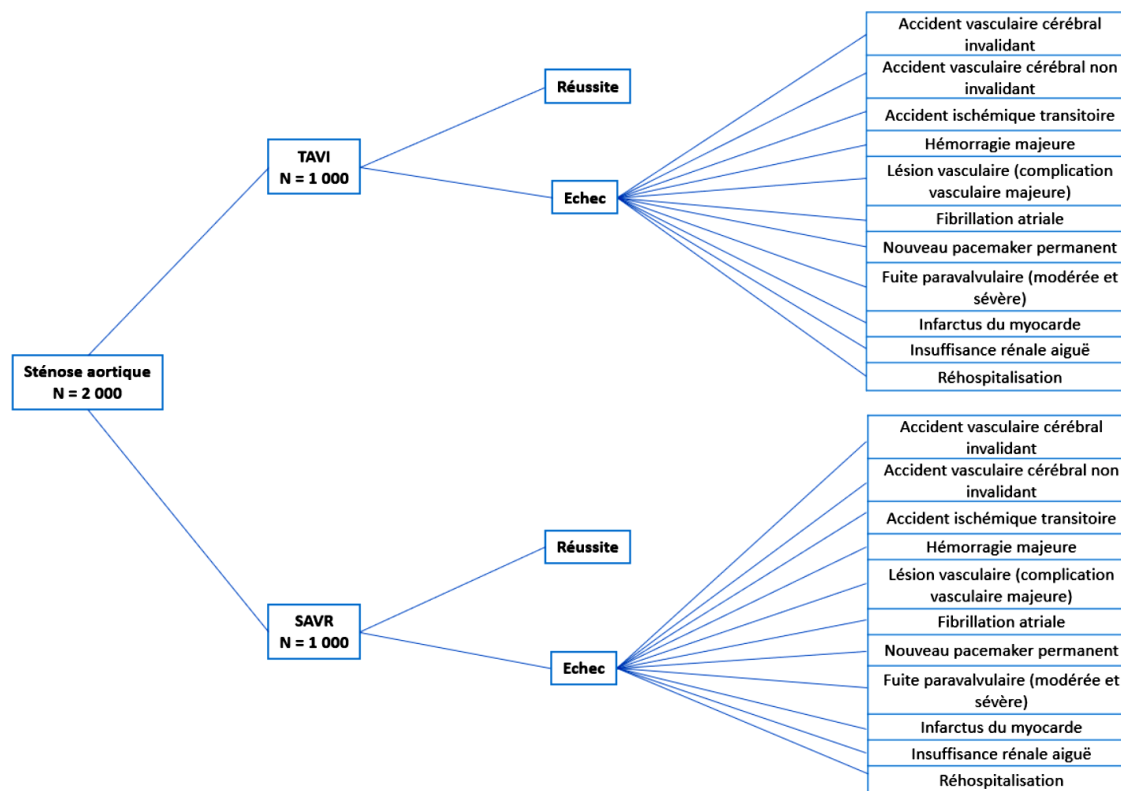


Figure 22 : Arbre de décision TAVI versus SAVR

L'arbre est construit selon le modèle suivant :

- Un nombre n de 2000 patients considérés comme ayant une sténose aortique nécessitant une opération.
- Le choix est fait que 50 % d'entre eux soient opérés par chirurgie standard et que 50 % d'entre eux soient opérés par technique percutanée.
- Ce choix arbitraire de 2000 patients permet une répartition de 1000 patients par bras (SAVR/TAVI)

Les données épidémiologiques concernant le nombre de patients présents dans chaque état de santé ont été tirées de l'étude EVOLUT LR.(82) Ce choix a été motivé par la présence du plus grand nombre de données disponibles dans cette étude comparées aux autres études issues de la littérature.

3.3.4. Données

Les coûts directs médicaux ont été obtenus à l'aide de la base de données scan santé (68). Les tarifs GHS utilisés sont ceux de 2021.

Les coûts indirects (avant / après chirurgie) n'ont pas été évalués dans cette étude. Ce choix a été décidé après discussion avec un expert de pose de TAVI affirmant une différence non significative en termes de coûts pour les bilans pré-opératoires et les bilans post-opératoires entre les chirurgies (SAVR) et les poses de TAVI.

Après la pose de valve par TAVI ou SAVR, les patients peuvent se retrouver dans les états de santé énoncés ci-dessous :

- 1. Le remplacement valvulaire s'est déroulé avec succès et le patient est vivant sans aucune complication (réussite) ;

- 2. Le patient décède,
- 3. Le remplacement valvulaire est affecté par certaines complications et le patient se retrouve potentiellement dans les états suivants :
 - o AVC majeur invalidant ;
 - o AVC mineur non invalidant ;
 - o Accident ischémique transitoire ;
 - o Hémorragie majeure ;
 - o Complication vasculaire majeure ;
 - o FA ;
 - o Implantation de pacemaker ;
 - o Fuite paravalvulaire ;
 - o Infarctus du myocarde ;
 - o Ré-hospitalisation ;
 - o Insuffisance rénale aiguë (2 ou 3).

Les données d'efficacité correspondant à ces états ont été captées plus précisément dans le cadre de l'étude EVOLUT LR à 30 et 365 jours. Ces états de santé vont avoir des conséquences en termes de morbi-mortalité du patient. Ils sont dits transitionnels car ils sont évolutifs et peuvent conduire au décès du patient ou au contraire à son rétablissement. Ils sont décrits à 30 jours et à 365 jours dans les études EVOLUT LR et PARTNER 3 et résumés dans le tableau 11 ci-dessous :



Tableau 11 : Utilités à 30 jours et 360 jours entre la pose de TAVI versus SAVR des études EVOLUT LR et PARTNER 3 (79,82)

DONNEES EFFICACITE ETUDES TAVI LOW RISK : PARTNER 3 & EVOLUT LOW RISK						
	PARTNER 3		Treatment Effect (95% CI)	EVOLUT LR		Difference TAVI-SAVR (95% BCI)
	TAVI%	SAVR%		TAVI%	SAVR%	
End Point 30 Days						
Death	0.4	1.1	0.37(0.07,1.88)	0.5	1.3	0.8(-1.9 to -0.5)
Stroke	0.6	2.4	0.25(0.07,0.88)	3.4	3.4	0.0(-1.9 to 1.9)
Disabling stroke	0.0	0.4	0.00(NA)	0.5	1.7	1.2(-2.4 to -0.2)
TIA	0.0	0.7	0.00(NA)	0.6	0.8	0.2(-1.2 to 0.7)
Major bleeding	3.6	24.5	0.12(0.07,0.21)	2.4	7.5	5.1(-7.5 to 2.9)
Vascular injury (Major vascular complication)	2.2	1.5	1.44(0.56,3.73)	3.8	3.2	0.6(-1.4 to 2.5)
Atrial fibrillation	5.0	39.5	0.10(0.06,0.16)	7.7	35.4	27.7(-31.8 to 23.6)
New permanent pace maker	6.6	4.1	1.65(0.92,2.95)	17.4	6.1	11.3(8 to 14.7)
>= paravalvular leak (moderate,severe)	0.8	0.0	NA	3.4	0.4	NA
Rehospitalization	3.4	6.5	0.53(0.29,0.97)	2.5	3.3	NA
Myocardial infarction	1.0	1.3	0.76(0.23,2.50)	0.9	1.3	0.4(-1.5 to 0.7)
Acute kidney injury (2 or 3)	0.4	1.8	NA	0.9	2.8	1.8(-3.4 to -0.5)
End Point 12 Months						
Death	1.0	2.5	0.41(0.14,1.17)	2.4	3.0	0.6(-2.6 to -1.3)
Stroke	1.2	3.1	0.38(0.15,1.00)	4.1	4.3	0.2(-2.4 to 1.9)
Disabling stroke	0.2	0.9	0.22(0.03,2.00)	0.8	2.4	1.6(-3.1 to -0.3)
TIA	1.0	1.1	0.89(0.26,3.06)	1.7	1.8	0.2(-1.6 to 1.3)
Major bleeding	7.7	25.9	0.25(0.17,0.37)	3.2	8.9	5.7(-8.4 to -3.1)
Vascular injury (Major vascular complication)	2.8	1.5	1.83(0.74,4.55)	3.8	3.5	0.3(-1.7 to 2.3)
Atrial fibrillation	7.0	40.9	0.13(0.09,0.20)	9.8	38.3	28.5(-32.8 to 24.1)
New permanent pace maker	7.5	5.5	1.38(0.82,2.32)	19.4	6.7	12.6(9.2 to 16.2)
>= paravalvular leak (moderate,severe)	0.6	0.5		3.6	0.6	
Rehospitalization	7.3	11.0	0.65(0.42,1.00)	4.8	7.5	
Myocardial infarction	1.2	2.2	0.54(0.20,1.49)	1.7	1.6	0.1(-1.3 to 1.5)
Acute kidney injury (2 or 3)	NA	NA	NA	0.9	2.8	1.8(-3.4 to -0.5)

Un premier constat qui ressort de ce tableau est que les résultats PARTNER 3 (79) et EVOLUT LR (82) sont différents autant au sein du bras TAVI pour les deux études que pour le bras SAVR entre les deux études.

Cependant une tendance globale se dégage. Ainsi, pour les fibrillations atriales (FA), il est facilement observable que le pourcentage est bien supérieur avec un taux de 39,5 % dans le bras SAVR contre 5 % dans le bras TAVI pour la PARTNER 3 et 35,4 % dans le bras SAVR contre 7,7 % dans l'étude EVOLUT LR. L'opération SAVR entraîne donc un taux de FA bien supérieur au regard de la pose de valves par la technique TAVI.

Il apparait aussi qu'en fonction du type de TAVI posé (auto-expansible ou à ballonnet), les risques associés en post-opératoires ne sont pas les mêmes. Par exemple, le taux de pose de pacemaker varie de plus d'un facteur deux entre les études EVOLUT LR (17,4 %) et PARTNER 3 (6,6 %) au sein du bras TAVI.

Ces différents états de santé entraînent des coûts supplémentaires dans la prise en charge. Pour pouvoir les estimer, la méthode retenue a été d'associer le coût initial un mois après l'opération, un coût GHS en fonction de la sévérité de l'état de santé et le coût public (estimé sur la dotation globale financière).

Les coûts GHS publics sont les suivants :



Tableau 12 : Actes GHM/GHS pour les opérations TAVI/SAVR et coût LPPR des deux TAVI

Procédure	Libellé	GHS Public
TAVI	05K212	7943,36 €
SAVR	05C022/05C032	16 906,93 €

COUT COREVALVE	LPPR	15 419,21 €
COUT SAPIEN	LPPR	14 248,63 €

Ces coûts seront utilisés pour estimer les différents états de santé.

Il est également à savoir que les états de santé transitionnels décrits ci-dessus sont d'apparition précoce après l'opération et sont pris en charge dans les 12 mois suivant l'opération. Dans le modèle développé, ces coûts additionnels seront estimés en fonction de leur probabilité et sur les échelles de temps suivantes :

- 3 mois après l'opération ;
- 6 mois après l'opération ;
- 9 mois après l'opération ;
- 12 mois après l'opération.

Le coût initial à un mois permet de différencier les complications se déroulant pendant l'opération qui vont être directement prises en charge mais vont tout de même avoir une répercussion sur le coût total de l'opération (impact de la durée totale du séjour hospitalier, cotation d'un acte CCAM additionnel) à des complications post-opératoires pouvant intervenir à distance de l'opération.

Pour résumer, les coûts des différents états de santé transitionnels ont été modélisés par la somme des facteurs suivants :

Coût de l'état de santé

$$= \text{coût initial lors de l'opération} \left(\frac{GHM}{GHS} + \text{acte(s)CCAM} \right) \\ + \text{Coût additionnel à 3,6,9 et 12 mois} \\ + \text{Coûts publics (Dotation Globale Financière)}$$

Le tableau 13 ci-dessous détaille les coûts associés à chacun des états de santé.



Tableau 13 : Coûts associés aux différents états de santé d'une pose de TAVI/SAVR

État de santé	Coût initial à 1 mois (lors de l'implantation)	Coût additionnel lorsque les événements indésirables nécessitent une prise en charge spécifique à 3, 6, 9 et 12 mois	GHM/GHS NIV 2	COÛTS PUBLICS (DGF)
Réussite	8 617,63 €	0 €	NA	NA
Mort	8 617,63 €	0 €	NA	NA
AVC invalidant	19 826,21 €	L'acte CCAM EAJF341 : Évacuation de thrombus d'artère intracrânienne par voie artérielle transcutanée Renvoie en majorité vers le GHS niveau 3 : 01K033 Autres actes thérapeutiques par voie vasculaire du système nerveux, niveau 3 Dont le tarif 2021 dans le public est : 11 208,58 €	NA	NA
AVC non invalidant	8 617,63 €	Hypothèse de séjour GHS de niveau 1 pour « non disabling stroke ». Hypothèse de GHS niveau 1 : 01K031 Autres actes thérapeutiques par voie vasculaire du système nerveux, niveau 1 Dont le tarif 2021 dans le public est : 4 483,58 €	01M30 2	4486,24 €
Accident ischémique transitoire	8 617,63 €	L'accident ischémique transitoire (AIT) est une forme légère d'AVC, donc GHS niveau 1 : 01K031 Autres actes thérapeutiques par voie vasculaire du système nerveux, niveau 1 Dont le tarif 2021 dans le public est : 4 483,58 €	01M16 T	799,67 €
Hémorragie majeure	10 050,31 €	Si major bleeding plus de 30 jours après implantation, il s'agit d'une nouvelle opération chirurgicale d'urgence, donc réhospitalisation en SAVR, c'est un nouveau GHS d'implantation SAVR, plus rapide cette fois, soit un GHS niveau 1 à 14 448,29 € Réhospitalisation en TAVI, c'est un nouveau GHS d'implantation TAVI, plus rapide cette fois-ci, soit un GHS niveau 1 à 7 646,25 €	01M16 T	799,67 €
Lésion vasculaire (complication vasculaire majeure)	10 050,31 €	Nous pouvons considérer dans les deux cas un nouveau séjour spécifique à la complication vasculaire, soit 05M171 Autres affections de l'appareil circulatoire, niveau 1 : 1 784,67 €	05M09 2	3302,7 €
FA	10 050,31 €	Pas de nécessité de séjour GHS, si pas invalidant, traité à domicile avec médicaments anti-arythmiques 0 €	04M10 2	3506,65 €
Implantation de pacemaker permanent	13 447,07 €	Séjour GHS 05C151 niveau 1 (pose d'un stimulateur cardiaque permanent sans infarctus aigu du myocarde, ni insuffisance cardiaque congestive, ni état de choc, niveau 1) à 2447,9 € + coût LPPR du pacemaker simple chambre à 2381,54€ = 4829,44 €	05M08 2	2260,72 €



Fuite paravalvulaire (modérée et sévère)	10 050,31 €	Si intervient plus de 30 jours après implantation, nécessite une ré-hospitalisation pour meilleur ajustement/sizing de la valve. Donc : - Réhospitalisation en SAVR, c'est un nouveau GHS d'implantation SAVR, plus rapide cette fois, soit un GHS niveau 1 à 14 448,29 € - Réhospitalisation en TAVI, c'est un nouveau GHS d'implantation TAVI, plus rapide cette fois-ci, soit un GHS niveau 1 à 7 646,25 €	05C15 2	3872,75 €
Réhospitalisation	25 560,98 €	Réhospitalisation en SAVR, c'est un nouveau GHS 2 d'implantation SAVR Réhospitalisation en TAVI, c'est un nouveau GHS 2 d'implantation SAVR cette fois-ci Donc dans les deux cas : 16 943,35 €	NA	NA
Infarctus du myocarde	10 050,31 €	GHS 05M041 - Infarctus aigu du myocarde, niveau 1 1 860,68 €	05k22 2	5102,87 €
Insuffisance rénale aiguë	10 050,31 €	Pas de nécessité de séjour GHS, traité à domicile avec médicaments 0 €	05K21 2	7943,36 €

Les GHS associés à chacun des états de santé ont été déterminés en fonction de la durée de séjour, du coût additionnel engendré et du moment de survenue (directement après l'opération ou à distance).

Ces GHS ont été discutés avec différents experts, mais il a été constaté la difficulté pour les experts interrogés (les DIM) de qualifier un évènement clinique donné et d'y associer un GHS déterminé. Le coût du GHS de niveau 2 retenu correspond au coût en secteur public. Ce choix a été fait car il correspond à la majorité (> 50%) des cotations de pose de TAVI aujourd'hui.

Pour la pose de TAVI, un GHS de niveau 2 peut questionner sur la durée du séjour au vu de l'acte qui paraît relativement plus court. Il a été constaté que les centres gardent en observation au minimum 5 jours les patients après une pose de TAVI. Ceci peut s'expliquer par la potentielle survenue de troubles du rythme après l'opération. Ceci est d'autant plus vrai pour les valves auto extensibles (CoreValve, Etude EVOLUT LR) qui continuent de s'étendre après l'opération et qui exercent une pression sur le nœud auriculo-ventriculaire pouvant causer un trouble du rythme et donc induire l'implantation d'un pacemaker.

Les QALYs ont été calculés en utilisant les utilités précédentes correspondant à chaque cycle et en les multipliant par la durée passée dans chaque état de santé correspondant.

Afin de limiter les biais en se basant sur une seule étude, une analyse de sensibilité en prenant en compte des données d'efficacité différentes tirées des études PARTNER 3 et NOTION complète cette analyse

3.4. Résultats

3.4.1. Analyse d'impact budgétaire

Les deux scénarios « avec TAVI » et « sans TAVI » ont été étudiés.

3.4.1.1 Scénario avec TAVI

Comme décrit dans la partie méthode, le scénario « avec TAVI » correspond à la prise en charge des patients à bas risque chirurgical pour les deux gammes (Sapien et Corevalve) de TAVI, en considérant l'année 0 comme étant l'année 2021.

3.4.1.1.1. Coût total des TAVI

Les coûts du payeur qui est dans cette étude l'Assurance maladie ont été calculés en deux temps. En effet, le coût d'un TAVI se décompose entre le prix du dispositif ainsi que le coût du séjour hospitalier.

Ici, le calcul a été le suivant :

- Coût sur la liste en sus (tarif de remboursement LPP) * le nombre de TAVI posés ;
- Coût des séjours hospitaliers basé sur les séjours GHS facturés par les établissements publics/privés et les honoraires liés aux actes CCAM dans le privé.

Il est important de savoir que les tarifs de remboursement des diverses valves disponibles sur le marché français sont différents. Il faut donc prendre en compte la part de marché de chaque valve. Le tableau 14 détaille l'évolution du marché sur la période 2012-2019.

Tableau 14 : Évolution du nombre annuel de TAVIs et de SAVR de 2012 à 2021 (selon les données « open CCAM » et les données du PMSI) (96,97)

Code CCAM	Libellé	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Valves percutanées (TAVI)											
DBLF001	Pose d'une bioprothèse de la valve aortique par voie artérielle transcutanée	2493	3372	4725	6619	8578	10 331	12 245	13 376	13 460	16 419
DBLA004	Pose d'une bioprothèse de la valve aortique, par abord de l'apex du cœur par thoracotomie sans CEC	518	442	439	478	488	411	313	252	184	173
TOTAL Valves percutanées		3 011	3 814	5 164	7 097	9 066	10 742	12 558	13 628	13 644	16 592
Évolution comparée à l'année n-1 (en %)		0	27 %	35 %	37 %	28 %	18 %	17 %	9 %	0 %	18%
Valves chirurgicales (SAVR)											
DBKA003	Remplacement de la valve aortique par bioprothèse sans armature, par thoracotomie avec CEC	263	231	173	136	125	112	100	66	108	104
DBKA006	Remplacement de la valve aortique par prothèse mécanique ou bioprothèse avec armature, par thoracotomie avec CEC	9055	8693	8341	7678	7049	6793	5737	4891	3578	3499
DBKA011	Remplacement de la valve aortique par prothèse en position non anatomique, par thoracotomie avec CEC	1173	1398	1535	1806	1918	2253	2559	2903	2907	2876
DBKA009	Remplacement de la valve aortique et de la valve atrioventriculaire gauche par prothèse mécanique ou par bioprothèse avec armature, par thoracotomie avec CEC	619	746	685	698	684	673	569	580	458	439
DBMA001	Reconstruction de la voie aortique par élargissement antérodroit de l'anneau avec remplacement de la valve, par thoracotomie avec CEC	48	95	72	81	76	81	75	92	96	95
DBMA006	Reconstruction de l'anneau aortique avec remplacement de la valve par bioprothèse sans armature, par thoracotomie avec CEC	226	177	153	125	173	130	164	157	155	151
DBMA009	Reconstruction de l'anneau aortique avec remplacement de la valve par prothèse mécanique ou bioprothèse avec armature, par thoracotomie avec CEC	3009	3272	3290	3287	3062	3071	3145	3145	2860	2830
TOTAL valves chirurgicales		14 393	14 612	14 249	13 811	13 087	13 113	12 349	11 834	10162	9994
Évolution comparée à l'année n-1 (en %)		0	1,5%	-2,5%	- 3%	- 5%	0%	-6%	-8%	-15%	-2%



Ces chiffres ont été obtenus en se basant sur les actes CCAM. Ainsi pour les valves percutanées, les actes CCAM suivants permettent de définir que ce sont des TAVI qui sont posés :

- DBLF001 : « pose d'une bioprothèse de la valve aortique, par voie artérielle transcutanée » (autrement dit la voie transfémorale) (98) ;
- DBLA004 : « Pose d'une bioprothèse de la valve aortique, par abord de l'apex du coeur par thoracotomie sans CEC » (autrement dit la voie transapicale) (99).

Il est à noter que pour la pose en voie percutanée, il existe une voie dite transapicale mais la pose de valves percutanées par cette technique demeure marginale par rapport à la pose par voie transfémorale (cette technique représentait moins de 2 % des poses de TAVI en 2019).

Un premier résultat à analyser est l'augmentation croissante de la pose de TAVI depuis 2014. Il n'y a que l'année 2020 qui fait figure d'exception avec une stagnation du nombre de poses comparée à l'année 2019 mais qui s'explique par la pandémie de COVID-19 qui a fortement impacté l'activité chirurgicale.

Un autre résultat intéressant est la diminution constante du nombre de chirurgie SAVR depuis 2014 qui corrobore les résultats détaillés dans la figure 19 avec une phase de plateau du nombre total d'opérations pour les sténoses aortiques serrées.

Si le nombre total de poses de TAVI augmente ces dernières années, il existe plusieurs références de valves et leur nombre respectif de pose est très variable comme décrit dans le tableau 15 ci-dessous :



Tableau 15 : Évolution du nombre de TAVIs posés par nom de marque (codes LPPR) d'après les bases de données PMSI et open-LPP(100)

	LPPR	Nom de marque	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
<i>Public</i>	3299070	bioprothèse valvulaire, transcutanée, aortique, edwards, sapien 3 + commander	518	2 924	3 138	3 922	4 349	4 553	4935	6386
<i>Privé</i>	3299070	bioprothèse valvulaire, transcutanée, aortique, edwards, sapien 3 + commander	236	1 142	1 520	1 793	2 329	2 461	2956	3590
<i>Public</i>	3239865	bioprothèse valvulaire, transcutanée, aortique, edwards, sapien 3 + certitude	74	410	448	411	395	425	399	423
<i>Privé</i>	3239865	bioprothèse valvulaire, transcutanée, aortique, edwards, sapien 3 + certitude	43	194	210	234	291	223	140	120
total gamme sapien			871	4 670	5 316	6 360	7 364	7 662	8 430	10 519
<i>Public</i>	3267005	bioprothèse valvulaire, transcutanée, aortique, medtronic, corevalve evolut r.	0	25	2 274	2 940	2 108	1 833	1570	2054
<i>Privé</i>	3267005	bioprothèse valvulaire, transcutanée, aortique, medtronic, corevalve evolut r.	0	1 à 10	895	1 271	1 037	937	774	709
<i>Public</i>	3279860	bioprothèse valvulaire, transcutanée, medtronic, corevalve evolut pro.	0	0	0	0	1 317	1 744	1480	1803
<i>Privé</i>	3279860	bioprothèse valvulaire, transcutanée, medtronic, corevalve evolut pro.	0	0	0	0	589	816	687	689
total gamme corevalve			0	25	3 169	4 211	5 051	5 330	4 511	5 435
<i>Public</i>	3290501	bioprothèse valvulaire, transcutanée, aortique, boston, acurate neo.	0	0	0	0	0	362	378	384
<i>Privé</i>	3290501	bioprothèse valvulaire, transcutanée, aortique, boston, acurate neo.	0	0	0	0	0	400	276	254
Total TAVIs			871	4 695	8 485	10 571	12 415	13 754	13 595	16 592



Comme évoqué précédemment, deux gammes se distinguent :

- La gamme auto-extensible Corevalve qui représente sur les dernières années environ 40% des poses ;
- La gamme à ballonnet Sapien qui représente sur les dernières années environ 60% des poses.

Cette répartition sera utilisée pour estimer le marché des TAVI sur la période 2021-2025.

Un point important à détailler est le coût des dispositifs qui diffère selon la liste des produits et des prestations (LPP) (Tableau 16) (101) :

Tableau 16 : Répartition des valves percutanées sur le marché français jusqu'en 2025

LPPR	Nom du dispositif	Tarif TTC	Part de marché estimée jusqu'en 2025
3299070	Sapien 3 + Commander (Edwards)	14 248,63 €	60 %
3239865	Sapien 3 + Certitude (Edwards)	14 248,63 €	
3267005	CoreValve Evolut R (Medtronic)	15 419,21 €	40 %
3279860	CoreValve Evolut Pro (Medtronic)	15 419,21 €	

Cette répartition du marché entraîne un coût moyen de TAVI de 14 716 € ($14\,248,63 \times 0,6 + 15\,419,21 \times 0,4$).

En prenant l'hypothèse d'une augmentation de 10 % par an de pose de TAVI, la corrélation avec les actes CCAM de poses de TAVI permet d'extrapoler les résultats comme décrit dans le tableau 17 ci-dessous :

Tableau 17 : Prévisions de poses de TAVI pour la période 2021-2025

Code CCAM	2021	2022	2023	2024	2025
Valves percutanées (TAVI)					
DBLF001	3372	4725	6619	8578	10 331
DBLA004	442	439	478	488	411
Total	14 253	15 678	17 246	18 971	20 868



Ainsi sur la base de remboursement actuel et des parts de marché, le calcul du coût prévisionnel des valves pour estimer le besoin en financement de ce dispositif sur la liste en sus selon les hypothèses envisagées de croissance des TAVI dans l'indication bas risque (+10 % par an) donne les résultats détaillés dans le tableau 18 ci-dessous.

Tableau 18 : Estimation des coûts des valves percutanées dans le scénario "avec TAVI"

	2020	2021	2023	2024	2025
Prévisions de poses	14 253	15 678	17 246	18 971	20868
Coûts des valves sur LPP	209 759 434,09 €	230 735 377,49 €	253 808 915,24 €	279 189 806,77 €	307 108 787,45 €

Selon le modèle établi, le coût total des TAVI en 2025 serait égal à 307 108 787,45 € pour un total de 20 868 poses de TAVI, dont 6615 patients à bas risque.

3.4.1.1.2. Coût des séjours hospitaliers pour pose de TAVI

En plus du coût du dispositif, il faut aussi considérer celui du séjour hospitalier.

Pour ce faire, le mix GHS a été analysé pour l'année 2019 à partir des deux actes CCAM DBLF001 et DBLA004, sur ScanSanté, dans le public et dans le privé permettant d'estimer une répartition des poses entre le secteur public et privé. Comme décrit dans la partie épidémiologie, l'acte de pose de TAVI étant considéré comme « rentable », un certain nombre de cliniques privées se sont spécialisées dans cette intervention.

Pour le calcul des coûts, les tarifs GHS considérés sont ceux de 2021, car ceux-ci sont les plus récents et ont bénéficié d'une revalorisation significative, ce qui sert de base pour une estimation plausible des futures enveloppes GHS à venir entre 2022 et 2025.

A noter que les honoraires des actes CCAM DBLF001 et DBLA004 sont égaux à **2 040,60 €** (99).

Dans un second temps, il faut calculer les coûts d'hospitalisation associés, à travers les GHS concernés, à la fois pour le secteur public (GHS uniquement) et pour le secteur privé (GHS + actes CCAM). Ceux-ci sont classés en 4 niveaux en fonction du déroulé de l'opération et de la situation post opératoire (102).



Tableau 19 : Actes DBLF001 dans le public

Nombre de séjours	Libellé GHS	Tarif GHS 2019 public	Tarif GHS 2021
5 091	05K212 niveau 2	7 943,36 €	8 617,63 €
1 690	05K211 niveau 1	7 047,98 €	7 646,25 €
1 112	05K213 niveau 3	9 263,94 €	10 050,31 €
282	05K214 niveau 4	10 241,48 €	11 110,84 €
Total de séjours	8549		

En additionnant le nombre de séjours au tarif GHS 2021 en fonction de leur niveau, le coût annuel estimé dans le public pour l'acte DBLF001 est de **71 103 718,43 €**.

Comme indiqué ci-dessus, les tarifs dans le privé ainsi que le nombre de séjours ne sont pas les mêmes. Le coût total pour le privé peut être décomposé comme indiqué dans le tableau 20 :

Tableau 20 : Actes DBLF001 dans le privé

Prorata privé	Libellé GHS	Tarif GHS 2019 privé	Tarif GHS 2021
2 798	05K212 niveau 2	5 020,02 €	5 346,61 €
1 119	05K211 niveau 1	4 677,68 €	4 981,99 €
573	05K213 niveau 3	5 478,83 €	5 835,26 €
119	05K214 niveau 4	6 047,80 €	6 441,25 €
Total de séjours	4827		

Pour un total de 4827 séjours (données 2021), le coût total pour l'acte DBLF001 dans le privé est de **34 494 750,52 €**.

Pour les actes DBLA004, la méthodologie de calcul est la même :

Tableau 21 : Actes DBLA004 dans le public et dans le privé

Prorata public	Libellé GHS	Tarif GHS 2019 public	Tarif GHS 2021
86	05C082 niveau 2	6 447,57 €	6 993,89 €
40	05C083 niveau 3	10 706,97 €	11 614,21 €
21	05C084 niveau 4	16 094,29 €	17 458,01 €
16	05C081 niveau 1	4 298,80 €	4 663,05 €
Prorata privé	Libellé GHS	Tarif GHS 2019 privé	Tarif GHS 2021
42	05C082 niveau 2	2 495,65 €	2 658,01 €
28	05C083 niveau 3	3 835,14 €	4 084,64 €
Total de séjours	169 (public) 83 (privé)		

Il n'y a pas de séjour de niveau 1 ni de niveau 4 côté au cours de l'année 2019 dans le privé.

Le total des coûts pour le public est de 1 507 269,95 € et de 395 376,14 € pour le privé.

Ainsi, le coût total des séjours hospitaliers de 2019 liés au TAVI (avec les tarifs de 2021), est de **107 501 115,04 €** pour un total de **13 628 séjours soit 7 888,25 € par séjour**.

Le tableau 22 présente les prévisions des coûts des séjours hospitaliers (public et privé) sur les 5 prochaines années.

Tableau 22 : Estimation du nombre de procédures et des coûts de séjours hospitaliers associées pour la période 2021-2025

	2021	2022	2023	2024	2025
Estimation de procédures	14 253	15 678	17 246	18 971	20 868
Total séjours	115 389 368,27€	126 632 491,00 €	138 999 925,99 €	152 604 104,49 €	167 568 700,84 €

Cette vision est certes globale et non détaillée par niveau ou par type d'établissement (public ou privé) mais permet de donner un indicateur quant au coût global de séjours.

Le coût total à l'horizon 2025 pour les séjours hospitaliers liés à la pose de TAVI serait donc de 167 568 700,84 € pour un total de 20 868 poses.

3.4.1.1.3. Coût total du scénario avec TAVI

L'estimation des poses et coûts associés avec TAVI est présentée dans le tableau 23.

Tableau 23 : Nombre de poses et coûts associés scénario avec TAVI

	2021	2022	2023	2024	2025
Nombre de procédures	14 253	15 678	17 246	18 971	20 868
Total LPPR	209 759 434,09 €	230 735 377,49 €	253 808 915,24 €	279 189 806,77 €	307 108 787,45 €
Total séjours	115 389 368,27€	126 632 491,00 €	138 999 925,99 €	152 604 104,49 €	167 568 700,84 €
Coût Total	325 148 802,36 €	357 367 868,49 €	392 808 841,24 €	431 793 911,26 €	474 677 488,28 €

Le coût total des séjours associés au TAVI avec l'extension d'indication bas risque, dans la cinquième année, serait égal à **474 677 488,28 €**, pour un total de **20 868** poses de TAVI, dont **6615** patients à bas risque.

Un autre élément important est la détermination du coût moyen unitaire de la pose de TAVI qui se calcule par le coût moyen du dispositif additionné au coût moyen hospitalier :

$$\text{Coût moyen TAVI} + \text{coût moyen séjour hospitalier} = 7888,25 \text{ €}$$

Le surcoût estimé est donc le suivant :

$$\text{Coût total 2025} - \text{Coût total 2019} : 475 \text{ M€} - 303 \text{ M€} = 172 \text{ M€}$$

Le surcoût est donc d'environ 170 millions d'euros pour le scénario avec TAVI.

3.4.1.1.4. Coût total de la chirurgie SAVR

Pour la chirurgie SAVR, le calcul des coûts de séjours hospitaliers est également déterminé par les actes CCAM s'y référant.

Les valves cardiaques chirurgicales sont en effet exclusivement financées en intra-GHS. Il s'agit donc de calculer les coûts des séjours hospitaliers de la même manière que pour les TAVIs, en fonction des nombreux actes CCAM associés ; avec l'hypothèse d'une baisse de 10% des séjours hospitaliers en miroir de la croissance des TAVIs.



Le mix GHS a été analysé pour l'année 2019 à partir de chaque acte, sur ScanSanté, dans le public et dans le privé. Pour le calcul des coûts, les tarifs GHS considérés sont ceux de 2021, car ceux-ci sont les plus récents et ont bénéficié d'une revalorisation significative, ce qui sert de base pour une estimation plausible des enveloppes GHS à venir entre 2022 et 2025. Les honoraires des actes dans le privé sont également pris en compte.

Le tableau 24 ci-dessous présente l'évolution des différents actes CCAM de poses de valves chirurgicales conventionnelles



Tableau 24 : Évolution du nombre d'actes CCAM sur la période 2012-2021(56)

Code CCA M	Honoraires 2019 - privé	Libellé	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
DBKA 003	789,83 €	Remplacement de la valve aortique par bioprothèse sans armature, par thoracotomie avec CEC	263	231	173	136	125	112	100	66	77	51
DBKA 006	522,50 €	Remplacement de la valve aortique par prothèse mécanique ou bioprothèse avec armature, par thoracotomie avec CEC	9 055	8 693	8 341	7 678	7 049	6 793	5 737	4 891	3598	3309
DBKA 011	627,06 €	Remplacement de la valve aortique par prothèse en position non anatomique, par thoracotomie avec CEC	1 173	1 398	1 535	1 806	1 918	2 253	2 559	2 903	2811	2552
DBKA 009	1 556,26 €	Remplacement de la valve aortique et de la valve atrioventriculaire gauche par prothèse mécanique ou par bioprothèse avec armature, par thoracotomie avec CEC	619	746	685	698	684	673	569	580	438	252
DBMA 001	1 312,36 €	Reconstruction de la voie aortique par élargissement antérodroit de l'anneau avec remplacement de la valve, par thoracotomie avec CEC	48	95	72	81	76	81	75	92	71	19
DBMA 006	964,24 €	Reconstruction de l'anneau aortique avec remplacement de la valve par bioprothèse sans armature, par thoracotomie avec CEC	226	177	153	125	173	130	164	157	107	114
DBMA 009	1 449,91 €	Reconstruction de l'anneau aortique avec remplacement de la valve par prothèse mécanique ou bioprothèse avec armature, par thoracotomie avec CEC	3 009	3 272	3 290	3 287	3 062	3 071	3 145	31 45	2687	2409
TOTAL			14 393	14 612	14 249	13 811	13 087	13 113	12 349	11 834	9 789	8706
Évolution			NA	2 %	-2 %	-3 %	-5 %	0 %	-6 %	-4 %	-17 %	-11%



Le nombre d'implantations de valves est en baisse constante ces dernières années. Pour le modèle sans TAVI, l'hypothèse est faite d'une baisse de 10 % par an du nombre d'implantation par chirurgie SAVR, ce qui permet d'obtenir les résultats du tableau 25 :

Tableau 25 : Préviation du nombre de valves SAVR implantées à 5 ans

Codes CCAM	Révision du nombre de valves implantées à 5 ans : -10 % par an pour chaque code CCAM				
	2021	2022	2023	2024	2025
DBKA003	59	53	48	43	39
DBKA006	4402	3962	3566	3209	2888
DBKA011	2613	2351	2116	1905	1714
DBKA009	522	470	423	381	342
DBMA001	83	75	67	60	54
DBMA006	141	127	114	103	93
DBMA009	2831	2547	2293	2063	1857
Total	10651	9586	8627	7764	6988
Evolution	-10 %	-10 %	-10 %	-10 %	-10 %

Le choix est fait de ne pas se baser sur l'année 2020 où la pandémie de COVID a fortement impacté les actes chirurgicaux à l'hôpital avec forte déprogrammation de chirurgies électives, telles que la chirurgie cardiaque.

En calculant les coûts des séjours GHS (tarifs 2021) liés à chaque acte classant CCAM de pose de valve chirurgicale, le coût total de **11 834** séjours (année 2019 représentative) est de **214 558 781,87 €**.

Afin de déduire le coût des séjours évités (-10 % par an) sur les 5 années suivantes, l'hypothèse est faite que le coût moyen d'un séjour sur le total des 11 834 poses est connu.

Le calcul par la règle de trois permet d'estimer un coût moyen de séjour lié aux valves conventionnelles de **18 130,71 €**. Le tableau 26 ci-dessous permet ainsi d'estimer l'évolution du coût total de la chirurgie cardiaque.

Tableau 26 : Préviation du coût associés au nombre d'implantations SAVR scenario avec TAVI

	2021	2022	2023	2024	2025
Prévisions de procédures	10 651	9 586	8 627	7 764	6 988
Coût total	193 102 903,68 €	173 792 613,31 €	156 413 351,98 €	140 772 016,78 €	126 694 815,11 €

Le coût total lié au remplacement d'une valve chirurgicale à 5 ans, suite à l'impact des TAVI à bas risque, serait égal à **126 millions d'euros**, pour un total de **6 988** séjours au bloc opératoire de chirurgie cardiaque.

Ainsi, l'extension de l'indication des TAVI aux patients à bas risque chirurgical, impactant les implantations de valves chirurgicales d'une décroissance linéaire de -10 % par an, devrait faire baisser les dépenses de l'assurance maladie de 215 millions d'euros en 2019 à presque 130 millions d'euros en 2025 soit un bénéfice de **85 millions d'euros**.



3.4.1.2 Impact budgétaire du scénario sans TAVI

Le scénario « sans TAVI », correspond à l'absence de prise en charge des patients à bas risque chirurgical pour les deux gammes de TAVI. L'hypothèse est donc l'obtention d'un plateau d'implantation de TAVI et de SAVR sur le chiffre estimé de 2021, où le TAVI atteint 100% de sa population cible actuellement en vigueur. Le niveau d'implantation des SAVR resterait logiquement stable également, il n'y aurait pas d'effet « vases communicants ».

Dans le scénario « sans TAVI », le TAVI n'obtient pas le remboursement du bas risque, et est donc limité à sa population cible actuelle, à savoir 14 253 patients par an. Le coût total des TAVI reste donc stable à **325 148 802,36 €** par an.

En parallèle, le niveau d'implantation de SAVR se stabiliserait sur le chiffre de 2021, à savoir **10 651** patients par an, ce qui correspond à un coût total de **193 102 903,68 €** par an.

3.4.1.3 Impact budgétaire du scénario avec TAVI

L'impact budgétaire de l'extension d'indication des TAVI au bas risque correspond à la différence de coût total entre le scénario « avec TAVI » par rapport au scénario « sans TAVI ».

Il s'agit de mesurer la différence des coûts liés à l'impact du TAVI bas risque (+10 % TAVI par an et -10 % SAVR par an) avec les coûts liés à l'absence du TAVI bas risque.

Pour ce faire, Il faut prendre en considération les coûts totaux stables TAVI et SAVR de 2021 car ils correspondent au maximum de pénétration possible du TAVI, sans l'extension d'indication.

Scénario « sans TAVI » :

- Stabilisation à 14 253 TAVI par an calculé à 327 321 164,72 € de coût annuel pour l'Assurance Maladie ;
- Stabilisation à 10 651 SAVR par an calculé à 193 102 903,68 € de coût annuel pour l'Assurance Maladie.

Donc les coûts fixes du scénario « sans TAVI » correspondent à $(327\,321\,164,72\ \text{€} + 193\,102\,903,68\ \text{€}) = \mathbf{520\,424\,068,40\ \text{€}}$

Scénario « avec TAVI » :

- Au-delà de 14 253 patients par an avec le TAVI, les coûts inhérents au bas risque sont identifiables car correspondant au nombre de patients dépassant ce seuil.
- Perte de 10 % par an en volume de SAVR, donc décroissance linéaire des coûts.

L'impact budgétaire du modèle correspond donc à la soustraction du scénario sans TAVI au scénario avec TAVI.

Les résultats par année sont détaillés dans le tableau 27.

Tableau 27 : Volume et coûts associés sur 5 ans du scénario TAVI + 10% par an et SAVR - 10% par an

Année	2021	2022	2023	2024	2025
Volume avec TAVI à bas risque soit +10 % par an	14 253	15 678	17 246	18 971	20 868
Coût TAVI toutes indications	327 321 164,72 €	357 295 267,34 €	392 656 378,81 €	431 553 601,44 €	474 340 546,33 €
Coûts inhérents au bas risque seul	0,00 €	29 974 102,62 €	65 335 214,09 €	104 232 436,72 €	147 019 381,60 €
Volume SAVR avec TAVI à bas risque, soit -10 % par an	10 651	9 586	8 627	7 764	6 988
Coût SAVR avec TAVI bas risque, soit -10 % par an	193 102 903,68 €	173 792 613,31 €	156 413 351,98 €	140 772 016,78 €	126 694 815,11 €
Coûts (SAVR + TAVI avec bas risque) - (SAVR + TAVI sans bas risque)	0 (Aucun patient à bas risque implanté cette année-là)	10 663 812,25 €	28 645 662,39 €	51 901 549,82 €	80 611 293,03 €

L'impact budgétaire de l'extension d'indication des TAVI pour l'assurance maladie serait exponentielle à mesure que le volume d'implantation TAVI augmenterait, passant d'environ 10 millions d'euros en 2022 à plus de 80 millions d'euros en 2025.

L'introduction du TAVI génère un impact budgétaire estimé à **171 822 317,49 €** cumulés sur 5 ans.

3.4.1.4 Analyse de sensibilité de l'étude d'impact budgétaire

Le principal critère ayant un impact ici est le dispositif en lui-même. En effet, le tarif des séjours hospitaliers est fixé chaque année par l'assurance maladie et l'opération de chirurgie est elle aussi un acte dont le prix est fixé par les autorités.

Le paramètre restant est le prix du dispositif qui est fixé par le laboratoire après négociation avec le CEPS.

Ici, avec un volume de pose qui s'élargit fortement grâce à l'extension d'indication, il est à supposer que les autorités souhaiteront une baisse de prix des valves pour palier le surcoût de cette technologie.

En considérant une baisse de 10 000 € du coût moyen du dispositif, l'impact budgétaire s'en retrouve fortement affecté comme le décrit le tableau 28 :



Tableau 28 : Volume et coûts sur 5 ans se basant sur le scénario TAVI +10 % par an et SAVR -10 % par an

Année	2021	2022	2023	2024	2025
Volume avec TAVI à bas risque soit +10 % par an	14253	15678	17246	18971	20868
Coût TAVI toutes indications	257 919 368,27 €	283 342 889,84 €	311 308 763,57 €	342 071 224,67 €	375 909 931,88 €
Volume SAVR avec TAVI à bas risque, soit -10 % par an	10651	9586	8627	7764	6988
Coût SAVR avec TAVI bas risque, soit -10 % par an	193 102 903,68 €	173 792 613,31 €	156 413 351,98 €	140 772 016,78 €	126 694 815,11 €
Coûts (SAVR + TAVI avec bas risque) - (SAVR + TAVI sans bas risque)	0 (aucun patient à bas risque implanté cette année-là)	6 113 231,20 €	16 699 843,60 €	31 820 969,50 €	51 582 475,03 €

A 5 ans, il est observé un surcoût de 51 582 475,03€ dans le scénario TAVI en bas risque chirurgical si une baisse du prix du dispositif de 10 000 € est appliquée.

Cette baisse du prix moyen d'une valve entraine un changement conséquent puisque l'impact budgétaire passe de plus de 80 M d'euros comme décrit dans le tableau 27 à 51,5 M d'euros soit une différence de presque 30 millions d'euros.

Le prix de la valve a un impact budgétaire conséquent, comme présenté sur le diagramme en Tornado détaillé dans la figure 26.

Cette différence est encore plus marquée lorsque l'impact budgétaire est estimé sur 5 ans en cumulatif, ce qui donne un résultat de 106 216 519,33 € d'euros cumulés.

3.4.2. Analyse coût-utilité

La précédente analyse permettait de répondre à la question : Quel est le coût de la procédure (TAVI) pour le système de santé ?

Désormais, la question à se poser est la suivante : est-ce que le rapport entre le bénéfice clinique associé au TAVI et le coût engendré par cette technique est acceptable ?

Pour répondre à cette question, la méthode d'évaluation économique choisie est l'analyse coût-utilité, car la nature des conséquences attendues de l'intervention étudiée se calque sur la durée de vie ajustée sur la qualité de vie. Cela permettra de calculer les coûts ainsi que les effets cliniques.



3.4.2.1 Calcul des utilités bras TAVI

Les données utilisées permettent une première observation. L'utilité à 30 jours est meilleure pour les patients « en pleine santé » dans le bras TAVI comparé au même état de santé dans le bras SAVR (0,70 contre 0,66). Ceci peut s'expliquer par un acte moins invasif permettant au patient un rétablissement plus rapide. Il est important de rappeler que lors d'une opération par chirurgie (SAVR), il y a la mise en place d'une circulation extra-corporelle (CEC) ce qui n'est pas le cas pour le TAVI.

Il est cependant à noter que les désutilités associées aux événements indésirables entre les deux techniques (TAVI et SAVR) sont les mêmes, il n'y a donc qu'un seul paramètre qui change : l'utilité de base faisant suite au succès de l'opération.

Ayant considéré l'hypothèse que l'utilité des états transitionnels rejoignait le stade succès de l'opération à un an (0,7 année), l'évolution de l'utilité a été calculée de façon linéaire avec des jalons à 3, 6 et 9 mois.

Le choix d'un modèle linéaire permet d'estimer des utilités intermédiaires à 3, 6 et 9 mois et d'avoir une granularité plus fine sur un an pour chaque état de santé. En effet, les données d'efficacité ne sont connues qu'à 1 et 12 mois. Ainsi estimer des utilités intermédiaires permet de nous rapprocher de la réalité en simulant des événements tout au long de la période de suivi.

Seul l'AVC majeur invalidant ne connaît pas d'évolution car ayant un impact pour le patient sur le long terme sans évolution de l'utilité sur le court terme.

Cette évolution de l'utilité sur un an s'observe sur la figure suivante :

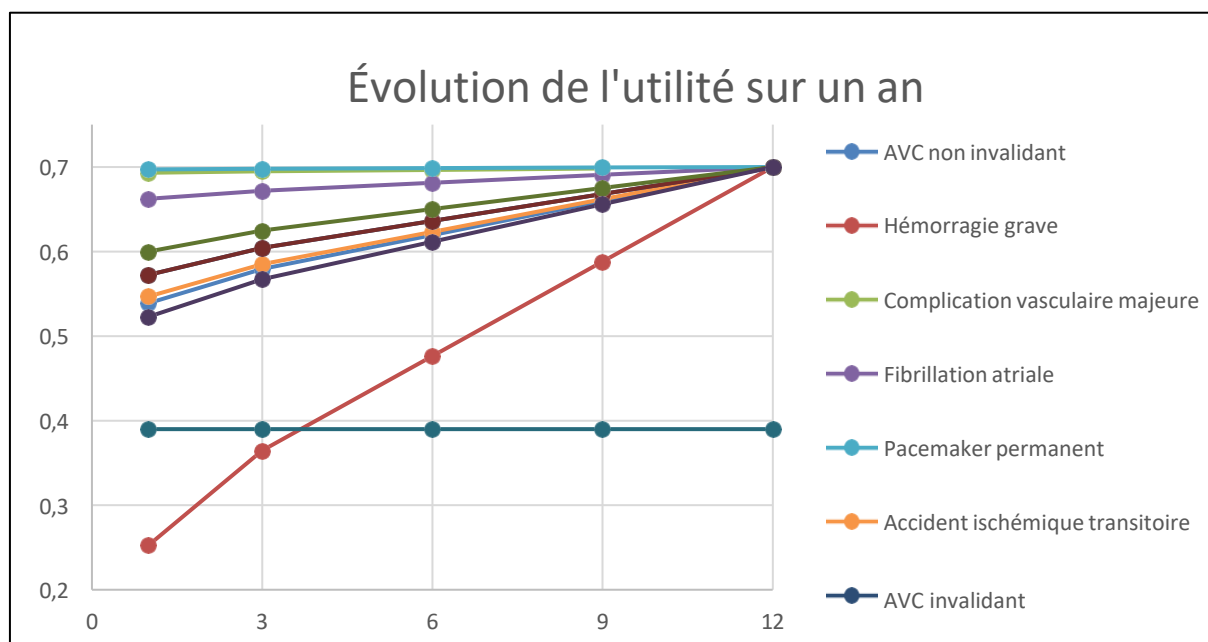


Figure 23 : Évolution de l'utilité des états de santé transitionnels sur un an dans le bras TAVI

3.4.2.2 Calcul des utilités bras SAVR

Pour le bras SAVR, le calcul des utilités est effectué de la même manière que pour le bras TAVI, permettant l'obtention des résultats décrits en annexe 7. Le résultat sous la forme de

graphique (Figure 24) est semblable à celui du bras TAVI à la différence que l'utilité finale retenue est de 0,66 dans ce bras contre 0,7 pour le bras TAVI.

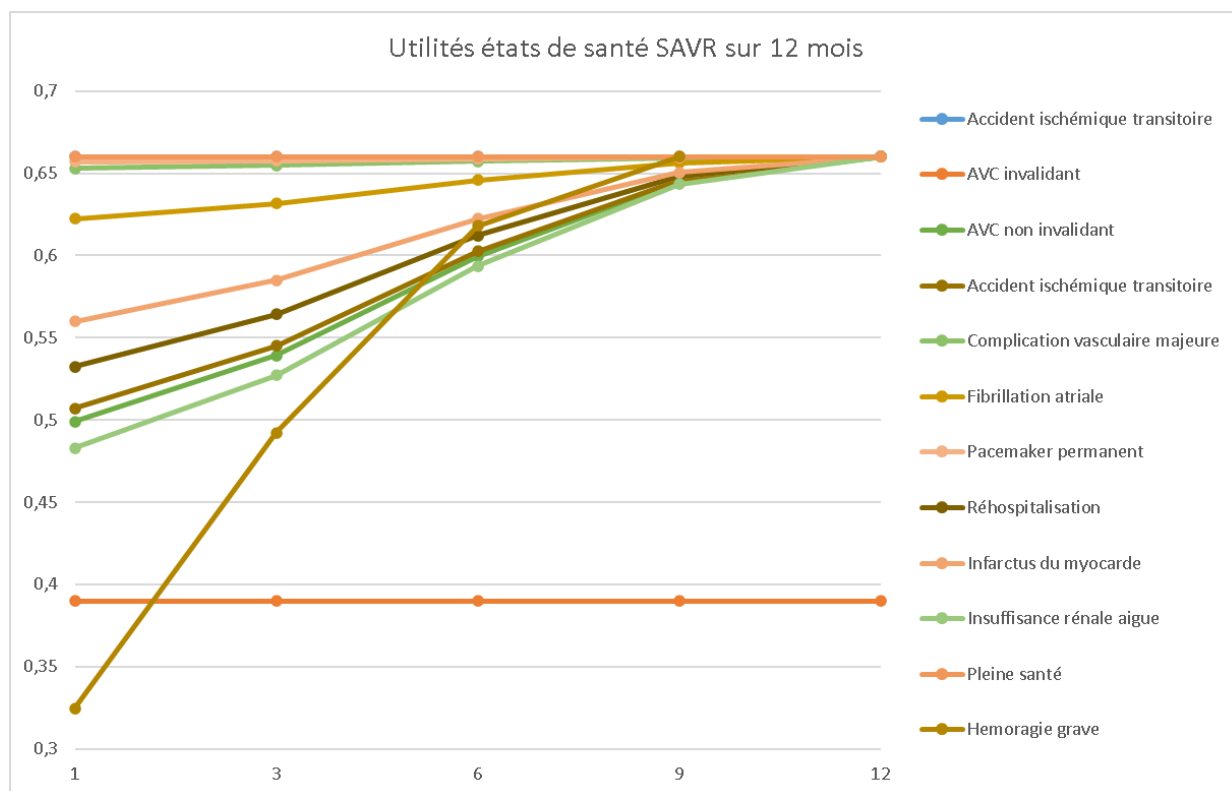


Figure 24 : Utilités des états de santé transitionnels dans le bras SAVR sur un an

3.4.2.3 Répartition des patients dans les deux bras TAVI et SAVR

Dans le bras TAVI, la répartition de la population selon le modèle linéaire fait apparaître une diminution du succès de l'opération de plus de 20 %. Ceci s'explique notamment par une hausse du nombre de complications sur un an. Ainsi des patients étant en succès de pose de TAVI peuvent avoir une complication post-opératoire intervenant après les 30 premiers jours de pose.

Il est à noter que les augmentations en termes d'effectifs par état de santé sont assez faibles sur un an avec par exemple 20 patients supplémentaires pour la pose de pacemaker sur un an pour un total de 194 patients à 12 mois contre 174 patients à un mois sur l'échantillon global de 1000 patients simulés dans le modèle.

Dans le modèle simulé, le grand nombre d'états de santé avec pour chacun une augmentation du nombre de patients sur un an permet d'expliquer la baisse conséquente de plus de 20 % du nombre de patients étant en « pleine santé ». Ainsi dans le bras TAVI, l'effectif de patients en pleine santé passe de 564 à un mois à 446 patients à 12 mois. Le tableau 29 ci-dessous décrit plus en détail la répartition des patients par état de santé à 1, 3, 6, 9 et 12 mois :

Tableau 29 : Répartition des patients à 3,6,9 et 12 mois dans le bras TAVI

	population à 1 mois	population à 3 mois	population à 9 mois	population à 12 mois
	1	3	9	12
En pleine santé	564	535	476	446
mort	5	10	19	24
AVC invalidant	5	6	7	8
AVC non invalidant	30	31	32	33
Accident ischémique transitoire	6	9	14	17
Hémorragie grave	24	26	30	32
complication vasculaire majeure	38	38	38	38
Fibrillation atriale	77	82	93	98
Pacemaker permanent	174	179	189	194
fuite paravalvulaire (modérée, sévère)	34	35	36	36
Rehospitalisation	25	31	42	48
Infarctus du myocarde	9	11	15	17
Insufisance rénale aigüe	9	9	9	9

Pour le bras SAVR (Tableau 30), le même constat peut être effectué. Il y a une baisse conséquente du nombre de patients en « pleine santé » à un an.

La baisse est encore plus marquée avec une diminution de 37 % sur un an au profit des autres états de santé.

Il est aussi à considérer que le nombre de patients ayant été à succès de l'opération à 30 jours est significativement moindre avec seulement 32 % de réussite de l'opération pour la chirurgie SAVR contre 56,4 % pour le TAVI. Le tableau 30 ci-dessous détaille la répartition des patients du bras SAVR.



Tableau 30 : Répartition des patients à 3,6,9 et 12 mois dans le bras SAVR

	Répartition des patients à 1 mois	Répartition des patients à 3 mois	Répartition des patients à 6 mois	Répartition des patients à 9 mois	Répartition des patients à 12 mois
En pleine santé	323	293	264	234	204
mort	13	17	22	26	30
AVC invalidant	17	19	21	22	24
AVC non invalidant	17	18	20	21	22
Accident ischémique transitoire	8	11	13	16	18
Hémorragie grave	75	79	82	86	89
complication vasculaire majeure	32	33	34	34	35
Fibrillation atriale	354	361	369	376	383
Pacemaker permanent	61	63	64	66	67
fuite paravalvulaire (modérée, sévère)	34	35	35	36	36
Rehospitalisation	25	31	37	42	48
Infarctus du myocarde	13	14	15	15	16
Insuffisance rénale aigüe	28	28	28	28	28

3.4.2.4 Coûts associés

Les coûts associés aux différents états de santé pour les TAVI ont été calculés en fonction des GHS et des actes consécutifs à chaque état de santé. Une distinction a été faite pour les coûts à 30 jours considérés comme faisant partie de l'opération initiale dans la cotation des GHS par rapport aux autres jalons de temps. En effet, pour les patients ayant une complication pendant ou à la suite de l'opération, une cotation sur la base du GHS de niveau 2 initiale a été retenue avec éventuellement une cotation vers un GHS plus important (de niveau 3 ou 4) en fonction de la gravité de la complication.

Pour le bras SAVR, le calcul est le même. La figure 25 illustre les coûts associés aux différents états de santé sur un an dans le bras SAVR. Ceux-ci varient car dépendent des complications et du suivi nécessaire sur un an. Ainsi la réussite de l'opération va avoir un coût lissé dans le temps car n'entraînant pas de complications donc de surcoût pour le système de santé :



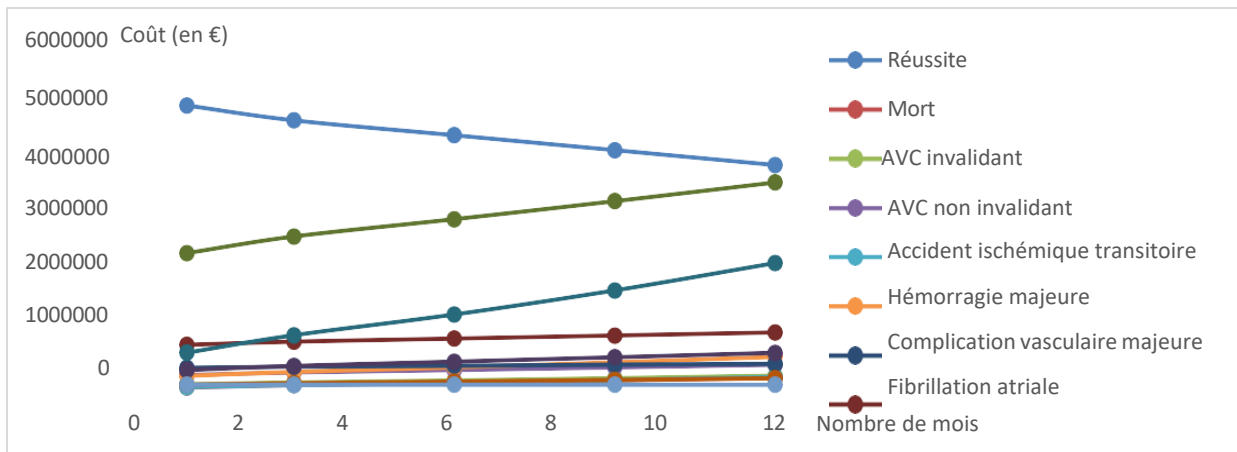


Figure 25 : Évolution des coûts associés sur un an des patients du bras SAVR en fonction de leurs états de santé respectifs

En prenant en compte les coûts associés à chaque état de santé sur un an, les coûts totaux pour la procédure TAVI et la procédure SAVR sont détaillées dans le tableau 31 :

Tableau 31 : Coûts totaux des TAVI et SAVR à 1,3,6,9 et 12 mois

	1 mois	3 mois	6 mois	9 mois	12 mois
Coût total SAVR	19711641,69	20599809,43	21588789,19	22678580,97	23869184,76
Coût total TAVI	24911221,09	25620401,76	26421598,64	27314811,73	28300041,02
Coût additionnel TAVI	5 199 579	5 020 592	4 832 809	4 636 231	4 430 856

Il y a un coût additionnel de presque 5 200 000 € pour la procédure TAVI à 1 mois mais qui diminue à 4 430 856 € à 12 mois après l'opération. Cette baisse du surcoût dans le temps s'explique par un meilleur taux de réussite de la procédure TAVI qui permet de diminuer les coûts associés à chaque état de santé décrit dans la figure 25.

3.4.3. Calcul du RDCR

Le calcul des utilités a été réalisé à partir des utilités de base desquelles sont décrémentées les désutilités associées aux différents états de santé. Le détail des utilités par procédure (TAVI/SAVR) et par état de santé est détaillé dans les annexes 5,6 et 7.

La procédure TAVI permet, pour un coût de 4 430 856 €, de gagner 152,6721 QALYs.

En ramenant le coût par QALY, le RDCR trouvé par le groupe YCAR est de **29 022,02€/QALY**.

3.4.4. Analyse de sensibilité

Comme décrit en partie en partie 1.3.4, l'analyse de sensibilité permet de faire varier plusieurs paramètres de l'analyse médico-économique et de définir quels paramètres impactent le plus le RDCR. Ainsi en diversifiant les scénarios, cela permet d'avoir une vision d'ensemble

Ici une analyse de sensibilité a été réalisée sur le prix du TAVI ainsi que sur les états de santé liés à la pose de TAVI. Pour ce faire, il a été défini des scénarios avec des bornes basses et des bornes hautes pour chacun des éléments décrits dans le tableau 32.

Cette variation des paramètres va permettre de définir les bornes inférieures et supérieures. Ce sont celles décrites dans le tableau 32 pour chacun des paramètres retenus dans l'analyse de sensibilité pour l'opération TAVI et l'opération SAVR :

Tableau 32 : Bornes basses et bornes hautes des paramètres

Données	Borne basse	Borne haute
Probabilité de décès TAVI 0 à 2%	0	0,02
Probabilité de décès SAVR 0 à 2%	0	0,02
Probabilité d'AVC sévère TAVI 0 à 1%	0	0,01
Probabilité d'AVC sévère SAVR 0 à 2.4%	0	0,024
Probabilité AIT TAVI 0 à 2%	0	0,02
Probabilité AIT SAVR 0 à 2%	0	0,02
Probabilité hémorragie majeure TAVI	0,024	0,077
Probabilité hémorragie majeure SAVR	0,075	0,259
Probabilité complications majeures TAVI	0,022	0,038
Probabilité complications majeures SAVR	0,015	0,035
Probabilité FA TAVI	0,05	0,098
Probabilité FA SAVR	0,354	0,409
Probabilité de Pace Maker TAVI 5% à 40%	0,05	0,4
Probabilité de Pace Maker SAVR 2% à 7%	0,02	0,07
Probabilité fuite para valvulaire TAVI	0,08	0,036
Probabilité fuite para valvulaire SAVR	0	0,06
Probabilité Ré-hospitalisation TAVI	0,025	0,073
Probabilité Ré-hospitalisation SAVR	0,033	0,11
Probabilité IDM TAVI	0,01	0,017
Probabilité IDM SAVR	0,013	0,022
Probabilité insuffisance rénale TAVI	0,004	0,009
Probabilité insuffisance rénale SAVR	0,018	0,028
Cout du GHS TAVI	6463	10772
Cout du GHS SAVR	12708	21179
Cout du GHS TAVI IDM	10085	16809
Cout du GHS SAVR IDM	18419	30699
Cout de la valve TAVI	8549	19948

Les paramètres retenus pour l'analyse de sensibilité sont basés sur ceux qui ont été utilisés dans les analyses de sensibilité des études PARTNER 3 et COREVALVE.

La variation de ces paramètres a permis de définir des coûts associés à chacun des scénarios. Le détail des coûts pour chaque paramètre est détaillé dans les annexes 9 à 19. Chacun des paramètres a un impact différent sur l'AIB, le diagramme de TORNADO de la figure 26 en détaille les bornes basses et les bornes hautes :



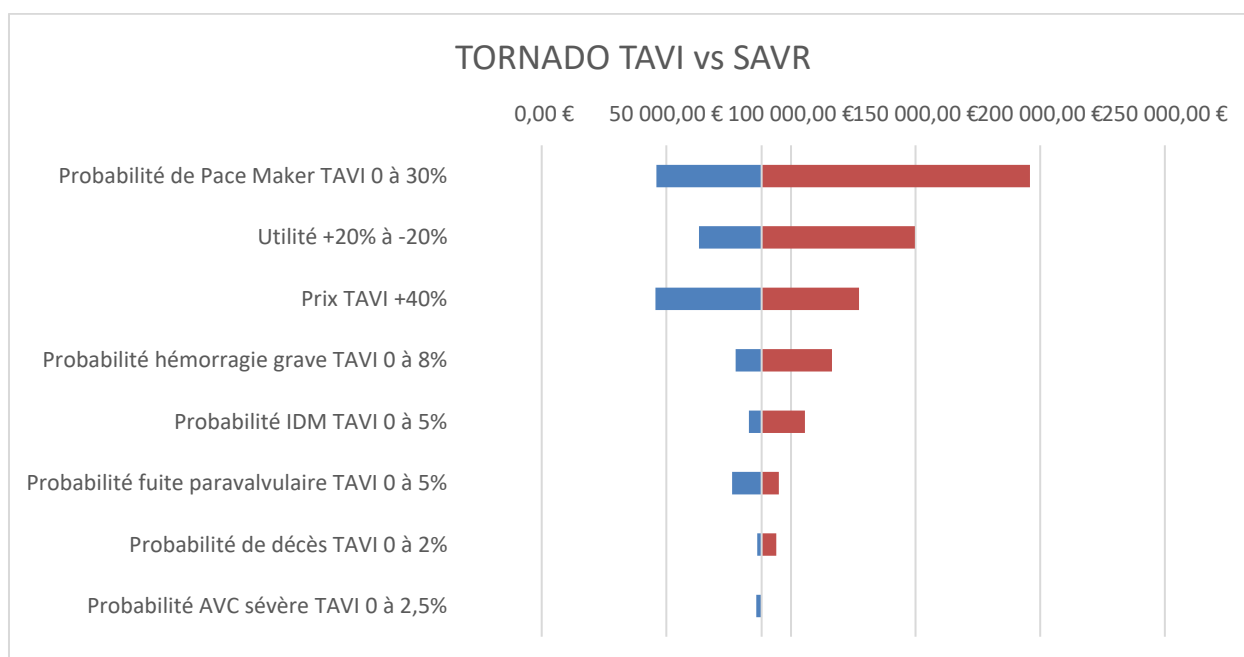


Figure 26 : Diagramme de Tornado en faisant varier les prix et les états de transition du scénario TAVI

Il est alors assez facile de voir quels sont les critères ayant le plus d'impact sur le RDCR du TAVI. Ainsi, le taux de pose de pacemaker variant de 0% à 30% entraîne un RDCR allant de moins de 50 000 €/QALY à presque 200 000 €/QALY ce qui est considérable. A l'inverse la probabilité de décès variant de 0 à 2% a un impact mineur sur l'AIB.

Les résultats de ce diagramme de TORNADO mettent en avant l'importance du taux de pose de pacemaker, de l'amélioration de l'utilité et du prix du dispositif.

3.5. Discussion

Les publications de l'avis économique de la CEESP pour l'indication de la valve SAPIEN 3 de Edwards (103) ainsi que de la valve Corevalve de Medtronic en bas risque chirurgical permettent une comparaison avec l'analyse et les résultats menés par l'équipe YCAR dans le cadre du diplôme universitaire de pharmacoeconomie de l'Université de Paris (103), (104). Cette analyse économique publiée par la HAS permet une comparaison directe que ce soit au niveau de la méthodologie utilisée que des estimations et résultats obtenus. Il est à noter que l'avis économique de Corevalve de Medtronic a été publié après celui de Edwards qui a été le premier laboratoire à faire une demande en bas risque chirurgical en France.

3.5.1. Données de l'avis économique de SAPIEN 3 de la HAS

L'industriel met en avant les éléments suivants dans son analyse :

- Un RDCR dominant (SAPIEN 3 *versus* chirurgie) si le prix est de 17 175,40 € avec une réduction de coûts de 7737 € ;
- Un bénéfice de 0,64 QALY ;
- Une économie de 67 Millions d'euros sur 5 ans pour l'assurance maladie ;
- Une amélioration de la condition de la prise en charge de la sténose aortique serrée dans cette population de bas risque chirurgical.

Cependant la HAS invalide ce gain de 0,64 QALY ainsi que la conformité méthodologique pour l'analyse coût-utilité et soulève 1 réserve majeure ainsi que 5 réserves importantes (103) :

- La réserve majeure porte sur la source des données utilisées par l'industriel concernant la qualité de vie ainsi que la robustesse de la méthode d'estimation des scores d'utilité (plus particulièrement concernant les états de « fibrillation atriale » et « d'accident vasculaire majeur »).
- Les réserves importantes sont plus diverses et concernent les éléments suivants :
 - o La population simulée ;
 - o Les états de santé et les événements intercurrents du modèle ;
 - o L'absence d'un exercice de validation externe ;
 - o La mesure et la valorisation des coûts ;
 - o L'analyse de l'incertitude.

La CEESP a donc invalidé l'analyse d'efficacité mais juge acceptable l'analyse économique avec un prix de référence de 17175,40 €.

Cette invalidation de l'analyse d'efficacité repose sur une méthodologie du questionnaire utilisé pour le recueil des données des patients qui ne correspond pas aux recommandations de la HAS ainsi que sur l'utilisation de données de qualité de vie non spécifiques aux patients atteints de sténose aortique. Ainsi l'industriel, pour les données de qualité de vie, n'a pas présenté les données recueillies sous un questionnaire de type EQ-5D-3L alors que la HAS constate que l'industriel avait ces données. Dans les retranscriptions publiques des discussions autour de l'avis économique de SAPIEN 3, il est d'ailleurs souligné que l'industriel a argumenté ce choix en se basant sur les données de l'étude Szende et al de 2014 autour des données de qualité de vie (105), (106). La HAS oppose à ceci que les données de qualité de vie utilisées ne portent pas sur des patients malades dont l'âge correspond à l'indication (105).

Concernant le nombre de patients, l'industriel estime 6 800 patients pour l'année 2021 ce qui s'approche de l'estimation de base de l'étude YCAR qui décomposait le nombre de patients pour la valve SAPIEN 3 de la manière suivante :

$$\begin{aligned} & \text{Nombre total (public et privé) de prothèse SAPIEN 3 posée en 2020} + 10\% \\ & = 8430 + 8430 * 0,1 = 9273 \text{ patients en 2021} \end{aligned}$$

La différence s'explique par le fait que l'industriel a basé ses calculs uniquement sur le bas risque chirurgical et ne prend pas en compte les indications déjà couvertes par la valve SAPIEN 3. Ce choix de l'industriel est conforme aux recommandations méthodologiques de la HAS. Dans l'exercice de modélisation, le groupe YCAR a souhaité dégager une tendance plus globale sur l'ensemble des indications pour illustrer l'impact de l'indication bas risque chirurgical vis à vis des indications déjà prises en charge par les TAVI.

3.5.2. Données de l'avis économique de Corevalve Evolut R et Evolut PRO de la HAS

L'industriel met en avant les éléments suivants dans son analyse :

- Un RDCR de 5983 €/QALY (Corevalve *versus* chirurgie) si le prix est de 15 419,21 €

- Un impact budgétaire sur 5 ans de 63 679 321 €;

Dans son étude, l'industriel ne met pas en avant d'économie pour le système de santé.

3.5.3. Horizon temporel

L'horizon temporel a été choisi à 15 ans par les deux industriels. Ce choix, conforme aux recommandations méthodologiques de la HAS, diffère avec le choix du groupe YCAR car en se basant sur la littérature publiée, il a été constaté que les utilités entre la technique SAVR et TAVI se rejoignent à un an. Dans un souci de simplification du modèle et pour pouvoir se concentrer sur la première année, le choix a été fait d'adopter un horizon temporel très court d'un an.

La HAS valide cet horizon temporel à 15 ans en se basant sur l'histoire naturelle de la pathologie, de l'âge des patients, de l'incertitude au-delà de 2 ans de la survie des patients ainsi que sur la durabilité du dispositif.

Il est intéressant de constater que dans son analyse de sensibilité, Edwards a fait le choix de faire varier cet horizon temporel à 1, 2, 3, 5, 10 et 20 ans.

Avec l'ensemble de ces scénarios, les résultats de Edwards montrent que SAPIEN 3 reste toujours dominant quelle que soit l'échelle de temps.

Cette conclusion corrobore le résultat mis en avant par le groupe YCAR qui trouve également une supériorité de SAPIEN 3 à un an et qui illustre le fait que les utilités après un an se rejoignent sans changement de résultats.

A l'inverse les données défendues par Medtronic sont littéralement opposées et mettent en avant que selon l'horizon temporel choisi, le RDCR varie fortement. Ainsi à 15 ans, l'industriel met en avant un coût additionnel par patient de 708,15 € et un RDCR de 5 893,01 €/QALY.

Selon l'analyse de sensibilité de l'industriel, plus l'horizon temporel est faible, plus le RDCR est faible.

- ⇒ Medtronic avance d'ailleurs, dans son analyse de sensibilité, que c'est une diminution du prix du dispositif de 5 à 10% qui permet à Corevalve d'être dominant face à la chirurgie (104).

Cette conclusion défendue par Medtronic semble faire écho avec les données publiées en 2022 d'une méta analyse à 5 ans dans le risque intermédiaire qui met en avant le facteur temps comme étant un élément capital entre les TAVI et la chirurgie SAVR (107).

Ainsi, comme décrit dans la figure 27 ci-dessous, si le rapport des risques de mortalités toutes causes confondues est en faveur des TAVI dans les 6 premiers mois de pose, la méta-analyse décrit une différence non significative de 6 à 24 mois et un avantage pour la chirurgie SAVR après 2 ans.

HAZARD RATIO TREND

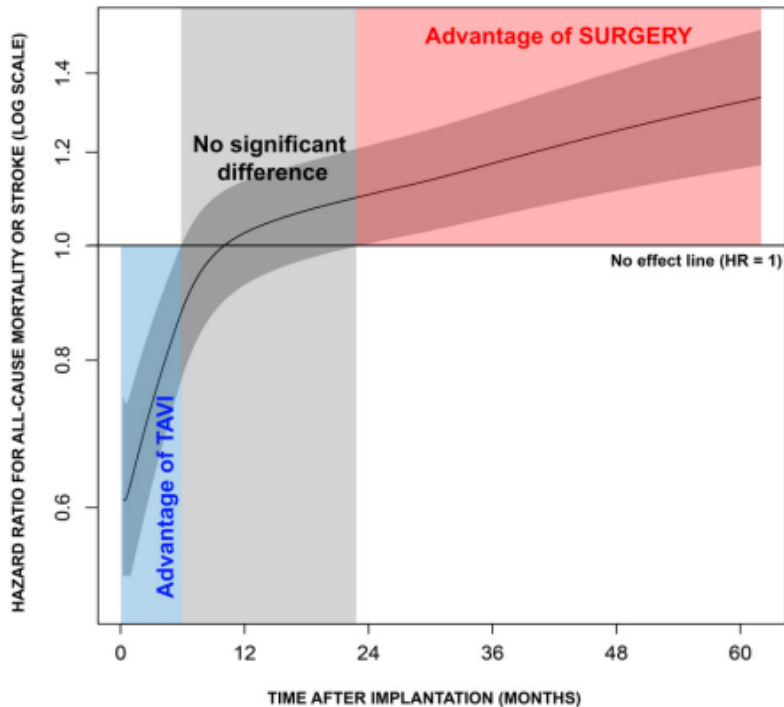


Figure 27 : Rapport des risques au fil du temps pour la mortalité toutes causes confondues ou les accidents vasculaires cérébraux entre l'implantation d'un TAVI versus le remplacement SAVR, estimée par des modèles de survie généralisés entièrement paramétriques.(107)

Ces données ont un impact sur la modélisation et les résultats d'un RDCR d'une étude médico-économique. Il n'y a pour l'instant pas encore de données disponibles sur le moyen et long terme dans l'indication bas risque chirurgical mais il serait intéressant de savoir si pour la population bas risque chirurgical, les conclusions seraient les mêmes que celles publiées par la méta-analyse en risque intermédiaire.

C'est d'ailleurs l'absence de données publiées et le fait que les utilités entre la chirurgie SAVR et la procédure TAVI se rejoignent à un an qui a motivé la décision du groupe YCAR de choisir un horizon temporel à un an.

3.5.4. Modèle utilisé

Une des conséquences directes du choix de l'horizon temporel est le choix du modèle utilisé.

Edwards a utilisé un arbre de décision sur le court terme ainsi qu'un modèle de Markov sur le long terme.

Le même choix méthodologique a été fait par le groupe YCAR pour le court terme avec l'utilisation d'un arbre de décision. Il est également à noter le choix d'un arbre de décision à 30 jours pour le groupe YCAR ainsi que pour l'industriel, ce qui correspond aux méthodologies déjà publiées dans les études médico-économiques TAVI/SAVR.

Le laboratoire Medtronic a lui choisi un modèle de Markov sans arbre de décision.



Il y a tout de même une différence quant au nombre d'états de santé retenus. En effet dans son modèle, le laboratoire Edwards différencie des effets indésirables de court terme et de long terme qui sont les suivants (103) :

- Arbre de décision : 4 nœuds : aucun effet indésirable, effets indésirables à court terme, AVC invalidants et FA ;
- Modèle de Markov : 4 états : vivant et bien portant, FA, AVC invalidant et décès.

C'est un point intéressant qui permet de mieux prendre en compte l'impact des pathologies long terme d'autant plus qu'il y a une variation conséquente pour la FA et l'AVC invalidant.

Il est cependant à noter que l'industriel n'a pas pris en compte le même nombre d'états de santé transitionnels que l'analyse du groupe YCAR. C'est un point assez étonnant car il semble que l'industriel ait considéré ces éléments comme négligeables alors que le taux de pose de pacemaker est tout de même égal à 6,6 % dans les données d'efficacité de SAPIEN 3. Cette non prise en compte est d'autant plus surprenante que l'industriel a utilisé les données de cette étude comme décrit dans les retranscriptions publiques de la HAS du 09 février 2021 (108).

Le laboratoire Medtronic a fait un choix similaire dans l'élaboration de son modèle de Markov en retenant les 4 états de santé suivants : « Non-AVC », « AVC », « post-AVC » et « décès ». Le modèle semble par ailleurs simplifié par rapport à celui de Edwards car il ne prend pas en compte la Fibrillation atriale. Le constat est le même que pour le laboratoire Edwards notamment pour le taux de pose de pacemaker sachant que ce sont les valves auto-expansibles dont fait partie Corevalve qui ont un risque de pose de pacemaker plus élevé que les valves à ballonnet (82,104).

Concernant le modèle utilisé par le groupe YCAR, il est important de souligner plusieurs limites au niveau méthodologique :

- ⇒ Seuls les coûts directs ont été utilisés. Or, il est également nécessaire d'évaluer les coûts indirects associés. Ainsi, les résultats sont probablement sous-estimés. Par ailleurs, les coûts des GHS sont considérés fixes dans le temps.

Le laboratoire Edwards a lui pris en compte en partie les coûts indirects notamment les coûts des aidants et les coûts de suivi en ville. Cependant les coûts de GHS choisis par l'industriel sont également fixes et non représentatifs de l'indication à bas risque chirurgical. En résulte une réserve importante de la CEESP qui note une limite de l'analyse concernant les coûts mis en avant dans l'analyse d'efficacité de l'industriel.

- ⇒ La revue systématisée de la littérature n'a pas été réalisée en double aveugle, cela peut être un biais dans la suite de notre étude. Par ailleurs, la technique du TAVI étant relativement récente, et la population à bas risque n'ayant pas été encore largement traitée et étudiée, des données cliniques sont manquantes à l'analyse. De plus, il est encore difficile de disposer de scores d'utilité pour le TAVI sur des temps longs pour cette population à bas risque.

La question des sources utilisées a également été pointée par le rapport de la CEESP dans l'étude du laboratoire Edwards notamment après deux ans, mettant en avant que les hypothèses simplificatrices pour construire le modèle au-delà de 2 ans ne sont pas fondées sur des données cliniques spécifiques à SAPIEN et que les coûts des complications de long terme sont issus de la littérature et ne reposent pas sur la perspective d'assurance maladie (103).



- ⇒ Les hypothèses de travail retenues se basent sur une seule étude. Les analyses de sensibilité (TORNADO) montrent par ailleurs une fluctuation très importante des résultats notamment des RDCR en fonction du scénario choisi. Des données additionnelles seraient nécessaires pour une comparaison avec les efficacités établies et permettrait d'affiner le RDCR final.

Il se trouve que le laboratoire Edwards a également dû se baser sur un nombre de données restreint et a adopté une stratégie similaire à celle du groupe YCAR en se basant sur l'étude PARTNER 3 (utilisant la gamme des valves Sapien). La question de diversité des scénarios et de la prise en compte de l'analyse de sensibilité dans le résultat final du RDCR TAVI versus SAVR peut donc s'en trouver impacter.

Il faut tout de même nuancer l'analyse TORNADO du groupe YCAR au regard de l'analyse médico-économique de l'industriel et ceci notamment sur le taux de pose de pacemaker. En effet, les données d'utilité utilisées par le groupe YCAR prennent en compte les deux types de valves aortiques qui ont un mécanisme sensiblement différent (auto-extensible et par ballonnet).

Dans le cas de valve SAPIEN 3, le taux de pose de pacemaker par exemple est bien inférieur à celui des valves auto-expansibles. En l'état et avec les données disponibles, il est certain que le RDCR pour une valve auto-extensible serait moins bon avec un coût par QALY qui serait plus important.

3.5.5. Comparaison du RDCR

En termes de RDCR, avec son approche, le groupe YCAR a trouvé un coût par QALY de 29 025 € ce qui correspond à une véritable amélioration de la qualité de vie pour le patient dans le bas risque chirurgical comparé à la technique de chirurgie. Cette amélioration s'accompagne d'un impact budgétaire avec un coût plus important de la procédure TAVI comparée à la procédure SAVR.

Cependant, rapporté au RDCR, l'utilisation de valves aortiques percutanées en bas risque chirurgical serait communément jugée comme étant tolérable par le système de santé français (car inférieur à 30.000€/QALY).

Le laboratoire Edwards, lui, 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 ainsi que des économies générées pour l'assurance maladie chez les patients à faible risque de 67 M€ sur cinq ans.

Pour arriver à ce résultat, l'industriel a pris en compte des coûts différents de ceux du groupe YCAR pour établir son analyse d'impact budgétaire. Un poste de dépense notamment varie fortement avec l'analyse du groupe YCAR et a une conséquence considérable sur l'impact budgétaire : ce sont les soins de suite et de réadaptation (SSR).



Impact budgétaire

Structure des coûts de prise en charge (€) pour la 1^{re} 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	8 158	438	195	1 674	204	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

Figure 28 : Impact budgétaire TAVI versus SAVR présenté par le laboratoire Edwards (103)

Il apparaît ainsi une grande différence de coûts entre la chirurgie SAVR et l'opération TAVI avec des coûts de soins de suite et de réadaptation plus de 5 fois supérieurs pour la chirurgie SAVR. L'industriel met en avant que ces estimations sont réalisées à partir des séjours SSR des patients transférés pour chacune des sous-populations d'analyse (103). Pour le groupe YCAR, le poste de dépense de SSR n'apparaissait pas comme pertinent car il n'est pas mentionné une telle différence de coûts dans les résultats des études utilisées. Basé sur ce critère qui permet une économie à la procédure TAVI de 7281 € par personne opérée, le total en année 1 est une économie de 3006 € en faveur de la procédure TAVI. Ce calcul permet à l'industriel de mettre en avant une économie de 67 Millions d'euros sur 5 ans. Sans le poste de SSR, les conclusions seraient différentes avec un impact budgétaire plus proche des conclusions du groupe YCAR et un RDCR qui serait sans doute non dominant face à la chirurgie.

Ce point est d'autant plus à mettre en perspective en comparant les données d'impact budgétaire du laboratoire Medtronic qui ne prend pas du tout en compte ce poste de SSR comme décrit dans la figure 29 :

. Impact budgétaire - Source : rapport technique de l'industriel – Mars 2021

Poste de coût	2021	2022	2023	2024	2025	Total	%
Monde SANS l'adoption des systèmes TAVI							
Coûts d'hospitalisation*	363 916 699 €	371 558 950 €	379 362 941 €	387 328 673 €	395 456 146 €	1 897 623 410 €	88,03 %
Coûts d'acquisition	- €	- €	- €	- €	- €	- €	0,00 %
Coûts de suivi	3 492 003 €	6 071 309 €	8 654 582 €	11 230 002 €	13 787 618 €	43 235 515 €	2,01 %
Coûts de transport	895 614 €	968 300 €	1 798 798 €	1 849 618 €	1 901 102 €	7 413 432 €	0,34 %
Coûts liés aux Elis**	13 975 200 €	26 099 552 €	34 747 101 €	45 023 022 €	56 830 062 €	176 674 937 €	8,20 %
Coûts liés aux soins de fin de vie	2 372 869 €	3 917 230 €	5 791 044 €	8 091 162 €	10 551 923 €	30 724 228 €	1,43 %
Coûts totaux monde SANS	384 652 386 €	408 615 341 €	430 354 466 €	453 522 478 €	478 526 852 €	2 155 671 522 €	100 %

Figure 29 : Impact budgétaire scénario sans TAVI fournie par le laboratoire Medtronic(104)

Sans cette prise en compte du poste de SSR, les résultats sont totalement différents et le laboratoire Medtronic met en avant un impact budgétaire sur 5 ans de 63 673 321 € avec l'introduction de la valve Corevalve dans l'indication bas risque chirurgical (104).

Ce résultat est d'ailleurs plus proche de l'impact budgétaire à 5 ans trouvé par le groupe YCAR qui s'élève à plus de 170 millions d'euros.

Il est également à noter que le laboratoire Medtronic souligne tout de même que le poste de SSR est 8,7 fois plus important pour la chirurgie SAVR que pour la procédure TAVI comme décrit dans la figure 30 :

Coût total par poste (€) - Source : rapport technique de l'industriel – Mars 2021

Comparateurs	Chirurgie de remplacement	CoreValve Evolut R/PRO
Coûts liés aux examens préopératoires	3 111,60	3 140,86
Coûts d'acquisition	0,00	15 577,48
Coût d'hospitalisation	23 276,17	8 116,76
Coûts de soin de suite et de réadaptation	643,12	73,79
Coûts de suivi post-opératoire	2 546,16	2 571,35
Coûts des événements indésirables	2 028,07	2 249,55
Coûts liés à la gestion à long-terme des Eis*	10 652,85	11 272,95
Coûts liés au transport	97,14	98,46
Coûts des soins de fin de vie	3 297,83	3 259,88
Coût total	45 652,95	46 361,10

TAVI : Transcatheter Aortic Valve Implantation ; Eis : événements indésirables * Pose de stimulateur cardiaque implantable et accident vasculaire cérébral

Figure 30 : Coût total par poste présenté par le laboratoire Medtronic(104)

Le laboratoire Edwards n'a pas fourni de détails sur sa méthodologie de calcul pour ce poste de SSR. Cette partie de l'impact budgétaire n'a cependant pas fait l'objet de réserve de la CEESP. Il serait donc intéressant d'avoir un avis d'un service de SSR prenant en charge des patients TAVI et SAVR pour une explication plus approfondie sur ce chiffrage. Il serait également intéressant de comprendre si les patients sont transférés dans des séjours de SSR durant ou après implantation.

Le dernier point relevé par la CEESP concerne les données en vie réelle disant qu'elles ne permettent pas pour le moment de documenter l'impact de SAPIEN 3 en vie réelle sur la population de l'indication revendiquée (105). Ce point est à souligner et rejoint les conclusions du groupe YCAR qui mettaient en exergue les limites de cette étude médico-économique en pointant un nombre de données limitées. Il semble cependant que les premières données publiées en risque intermédiaire mettent en avant un avantage en terme de mortalité pour les TAVI uniquement sur le court terme (107).

Il est également à savoir que la valve SAPIEN 3 est aujourd'hui également inscrite en bas risque chirurgical avec un prix référence de 14 248,63 € et reste donc à un prix égal comparé aux précédentes indications bien que le nombre de patients tende à augmenter comme décrit par l'industriel dans son analyse économique (109).

3.5.6. Comparaison des analyses de sensibilité

Les résultats de l'analyse de sensibilité du groupe YCAR ont mis en avant que les paramètres de taux de pose de pacemaker, le coût de la valve et l'utilité avaient un fort impact. Le taux de pose de pacemaker impacte le budget de façon considérable, avec une variation allant d'environ 50 000 € à presque 200 000 €. C'est donc un paramètre essentiel et il est également

à noter qu'en fonction du type de valve utilisée (auto-extensible ou à ballonnet), le taux de pause varie sensiblement. Selon cette analyse de sensibilité et les données de pose de pacemaker détaillées dans les études utilisées dans cette modélisation, il serait donc plus avantageux en termes de RDCR d'utiliser des valves à ballonnet ce qui est le cas pour la valve SAPIEN 3 qui est l'objet de la publication de l'avis de la CEESP.

Un autre point très intéressant est l'amélioration ou la diminution de l'utilité. En effet, si la valve aortique percutanée venait à améliorer en vie réelle la qualité de vie du patient plus que ce qui est décrit dans la littérature, le coût et le RDCR seraient amenés à évoluer fortement en faveur de la pose de TAVI en bas risque chirurgical.

Comparativement à l'analyse de sensibilité du groupe YCAR, les paramètres retenus par le laboratoire Edwards pour son analyse de sensibilité sont différents comme détaillé dans le diagramme de TORNADO de la figure 31.

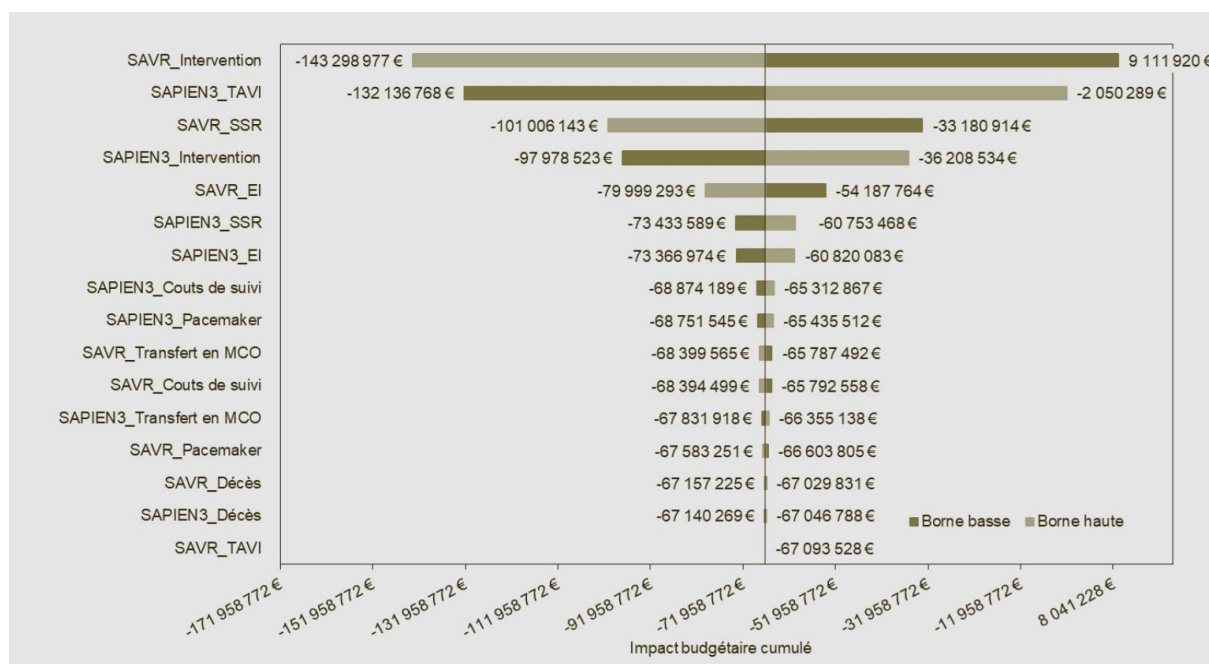


Figure 31 : Diagramme de TORNADO présentant les résultats de l'analyse de sensibilité du laboratoire Edwards

Ainsi les effets indésirables graves ne sont pas détaillés et les principaux paramètres affectant le plus la variabilité de l'AIB sont 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. Chaque paramètre retenu dans l'analyse de sensibilité du laboratoire Edwards varie de -20 à +20%. Les conclusions de la CEESP soulignent également le choix arbitraire des bornes inférieures et supérieures retenues par l'industriel (103). Le laboratoire Edwards n'a ainsi pas mis en avant les données d'utilité et le taux de pose de pacemaker est incorporé dans un paramètre global. Les coûts de SSR sont aussi déterminants dans l'AIB mis en avant par l'industriel, ce qui rejoint la conclusion du paragraphe 3.5.4 ci-dessus.

Le laboratoire Medtronic a, lui, mis en évidence que les paramètres impactant le plus le RDCR étaient le taux d'AVC observés dans l'essai clinique pour la chirurgie, le taux d'AVC pour la stratégie TAVI, le taux de mortalité et le coût d'hospitalisation liée à la chirurgie.



Le taux de pose de pacemaker n'est pas non plus individualisé dans l'analyse de sensibilité effectuée par le laboratoire.

Conclusion

L'objectif de cette étude était d'estimer l'impact médico-économique de l'introduction des TAVI chez les patients à bas risque chirurgical.

Pour cela, deux analyses ont été conduites : une analyse d'impact budgétaire et une analyse coût-utilité. L'analyse d'impact budgétaire sur les 5 prochaines années démontre que l'utilisation grandissante des TAVI dans cette indication ne sera pas favorable comparativement au traitement chirurgical. Cependant, l'analyse coût-utilité montre une légère amélioration de la qualité de vie des patients TAVI et a permis d'approcher plusieurs valeurs de RDCR (ICER). La publication par la HAS des études médico-économiques concernant les valves Sapien 3 et Corevalve portant sur la même indication a permis une comparaison directe entre les méthodologies utilisées ainsi que des résultats obtenus.

De manière globale, les perspectives proposées par le TAVI sont plus attractives pour le patient d'un point de vue de la qualité de vie surtout après la chirurgie. Néanmoins, il ne faut pas oublier que les TAVI sont à l'origine de complications à court terme et ne sont pas aussi efficaces que le SAVR pour éradiquer les fuites paravalvulaires. Par ailleurs, l'incertitude associée à la dégénérescence de la valve TAVI à moyen et long termes devrait également interroger sur l'intérêt du maintien de la chirurgie cardiaque qui a progressé en minimisant la durée d'intervention, le traumatisme de la procédure, et en étant significativement moins chère pour la collectivité.

Si les résultats en terme d'impact budgétaire diffèrent entre les publications de la CEESP pour la valve SAPIEN 3 et le travail mené par le groupe YCAR notamment pour le poste de soins de suite et de réadaptation, les données d'efficacité quand à elles sont partagées dans l'indication du bas risque chirurgical pour les valves aortiques percutanées. Les conclusions sur un RDCR dominant diffèrent puisque le groupe YCAR et le laboratoire Edwards concluent à une dominance des TAVI face à la chirurgie en bas risque chirurgical alors que laboratoire Medtronic met en avant un RDCR de 5893 €/QALY.

Cette différence notable des résultats et conclusions entre les trois études s'expliquent par le faible nombre de données en vie réelle dans cette indication qui a limité l'étude médico-économique du groupe YCAR et a entraîné une variabilité des résultats de l'analyse de sensibilité avec des hypothèses de bornes basses et hautes qui sont purement théoriques. Il apparaît donc nécessaire aujourd'hui de continuer le travail réalisé dans cette étude médico-économique, notamment en collectant sur ces populations (bas risque) des résultats cliniques en vie réelle qui de toute évidence seront progressivement disponibles. Cela permettra ainsi de modéliser différents scénarios plus fiables à moyen et long terme en utilisant des simulations de type Markov.

En l'état actuel des connaissances, une question majeure subsiste encore : quelle est la durabilité dans le temps des TAVI ? Aucune donnée en vie réelle à plus de 10 ans n'est encore disponible mais des premiers éléments de réponses suggèrent une durabilité n'excédant pas 15 ans ce qui laisse supposer qu'une modélisation sur le long terme ne serait pas pertinente. Cette conclusion est d'ailleurs renforcée par la publication d'une méta-analyse confirmant que la supériorité des TAVI en terme de mortalité n'est établie que dans les 6 mois après l'opération.(107)

Cet élément demandera aux économistes de la santé d'encadrer le développement de ces nouvelles technologies pour qu'elles apportent leur bénéfice aux patients tout en respectant un cadre budgétaire acceptable pour la collectivité.

Références bibliographiques

1. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. 2020;118.
2. Pezel T. Cardiologie Vasculaire 9ème édition. VG Edition. (La référence KB).
3. Pertinence des soins en cardiologie [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 4 mai 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2834027/fr/pertinence-des-soins-en-cardiologie
4. RÈGLEMENT (UE) 2017/ 745 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL - du 5 avril 2017 - relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/ 83/ CE, le règlement (CE) no 178/ 2002 et le règlement (CE) no 1223/ 2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/ 385/ CEE et 93/ 42/ CEE. :175.
5. Directive 90/385/CEE du Conseil, du 20 juin 1990, concernant... - EUR-Lex [Internet]. [cité 23 janv 2023]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/FR/legal-content/summary/safe-active-implantable-medical-devices.html>
6. Directive 93/42/EEC [Internet]. [cité 29 déc 2022]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1993L0042:20071011:fr:PDF>
7. Directive 98/79/EC [Internet]. [cité 29 déc 2022]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1998L0079:20090807:fr:PDF>
8. Article L165-1 - Code de la sécurité sociale - Légifrance [Internet]. [cité 20 mai 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000041396967/
9. Dossier thématique - Implants mammaires PIP pré-remplis de gel [Internet]. ANSM. [cité 3 mai 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/implants-mammaires-pip-pre-remplis-de-gel-de-silicone>
10. PANORAMA ETUDE DM [Internet]. calameo.com. [cité 20 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.calameo.com/snitem/read/0006105427ab3c35adc8b>
11. EUR-Lex - 4301046 - EN - EUR-Lex [Internet]. [cité 23 janv 2023]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/FR/legal-content/summary/ensuring-the-safety-and-performance-of-medical-devices.html>
12. CP-MDR-07-03-2023.pdf [Internet]. [cité 5 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.snitem.fr/wp-content/uploads/2023/03/CP-MDR-07-03-2023.pdf>
13. Actualité - Certification des dispositifs médicaux : le GMED est désigné comme organisme notifié au titre du nouveau règlement européen - ANSM [Internet]. [cité 23 janv 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/certification-des-dispositifs-medicaux-le-gmed-est-designe-comme-organisme-notifie-au-titre-du-nouveau-reglement-europeen>
14. Mai M. PRINCIPES DU MARQUAGE CE MÉDICAL. :1.



15. Comment fonctionne la commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et technologies de santé CNEDiMTS de la Haute Autorité de Santé HAS_.pdf [Internet]. [cité 2 juin 2023]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/Comment_fonctionne_la_commission_nationale_d_evaluation_des_dispositifs_medicaux_et_technologies_de_sante_CNEDiMTS_de_la_Haute_Autorite_de_sante_HAS_.pdf
16. CEPS_Anne.T, CEPS_Anne.T. CEPS (Comité économique des produits de santé) [Internet]. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2023 [cité 23 janv 2023]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/ministere/acteurs/instances-rattachees/article/ceps-comite-economique-des-produits-de-sante>
17. Commission d'évaluation économique et de santé publique [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 23 janv 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_419565/fr/commission-d-evaluation-economique-et-de-sante-publique
18. Haute Autorité de Santé - Dépôt d'un dossier en vue d'un avis économique de la commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP) [Internet]. [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1627022/fr/depot-d-un-dossier-en-vue-d-un-avis-economique-de-la-commission-d-evaluation-economique-et-de-sante-publique-ceesp
19. ROBERT J. Modélisation et analyse de sensibilité- DU pharmaco-économie-novembre 2020.
20. accord_cadre_21-24_signe.pdf [Internet]. [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/accord_cadre_21-24_signe.pdf
21. Snitem - Le dispositif médical pour faire avancer la santé [Internet]. Snitem. [cité 23 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.snitem.fr/>
22. Article R161-71-3 - Code de la sécurité sociale - Légifrance [Internet]. [cité 23 janv 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000037008543/2018-06-07
23. Tilleul P. Cours d'analyse d'impact budgétaire du Pr Tilleul, DU pharmacoéconomie.
24. zolgensma_15122020_avis_economique.pdf [Internet]. [cité 8 sept 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/zolgensma_15122020_avis_economique.pdf
25. ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 8 sept 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3224937/fr/zolgensma-onasemnogene-abeparvovec
26. Auvigne F, Witchitz C, Peyrat É, Simon-Delavelle F, Lesteven P, Benabedji E. LA REGULATION DU SECTEUR DES DISPOSITIFS MEDICAUX.



27. Dépenses en date de soins - 2015 à 2022 (série labellisée) | L'Assurance Maladie [Internet]. 2023 [cité 5 mai 2023]. Disponible sur: <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/depenses-date-soins>
28. EQ-5D [Internet]. [cité 13 mai 2022]. Disponible sur: <https://euroqol.org/>
29. fiche-eme-numero-3_1435924025187-pdf.pdf [Internet]. [cité 24 janv 2023]. Disponible sur: https://www.chu-nantes.fr/medias/fichier/fiche-eme-numero-3_1435924025187-pdf
30. Trancart M. Cours de Modélisation et analyse de sensibilité, DU de Pharmaco-économie de la faculté de Pharmacie de Paris.
31. Glossary [Internet]. NICE. NICE; [cité 6 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/glossary?letter=q>
32. guide-to-qalys.pdf [Internet]. [cité 5 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2839/guide-to-qalys.pdf>
33. rapport_dactivite_ceesp_2020.pdf [Internet]. [cité 5 sept 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-02/rapport_dactivite_ceesp_2020.pdf
34. McCabe C, Claxton K, Culyer AJ. The NICE Cost-Effectiveness Threshold. *PharmacoEconomics*. 1 sept 2008;26(9):733-44.
35. Guide to the methods of technology appraisal 2013. 2013;100.
36. Le Goff-Pronost M. Chapitre 15. Évaluation médico-économique : méthodes et perspectives en e-santé. In: *L'avenir des Silver Tech* [Internet]. Rennes: Presses de l'EHESP; 2018 [cité 5 mai 2023]. p. 295-318. (Hors collection). Disponible sur: <https://www.cairn.info/l-avenir-des-silver-tech--9782810906475-p-295.htm>
37. Kamdem AF. Intérêt de l'évaluation pharmaco-économique et pharmaco-épidémiologique en chirurgie pédiatrique. :379.
38. Goodacre S, Nicholl J, Dixon S, Cross E, Angelini K, Arnold J, et al. Randomised controlled trial and economic evaluation of a chest pain observation unit compared with routine care. *BMJ*. 29 janv 2004;328(7434):254.
39. Object object. Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. [cité 15 janv 2023]; Disponible sur: https://core.ac.uk/reader/1394495?utm_source=linkout
40. Figure 2. Deux courbes d'acceptabilité et frontière d'acceptabilité... [Internet]. ResearchGate. [cité 10 sept 2022]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Deux-courbes-dacceptabilite-et-frontiere-dacceptabilite-pour-les-deux-interventions_fig2_311919291
41. Durko AP, Osnabrugge RL, Van Mieghem NM, Milojevic M, Mylotte D, Nkomo VT, et al. Annual number of candidates for transcatheter aortic valve implantation per country: current estimates and future projections. *Eur Heart J*. 21 juill 2018;39(28):2635-42.



42. Cours [Internet]. [cité 6 sept 2022]. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/cardiologie-et-maladies-vasculaires/enseignement/cardio_281/site/html/2.html
43. Flachskampf FA, Daniel WG. Aortenstenose. *Internist*. 1 nov 2004;45(11):1281-92.
44. rapport_eval_encadrement_des_centres_tavi_2018.pdf [Internet]. [cité 8 sept 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-12/rapport_eval_encadrement_des_centres_tavi_2018.pdf
45. rapport_has_valves_aortiques_transcutanees_2011_h2com.pdf [Internet]. [cité 8 sept 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-11/rapport_has_valves_aortiques_transcutanees_2011_h2com.pdf
46. Shahian DM, Jacobs JP, Badhwar V, Kurlansky PA, Furnary AP, Cleveland JC, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2018 Adult Cardiac Surgery Risk Models: Part 1—Background, Design Considerations, and Model Development. *Ann Thorac Surg*. mai 2018;105(5):1411-8.
47. O'Brien SM, Feng L, He X, Xian Y, Jacobs JP, Badhwar V, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2018 Adult Cardiac Surgery Risk Models: Part 2—Statistical Methods and Results. *Ann Thorac Surg*. mai 2018;105(5):1419-28.
48. Ven FL. Impact pronostique du débit cardiaque dans la sténose valvulaire aortique. :209.
49. Cours [Internet]. [cité 6 sept 2022]. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/cardiologie-et-maladies-vasculaires/enseignement/cardio_105/site/html/1.html
50. CNEDIMTS-6192_CARPENTIER EDWARDS PERIMOUNT RSR 2800TFX_10_mars_2020_(6192)_avis.pdf [Internet]. [cité 7 sept 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6192_CARPENTIER%20EDWARDS%20PERIMOUNT%20RSR%202800TFX_10_mars_2020_\(6192\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6192_CARPENTIER%20EDWARDS%20PERIMOUNT%20RSR%202800TFX_10_mars_2020_(6192)_avis.pdf)
51. Medtronic. Bioprothèse à anneau aortique Freestyle [Internet]. [cité 7 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.medtronic.com/ca-fr/professionnels-de-la-sante/produits/cardiovasculaire/valvules-cardiaques-chirurgicales/bioprothese-a-anneau-aortique-freestyle.html>
52. Corcym [Internet]. [cité 4 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.corcym.com/devices/aortic/US/solo-smart>
53. Corcym [Internet]. [cité 4 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.corcym.com/devices/aortic/US/perceval-plus>
54. pp020377.pdf [Internet]. [cité 7 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/pp020377.pdf>
55. 141.pdf [Internet]. [cité 7 sept 2022]. Disponible sur: <http://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/sites/2/2010/10/141.pdf>
56. Corcym [Internet]. [cité 4 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.corcym.com/devices/aortic/US/perceval>

57. Sas L. PERCEVAL PLUS, bioprothèse valvulaire aortique chirurgicale sans suture.
58. Godin M, Eltchaninoff H, Furuta A, Tron C, Anselme F, Bejar K, et al. Frequency of Conduction Disturbances After Transcatheter Implantation of an Edwards Sapien Aortic Valve Prosthesis. *Am J Cardiol.* 1 sept 2010;106(5):707-12.
59. 10.4 Implantation valvulaire aortique (TAVI) | Précis d'Anesthésie Cardiaque 5 [Internet]. [cité 7 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.pac5.ch/fr/node/749/take>
60. sapien_xt_ascendraplus.pdf [Internet]. [cité 8 sept 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-11/sapien_xt_ascendraplus.pdf
61. CNEDIMTS-6189_SAPIEN 3 MODÈLE 9600 TFX_7_avril_2020_(6189)_avis.pdf [Internet]. [cité 7 sept 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6189_SAPIEN%203%20MOD%20C3%88LE%209600%20TFX_7_avril_2020_\(6189\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6189_SAPIEN%203%20MOD%20C3%88LE%209600%20TFX_7_avril_2020_(6189)_avis.pdf)
62. Laetitia M. Haute Autorité de santé. :68.
63. CNEDIMTS-6423_COREVALVE_EVOLUT_PRO_02_février_2021_(6423)_avis.pdf [Internet]. [cité 7 sept 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6423_COREVALVE_EVOLUT_PRO_02_f%C3%A9vrier_2021_\(6423\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6423_COREVALVE_EVOLUT_PRO_02_f%C3%A9vrier_2021_(6423)_avis.pdf)
64. Goeddel LA, Abernathy JH, Brady MB. An Anesthesiologist's Guide to the 2017 American College of Cardiology Expert Consensus Decision Pathway for Transcatheter Aortic Valve Replacement in the Management of Adults with Aortic Stenosis. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1 févr 2019;33(2):263-73.
65. rapport_tavis.pdf [Internet]. [cité 25 mars 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/rapport_tavis.pdf
66. Aide au Codage CCAM en ligne [Internet]. [cité 25 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.aideaucodage.fr/ccam>
67. Présentation | Publication ATIH [Internet]. [cité 8 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.atih.sante.fr/mco/presentation#Objectif%20du%20recueil>
68. Stats ATIH [Internet]. [cité 18 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.scansante.fr/>
69. Groupe homogène de malades (GHM) - Ministère de la Santé et de la Prévention [Internet]. [cité 8 sept 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/professionnels/gerer-un-etablissement-de-sante-medico-social/financement/financement-des-etablissements-de-sante-10795/financement-des-etablissements-de-sante-glossaire/article/groupe-homogene-de-malades-ghm>
70. Renaud A. C'est quoi un Groupe homogène de malades ? [Internet]. Actusoins - infirmière, infirmier libéral actualité de la profession. 2020 [cité 8 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.actusoins.com/324237/cest-quoi-un-groupe-homogene-de-malades.html>



71. Soins hospitaliers : T2A et autres modes de financement [Internet]. vie-publique.fr. [cité 8 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.vie-publique.fr/fiches/37927-financement-des-soins-lhopital-la-tarification-lactivite-t2a>
72. Groupe homogène de séjours (GHS) - Ministère de la Santé et de la Prévention [Internet]. [cité 8 sept 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/professionnels/gerer-un-etablissement-de-sante-medico-social/financement/financement-des-etablissements-de-sante-10795/financement-des-etablissements-de-sante-glossaire/article/groupe-homogene-de-sejours-ghs>
73. Geisler BP, Jørgensen TH, Thyregod HGH, Pietzsch JB, Søndergaard L. Cost-effectiveness of transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients at lower surgical risk: results from the NOTION trial. *EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol*. 6 déc 2019;15(11):e959-67.
74. guide_fabricant_2016_01_11_cnedimts_vd.pdf [Internet]. [cité 6 sept 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-01/guide_fabricant_2016_01_11_cnedimts_vd.pdf
75. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ*. 29 mars 2021;n160.
76. Søndergaard L, Steinbrüchel DA, Ihlemann N, Nissen H, Kjeldsen BJ, Petursson P, et al. Two-Year Outcomes in Patients With Severe Aortic Valve Stenosis Randomized to Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement: The All-Comers Nordic Aortic Valve Intervention Randomized Clinical Trial. *Circ Cardiovasc Interv*. juin 2016;9(6):e003665.
77. Echocardiographic Results of Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Low-Risk Patients: The PARTNER 3 Trial - PubMed [Internet]. [cité 15 avr 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32272848/>
78. Thyregod HGH, Ihlemann N, Jørgensen TH, Nissen H, Kjeldsen BJ, Petursson P, et al. Five-Year Clinical and Echocardiographic Outcomes from the Nordic Aortic Valve Intervention (NOTION) Randomized Clinical Trial in Lower Surgical Risk Patients. *Circulation*. 1 févr 2019;
79. Makkar RR, Blanke P, Leipsic J, Thourani V, Chakravarty T, Brown D, et al. Subclinical Leaflet Thrombosis in Transcatheter and Surgical Bioprosthetic Valves: PARTNER 3 Cardiac Computed Tomography Substudy. *J Am Coll Cardiol*. 23 juin 2020;75(24):3003-15.
80. Attizzani GF, Dallan LAP, Markowitz A, Yakubov SJ, Deeb GM, Reardon MJ, et al. Impact of Repositioning on Outcomes Following Transcatheter Aortic Valve Replacement With a Self-Expandable Valve. *JACC Cardiovasc Interv*. 10 août 2020;13(15):1816-24.
81. Hermiller JB, Yakubov SJ, Reardon MJ, Deeb GM, Adams DH, Afilalo J, et al. Predicting Early and Late Mortality After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol*. 26 juill 2016;68(4):343-52.



82. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Mumtaz M, Gada H, O'Hair D, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2 mai 2019;380(18):1706-15.
83. Aurore HV. Haute Autorité de santé. 2016;102.
84. Tarifs MCO et HAD | Publication ATIH [Internet]. [cité 4 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.atih.sante.fr/tarifs-mco-et-had>
85. Kaier K, Gutmann A, Baumbach H, von zur Mühlen C, Hehn P, Vach W, et al. Quality of life among elderly patients undergoing transcatheter or surgical aortic valve replacement—a model-based longitudinal data analysis. *Health Qual Life Outcomes*. 26 juill 2016;14:109.
86. Lange R, Beckmann A, Neumann T, Krane M, Deutsch MA, Landwehr S, et al. Quality of Life After Transcatheter Aortic Valve Replacement: Prospective Data From GARY (German Aortic Valve Registry). *JACC Cardiovasc Interv*. 26 déc 2016;9(24):2541-54.
87. Lanitis T, Cotté 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*. 1 août 2014;17(8):587-98.
88. Abdin E, Subramaniam M, Vaingankar JA, Luo N, Chong SA. Population norms for the EQ-5D index scores using Singapore preference weights. *Qual Life Res*. 1 juin 2015;24(6):1545-53.
89. Lee AJ, Morgan CLI, Conway P, Currie CJ. Characterisation and comparison of health-related quality of life for patients with renal failure. *Curr Med Res Opin*. 1 nov 2005;21(11):1777-83.
90. Tengs TO, Lin TH. A Meta-Analysis of Quality-of-Life Estimates for Stroke. *Pharmacoeconomics*. 1 févr 2003;21(3):191-200.
91. Suivi des valves TAVI - OMEDIT Pays de la Loire [Internet]. OMEDIT. [cité 14 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.omedit-paysdelaloire.fr/bon-usage-des-produits-de-sante/dispositifs-medicaux/abord-cardiovasculaire/suivi-des-valves-tavi/>
92. Le suivi après TAVI [Internet]. [cité 14 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.cardio-online.fr/Videos/Les-Entretiens/JESFC-2023/suivi-apres-TAVI>
93. RESOMEDIT-Bilan-TAVI-2018.pdf [Internet]. [cité 14 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.omedit-paysdelaloire.fr/wp-content/uploads/2020/08/RESOMEDIT-Bilan-TAVI-2018.pdf>
94. Légifrance - Droit national en vigueur - Circulaires et instructions - INSTRUCTION N°DGOS/PF4/2013/91 du 7 mars 2013 relative aux modalités de suivi par les ARS et les OMEDIT de l'acte de pose de bioprothèses valvulaires aortiques par voie artérielle transcutanée ou par voie transapicale [Internet]. [cité 14 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf/circ?id=36609>



95. Tam DY, Azizi PM, Fremes SE, Chikwe J, Gaudino M, Wijeyesundera HC. The cost-effectiveness of transcatheter aortic valve replacement in low surgical risk patients with severe aortic stenosis. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 28 oct 2021;7(6):556-63.
96. Open CCAM 2021 | Stats ATIH [Internet]. [cité 4 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.scansante.fr/mco-actes-ccam-par-etablissements/open-ccam-2021>
97. e-PMSI - Accueil [Internet]. [cité 5 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.epmsi.atih.sante.fr/welcomeEpmsi.do>
98. CCAM en ligne - [Internet]. [cité 18 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/accueil-de-la-ccam/trouver-un-acte/fiche-abreegee.php?code=DBLF001>
99. CCAM en ligne - [Internet]. [cité 18 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/accueil-de-la-ccam/trouver-un-acte/fiche-abreegee.php?code=DBLA004>
100. Open LPP : base complète sur les dépenses de dispositifs médicaux inscrits à la liste de produits et prestations (LPP) interrégimes - data.gouv.fr [Internet]. [cité 4 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.data.gouv.fr/fr/datasets/open-lpp-base-complete-sur-les-depenses-de-dispositifs-medicaux-inscrits-a-la-liste-de-produits-et-prestations-lpp-interregimes/>
101. LPP : Recherche par code [Internet]. [cité 24 sept 2022]. Disponible sur: http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/tips/index.php?p_site=AMELI
102. volume_1.pdf [Internet]. [cité 25 sept 2022]. Disponible sur: https://www.atih.sante.fr/sites/default/files/public/content/4018/volume_1.pdf
103. sapien3_9022021_avis_economique_vf2.pdf [Internet]. [cité 19 oct 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-04/sapien3_9022021_avis_economique_vf2.pdf
104. corevalve_evolut_r_evolut_pro_11052021_avis_economique.pdf [Internet]. [cité 8 sept 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-07/corevalve_evolut_r_evolut_pro_11052021_avis_economique.pdf
105. sapien3_09032021_avis_eco_transcription_ceesp_vf.pdf [Internet]. [cité 23 oct 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-04/sapien3_09032021_avis_eco_transcription_ceesp_vf.pdf
106. Szende A, Janssen B, Cabases J, éditeurs. *Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D* [Internet]. Dordrecht (NL): Springer; 2014 [cité 23 oct 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500356/>
107. Barili F, Freemantle N, Musumeci F, Martin B, Anselmi A, Rinaldi M, et al. Five-year outcomes in trials comparing transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement: a pooled meta-analysis of reconstructed time-to-event data. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2 mai 2022;61(5):977-87.



108. sapien3_09022021_avis_eco_transcription_ceesp_vf.pdf [Internet]. [cité 24 oct 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-04/sapien3_09022021_avis_eco_transcription_ceesp_vf.pdf
109. Avis relatif à la tarification des bioprothèses valvulaires aortiques percutanées SAPIEN 3 visées à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale.

Annexes

Annexe 1. Exemple de formulaire EQ-5D L.....	113
Annexe 2. Exemple de Visual analog scale (échelle de la douleur)	115
Annexe 3. Termes utilisés dans la stratégie de recherche documentaire systématisée ..	116
Annexe 4. Autres données de littérature	117
Annexe 5. Données d'utilité dans le bras TAVI à 1,3,6,9 et 12 mois	118
Annexe 6. Données d'utilité dans le bras TAVI à 1,3,6,9 et 12 mois	119
Annexe 7. Données d'utilité dans le bras SAVR à 1,3,6,9 et 12 mois	120
Annexe 8. Données d'efficacité scenario décès TAVI 2% à 1,3,6,9 et 12 mois	121
Annexe 9. Données d'efficacité scenario décès TAVI 0% à 1,3,6,9 et 12 mois	122
Annexe 10. Données d'efficacité scenario TAVI AVC invalidant 2,5% à 1,3,6,9 et 12 mois	123
Annexe 11. Données d'efficacité scenario TAVI A 0% AVC invalidant à 1,3,6,9 et 12 mois	124
Annexe 12. Données d'efficacité scenario TAVI taux de pose de pacemaker 40% à 1,3,6,9 et 12 mois	125
Annexe 13. Données d'efficacité scenario TAVI taux de pose de pacemaker 0% à 1,3,6,9 et 12 mois	126
Annexe 14. Données d'efficacité scenario TAVI infarctus du myocarde 2% à 1,3,6,9 et 12 mois	127
Annexe 15. Données d'efficacité scenario TAVI infarctus du myocarde 5% à 1,3,6,9 et 12 mois	128
Annexe 16. Données d'efficacité scenario TAVI hémorragie majeure 8% à 1,3,6,9 et 12 mois	129
Annexe 17. Données d'efficacité scenario TAVI hémorragie majeure 8% à 1,3,6,9 et 12 mois	130
Annexe 18. Données d'efficacité scenario TAVI fuite paravalvulaire 5% à 1,3,6,9 et 12 mois	131
Annexe 19. Données d'efficacité scenario TAVI fuite paravalvulaire 0% à 1,3,6,9 et 12 mois	132



Annexe 1. Exemple de formulaire EQ-5D L

Pour chaque rubrique, veuillez cocher UNE case, celle qui décrit le mieux votre santé AUJOURD'HUI.

MOBILITÉ

- Je n'ai aucun problème pour me déplacer à pied
- J'ai des problèmes légers pour me déplacer à pied
- J'ai des problèmes modérés pour me déplacer à pied
- J'ai des problèmes sévères pour me déplacer à pied
- Je suis incapable de me déplacer à pied

AUTONOMIE DE LA PERSONNE

- Je n'ai aucun problème pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e)
- J'ai des problèmes légers pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e)
- J'ai des problèmes modérés pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e)
- J'ai des problèmes sévères pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e)
- Je suis incapable de me laver ou de m'habiller tout(e) seul(e)

ACTIVITÉS COURANTES *(exemples: travail, études, travaux domestiques, activités familiales ou loisirs)*

- Je n'ai aucun problème pour accomplir mes activités courantes
- J'ai des problèmes légers pour accomplir mes activités courantes
- J'ai des problèmes modérés pour accomplir mes activités courantes
- J'ai des problèmes sévères pour accomplir mes activités courantes
- Je suis incapable d'accomplir mes activités courantes

DOULEURS / INCONFORT

- Je n'ai ni douleur ni inconfort
- J'ai des douleurs ou un inconfort léger(ères)
- J'ai des douleurs ou un inconfort modéré(es)
- J'ai des douleurs ou un inconfort sévère(s)
- J'ai des douleurs ou un inconfort extrême(s)

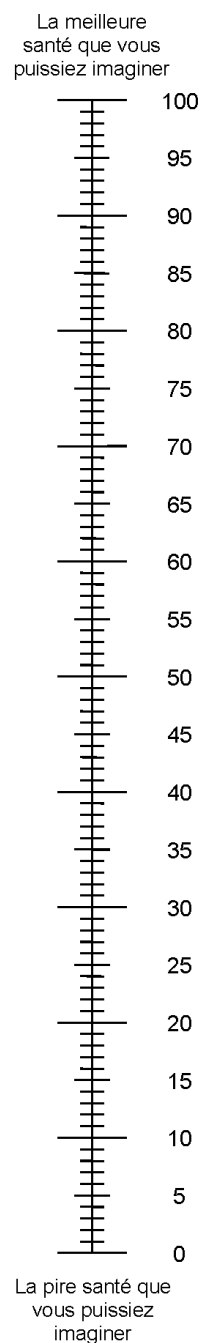
ANXIÉTÉ / DÉPRESSION

- Je ne suis ni anxieux(se) ni déprimé(e)
- Je suis légèrement anxieux(se) ou déprimé(e)
- Je suis modérément anxieux(se) ou déprimé(e)
- Je suis sévèrement anxieux(se) ou déprimé(e)
- Je suis extrêmement anxieux(se) ou déprimé(e)



- Nous aimerions savoir dans quelle mesure votre santé est bonne ou mauvaise AUJOURD'HUI.
- Cette échelle est numérotée de 0 à 100.
- 100 correspond à la meilleure santé que vous puissiez imaginer. 0 correspond à la pire santé que vous puissiez imaginer.
- Veuillez faire un X sur l'échelle afin d'indiquer votre état de santé AUJOURD'HUI.
- Maintenant, veuillez noter dans la case ci-dessous le chiffre que vous avez coché sur l'échelle.

VOTRE SANTÉ AUJOURD'HUI =



Annexe 2. Exemple d'échelle visuelle analogique de la douleur

O. Karcioglu et al. / American Journal of Emergency Medicine 36 (2018) 707-714

7

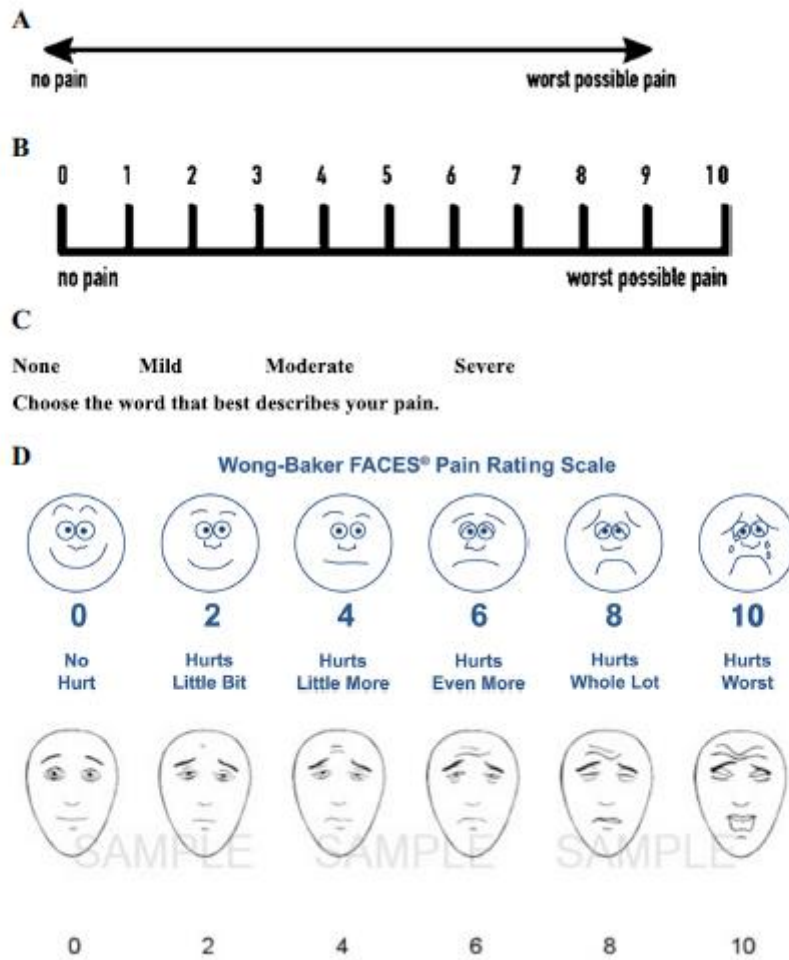


Fig. 1. A. Visual Analog Scale (VAS). B. The Numerical Rating Scale (NRS). C. Verbal Rating Scale (VRS) or Verbal Descriptor Scale (VRS). D. FACES Pain Rating Scale.

Annexe 3. Termes utilisés dans la stratégie de recherche documentaire systématisée

Étape		Type	Termes utilisés
1	1a	Termes spécifiques aux dispositifs médicaux	(Sapien [tw] OR Corevalve [tw])
	1b	Termes spécifiques à l'indication revendiquée	(Aortic Valve [tiab] OR Aortic Valve Stenosis [tiab] OR aortic valve replacement [tiab] OR Cardiomyopathy, Hypertrophic [tiab] OR Discrete Subaortic Stenosis [tiab] OR Aortic Stenosis, Supravalvular [tiab] OR Aortic Valve Insufficiency [tiab] OR Aortic Valve Prolapse [tiab] OR Aorta Valve/surgery [tiab] OR Aorta Valve Disease/surgery [tiab] OR Aorta Subvalvular Stenosis/surgery [tiab] OR Aorta Supravalvular Stenosis/surgery [tiab] OR Aorta Valve Prolapse/surgery [tiab] OR Aorta Valve Regurgitation/surgery [tiab] OR Aorta Valve Stenosis/surgery [tiab] OR Aorta Valve Prosthesis [tiab] OR Aorta Valve Replacement [tiab] OR valv* aortique* [tiab] OR aortic valve replacement [tiab] OR aorta valve replacement [tiab] OR aortic valve implantation [tiab] OR aorta valve implantation [tiab] OR aortic valve repair [tiab] OR aorta valve repair [tiab] OR aortic valv* [tiab] OR aorta valv*[tiab])
	1c	Termes spécifiques au niveau de risque de l'indication	(low risk [tw])
2		Méta-analyses et revues systématiques	(Meta-Analysis as Topic [MeSH] OR Meta-Analysis [Publication Type] OR meta-analysis [Title] OR metaanalysis [Title] OR systematic review [Title])
3		Études contrôlées randomisées	(Controlled Clinical Trials as Topic [MeSH] OR Randomized Controlled Trials as Topic [MeSH] OR Single-Blind Method [MeSH] OR Double-Blind Method [MeSH] OR Random Allocation [MeSH] OR Cross-Over Studies [MeSH] OR Controlled Clinical Trial [Publication Type] OR random* [Title])
4		Études médico-économiques	("Costs and Cost Analysis"[mesh] OR "Cost-Benefit Analysis"[mesh] OR "Quality-Adjusted Life Years"[mesh] OR "Models, Economic"[mesh])

Annexe 4. Autres données de littérature

Type d'information	Source
Autre base	Cochrane Library : <ul style="list-style-type: none"> - The Cochrane Database of Systematic Reviews - The Cochrane Controlled Trials Register
Institutions et organismes français	ANSM Assurance Maladie ATIH HAS INSERM InVs Irdes Ministère de la santé
Sociétés savantes françaises et étrangères	ACC AHA ESC SFC STS DGK
Agences et réseaux d'évaluation des technologies de santé	FDA EUnetHTA
Autres	EUROSTAT Données PMSI : scan santé Registres : SOURCE 3, France TAVI



Annexe 5. Données d'utilité dans le bras TAVI à 1, 3, 6, 9 et 12 mois

Etat de santé	Utilité/ Désutilité	Utilité totale	utilité à 6 mois	utilité à 9 mois	utilité à 12 mois
En pleine santé	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7
AVC invalidant	0,39	0,39	0,39	0,39	0,39
AVC non invalidant	-0,161	0,539	0,6195	0,65975	0,7
Accident ischémique transitoire	-0,153	0,547	0,6235	0,66175	0,7
Hémorragie grave	-0,447	0,253	0,4765	0,58825	0,7
complication vasculaire majeure	-0,00695	0,69305	0,696525	0,6982625	0,7
Fibrillation atriale	-0,0377	0,6623	0,68115	0,690575	0,7
Pacemaker permanent	-0,003	0,697	0,6985	0,69925	0,7
fuite paravalvulaire (modérée, sévère)	-0,1276	0,5724	0,6362	0,6681	0,7
Rehospitalisation	-0,1276	0,5724	0,6362	0,6681	0,7
Infarctus du myocarde	-0,1	0,6	0,65	0,675	0,7
Insuffisance rénale aigüe	-0,177	0,523	0,6115	0,65575	0,7

Annexe 6. Données d'utilité dans le bras TAVI à 1, 3, 6, 9 et 12 mois

Etat de santé	Utilité/ Désutilité	Utilité totale	utilité à 6 mois	utilité à 9 mois	utilité à 12 mois
En pleine santé	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7
AVC invalidant	0,39	0,39	0,39	0,39	0,39
AVC non invalidant	-0,161	0,539	0,6195	0,65975	0,7
Accident ischémique transitoire	-0,153	0,547	0,6235	0,66175	0,7
Hémorragie grave	-0,447	0,253	0,4765	0,58825	0,7
complication vasculaire majeure	-0,00695	0,69305	0,696525	0,6982625	0,7
Fibrillation atriale	-0,0377	0,6623	0,68115	0,690575	0,7
Pacemaker permanent	-0,003	0,697	0,6985	0,69925	0,7
fuite paravalvulaire (modérée, sévère)	-0,1276	0,5724	0,6362	0,6681	0,7
Rehospitalisation	-0,1276	0,5724	0,6362	0,6681	0,7
Infarctus du myocarde	-0,1	0,6	0,65	0,675	0,7
Insuffisance rénale aigüe	-0,177	0,523	0,6115	0,65575	0,7

Annexe 7. Données d'utilité dans le bras SAVR à 1, 3, 6, 9 et 12 mois

Etat de santé	Utilité/disutilité	Utilité à 1 mois	utilité à 3 mois	utilité à 6 mois	utilité à 9 mois	utilité à 12 mois
En pleine santé	0,66	0,66	0,66	0,66	0,66	0,66
AVC invalidant	0,39	0,39	0,39	0,39	0,39	0,39
AVC non invalidant	-0,161	0,499	0,53925	0,599625	0,64490625	0,66
Accident ischémique transitoire	-0,153	0,507	0,54525	0,602625	0,64565625	0,66
Hémorragie grave	-0,447	0,213	0,32475	0,492375	0,61809375	0,66
complication vasculaire majeure	-0,00695	0,65305	0,6547875	0,65739375	0,659348438	0,66
Fibrillation atriale	-0,0377	0,6223	0,631725	0,6458625	0,656465625	0,66
Pacemaker permanent	-0,003	0,657	0,65775	0,658875	0,65971875	0,66
fuite paravalvulaire (modérée, sévère)	-0,1276	0,5324	0,5643	0,61215	0,6480375	0,66
Rehospitalisation	-0,1276	0,5324	0,5643	0,61215	0,6480375	0,66
Infarctus du myocarde	-0,1	0,56	0,585	0,6225	0,650625	0,66
Insufisance rénale aigüe	-0,177	0,483	0,52725	0,593625	0,64340625	0,66



Annexe 9. Données d'efficacité scenario décès TAVI 0 % à 1, 3, 6, 9 et 12 mois

	Jalon 1 mois				Jalon 3 mois				Jalon 6 mois				Jalon 9 mois				Jalon 12 mois						
	TAVI 1 month %	n	Coût	Utilité	TOT U	n	Coût	Utilité	TOT U	n	Coût	Utilité	TOT U	n	Coût	Utilité	TOT U	n	Coût	Utilité	TOT U	Utilité/Disutilité	
Probability																							
Alive well		502	4326050	0,7	29,28333	472,5		0,7	55,125	443		0,7	77,525	413,5		0,7	72,3625	384		0,71	68,16	0,7	
Death	0	0		0		4,75		0	0	4,75		0	0	4,75		0	0	4,75		0	0	na	
Stroke	3,4	34	0					0				0				0				0	0	na	
Disabling stroke	0,5	5	99131,05	0,39	0,1625	0,75	8406,435	0,39	0,04875	0,75	14869,66	0,39	0,073125	0,75	14869,66	0,39	0,073125	0,75	14869,66	0,39	0,073125	0,39	
Non Disabling Stroke	2,9	29	249911,3	0,539	1,302583	0,75	599,7525	0,57925	0,072406	0,75	14869,66	0,6195	0,11615625	0,75	14869,66	0,65975	0,123703	0,75	14869,66	0,71	0,133125	-0,161	
TIA	0,6	6	51705,78	0,547	0,2735	2,75	2199,093	0,58525	0,26824	2,75	2199,093	0,6235	0,42865625	2,75	2199,093	0,66175	0,454953	2,75	2199,093	0,71	0,488125	-0,153	
Major bleeding	2,4	24	241207,4	0,253	0,506	2	6605,4	0,36475	0,121583	2	6605,4	0,4765	0,23825	2	6605,4	0,58825	0,294125	2	6605,4	0,71	0,355	-0,447	
Vascular injury (Major vascular complication)	3,8	38	381911,8	0,69305	2,194658	0	0	0,694788	0	0	0	0,696525	0	0	0	0,698263	0	0	0	0,71	0	-0,00695	
Atrial fibrillation	7,7	77	773873,9	0,6623	4,249758	5,25	11868,78	0,671725	0,587759	5,25	11868,78	0,68115	0,894009375	5,25	11868,78	0,690575	0,90638	5,25	11868,78	0,71	0,931875	-0,0377	
New permanent pace maker	17,4	174	2339790	0,697	10,1065	5	24147,2	0,69775	0,581458	5	24147,2	0,6985	0,873125	5	24147,2	0,69925	0,874063	5	24147,2	0,71	0,8875	-0,003	
>= paravalvular leak (moderate,severe)	3,4	34	341710,5	0,5724	1,6218	0,5	2551,435	0,6043	0,050358	0,5	2551,435	0,6362	0,079525	0,5	2551,435	0,6681	0,083513	0,5	2551,435	0,71	0,08875	-0,1276	
Rehospitalization	2,5	25	639024,5	0,5724	1,1925	5,75	45674,32	0,6043	0,579121	5,75	45674,32	0,6362	0,9145375	5,75	45674,32	0,6681	0,960394	5,75	45674,32	0,71	1,020625	-0,1276	
Myocardial infarction	0,9	9	90452,79	0,6	0,45	2	5400,12	0,625	0,208333	2	5400,12	0,65	0,325	2	5400,12	0,675	0,3375	2	5400,12	0,71	0,355	-0,1	
Acute kidney injury (2 or 3)	0,9	9	90452,79	0,523	0,39225	0	0	0,56725	0	0	0	0,6115	0	0	0	0,65575	0	0	0	0,71	0	-0,177	
TAVI LPPR			15419210					0															
PACE MAKER LPPR								24147,2															
TOTAL			25044432		51,73538		131599,7		57,64301		152332,9		81,46738438		152332,9		76,47025		152332,9		72,49313		
COU TAVI	25 633 030,57 €																						
UTILITE TAVI	339,8091568																						

Serment de Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.



L'analyse médico-économique, outil majeur de la fixation du prix et du remboursement des dispositifs médicaux : exemple de l'évaluation des valves aortiques percutanées en bas risque chirurgical

L'analyse médico-économique s'est développée au cours du 21^{ème} siècle pour devenir un outil majeur d'évaluation des dispositifs médicaux innovants.

Combinant les arguments cliniques mais aussi l'impact financier pour le système de santé, c'est un outil multidimensionnel.

Ce travail illustre les mécanismes d'abord d'un point de vue théorique en reprenant les concepts façonnant une analyse médico-économique tel que l'impact budgétaire, l'analyse d'efficacité ou encore l'analyse d'efficacité.

Pour mieux en comprendre les subtilités, le groupe YCAR a réalisé une étude médico-économique des valves aortiques percutanées en bas risque chirurgical en 2021. L'étude a été menée alors qu'aucune analyse médico-économique n'avait encore été réalisée en France sur le sujet.

La publication de la HAS, par la suite, de deux analyses médico-économiques par des industriels dans la même indication permettent une comparaison directe de la méthodologie et des résultats entre les trois études. Si les résultats diffèrent entre les études, les conclusions tendent à affirmer que les valves aortiques percutanées dans le bas risque chirurgical apportent une plus-value pour le patient en termes de qualité de vie sur le court terme. En revanche, il manque des données en vie réelle pour conclure sur le moyen et le long terme.

Mots-clés : Valves aortiques percutanées, Bas risque chirurgical, Étude médico-économique

Medico-economic analysis as a tool to fix the price and the reimbursement of medical devices: example of the evaluation of Transcatheter Aortic Valve Implantation in low risk surgical

Medico-economic analysis started to be developed in the 21st century to become a major tool for the evaluation of innovative medical devices. Combining clinical arguments and financial impacts for the health system, it is a complete tool. This work illustrates the mechanisms shaping a medico-economic analysis such as budget impact, efficiency analysis and effectiveness analysis. To illustrate this theoretical analysis, a study was conducted in 2021 by the group YCAR on Transcatheter Aortic Valve implantation for the low surgical risk. This study was the first conducted in France. The publication, the same year, by the HAS, of two medico-economic analysis in the same indication sponsored by laboratories allows a direct methodological and results comparison between the two studies. Although results differ between the three studies, a similar conclusion appears to affirm that Transcatheter Aortic Valve implantation in low-risk surgery brings an added value for the patient in terms of quality of life in a short-term period. Real life data is missing to conclude for mid-term and long-term period.

Keywords: Transcatheter Aortic Valve Implantation, Low risk surgical, Medico-economic analysis

