



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS D'EFFICIENCE

MITRACLIP™

Abbott France SAS

Date de validation par la CEESP : 7 avril 2015



# Sommaire

|                                                                                               |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Abréviations .....                                                                            | 5         |
| <b>1. Avis de la CEESP .....</b>                                                              | <b>6</b>  |
| 1.1 Objectif et contexte de l'étude .....                                                     | 6         |
| 1.2 Conformité de l'évaluation économique aux recommandations méthodologiques de la HAS ..... | 6         |
| 1.2.1 Analyse coût-efficacité .....                                                           | 6         |
| 1.2.2 Analyse d'impact budgétaire .....                                                       | 7         |
| 1.3 Conclusion de la CEESP sur l'efficacité .....                                             | 7         |
| 1.4 Données complémentaires .....                                                             | 8         |
| <b>2. Annexe 1 – Contexte de la demande .....</b>                                             | <b>9</b>  |
| 2.1 Objet, contexte de la demande et indications .....                                        | 9         |
| 2.2 Produit concerné par la demande .....                                                     | 9         |
| 2.3 Place dans la stratégie thérapeutique .....                                               | 10        |
| 2.3.1 L'insuffisance mitrale primaire .....                                                   | 10        |
| 2.3.2 L'insuffisance mitrale secondaire .....                                                 | 10        |
| 2.4 Historique d'autorisation de mise sur le marché .....                                     | 11        |
| 2.5 Historique du remboursement et de la prise en charge par Mitraclip™ .....                 | 11        |
| 2.6 Population cible .....                                                                    | 12        |
| 2.7 Documents support de l'analyse critique .....                                             | 13        |
| <b>3. Annexe 2 - Analyse critique détaillée du modèle d'efficacité .....</b>                  | <b>14</b> |
| 3.1 Objectif de l'étude économique proposée .....                                             | 14        |
| 3.1.1 Objectif tel que proposé par l'industriel .....                                         | 14        |
| 3.1.2 Analyse critique de l'objectif .....                                                    | 14        |
| 3.2 Choix structurants concernant l'évaluation .....                                          | 14        |
| 3.2.1 Les choix structurants tels que présentés par l'industriel .....                        | 14        |
| 3.2.2 Analyse critique concernant les choix structurants .....                                | 15        |
| 3.3 La modélisation .....                                                                     | 18        |
| 3.3.1 La modélisation telle que présentée par l'industriel .....                              | 18        |
| 3.3.2 Analyse critique concernant la modélisation .....                                       | 21        |
| 3.3.3 Evaluation des résultats de santé telle que présentée par l'industriel .....            | 23        |
| 3.3.4 Analyse critique de l'évaluation des résultats de santé .....                           | 24        |
| 3.4 Mesure et valorisation des coûts .....                                                    | 25        |
| 3.4.1 Evaluation des coûts telle que présentée par l'industriel .....                         | 25        |
| 3.4.2 Analyse critique de l'évaluation des coûts .....                                        | 27        |
| 3.5 Présentation des résultats et analyses de sensibilité .....                               | 29        |
| 3.5.1 Présentation par l'industriel .....                                                     | 29        |
| 3.5.2 Analyse critique de la présentation des résultats et de l'analyse de sensibilité .....  | 32        |
| 3.6 Commentaires généraux .....                                                               | 33        |
| <b>4. Annexe 3 - Analyse critique détaillée du modèle d'impact budgétaire .....</b>           | <b>34</b> |
| 4.1 Objectif de l'analyse proposée .....                                                      | 34        |
| 4.1.1 Objectif tel que proposé par l'industriel .....                                         | 34        |
| 4.1.2 Analyse critique de l'objectif .....                                                    | 34        |
| 4.2 Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire .....                                 | 34        |
| 4.2.1 Les choix structurants tels que présentés par les auteurs .....                         | 34        |
| 4.2.2 Analyse critique concernant les choix structurants .....                                | 35        |
| 4.3 Identification et mesure des coûts .....                                                  | 36        |
| 4.3.1 Identification et mesure des coûts telles que présentées par les auteurs .....          | 36        |
| 4.3.2 Analyse critique concernant l'identification et la mesure des coûts .....               | 37        |

|           |                                                                                        |           |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 4.4       | Résultats.....                                                                         | 37        |
| 4.4.1     | Les résultats de l'analyse d'impact budgétaire tels que présentés par les auteurs..... | 37        |
| 4.4.2     | Analyse critique concernant les résultats de l'analyse d'impact budgétaire.....        | 38        |
| 4.5       | Analyses de sensibilité .....                                                          | 38        |
| 4.5.1     | Analyses de sensibilité telles que présentées par les auteurs .....                    | 38        |
| 4.5.2     | Analyse critique des analyses de sensibilité .....                                     | 40        |
| 4.6       | Commentaires généraux .....                                                            | 40        |
| <b>5.</b> | <b>Annexe 4 – Synthèse de l'analyse critique .....</b>                                 | <b>41</b> |
| <b>6.</b> | <b>Annexe 5 – Echange avec l'industriel .....</b>                                      | <b>43</b> |
|           | Références .....                                                                       | 46        |

## Abréviations

|             |                                                                                     |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| CDS .....   | <i>Clip Delivery System</i>                                                         |
| CEESP..     | Commission évaluation économique et santé publique                                  |
| CNAMTS      | Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés                      |
| CNEDiMTS    | Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et technologies de santé |
| DIM ....    | Département de l'information médicale                                               |
| GHS .....   | Groupe homogène de séjour                                                           |
| Grade de RM | Grade de régurgitation mitrale                                                      |
| HAS.....    | Haute Autorité de Santé                                                             |
| IC .....    | Insuffisance cardiaque                                                              |
| IEC.....    | Inhibiteur de l'enzyme de conversion                                                |
| IM .....    | Insuffisance mitrale                                                                |
| LVESD ..    | <i>Left Ventricular End-Systolic Diameter</i>                                       |
| LVEF .....  | <i>Left Ventricular Ejection Fraction</i>                                           |
| MSAC.....   | <i>Medical Services Advisory Committee</i>                                          |
| NHC.....    | <i>National Health Committee</i>                                                    |
| OCDE ...    | Organisation de coopération et de développement économique                          |
| PHRC....    | Programme hospitalier de recherche clinique                                         |
| PMSI ....   | Programme de médicalisation des systèmes d'information                              |
| QALY ....   | <i>Quality Adjusted Life Year</i>                                                   |
| RDCR...     | Ratio différentiel coût résultat                                                    |
| RM .....    | Régurgitation mitrale                                                               |
| SSR.....    | Soins de suite et de réadaptation                                                   |

# 1. Avis de la CEESP

## 1.1 Objectif et contexte de l'étude

L'étude expertisée portant sur le dispositif Mitraclip™ a été déposée auprès de la CEESP par le laboratoire Abbott France pour soutenir une demande d'évaluation par la CNEDiMTS dans le cadre d'une première inscription sur la liste des produits et prestations visée à l'article L165-1 du Code de la Sécurité Sociale. Le marquage CE a été obtenu le 4 mars 2008. La demande entre dans le cadre du décret n°2012-116 du 2 octobre 2012 :

- l'industriel revendique une ASA I ;
- le chiffre d'affaires annuel attendu est inférieur à 5 millions d'euros TTC après deux années de commercialisation, mais l'industriel revendique un impact sur :
  - l'organisation des soins ;
  - les conditions de prise en charge des malades.

Le laboratoire Abbott revendique un prix de [REDACTED] € pour Mitraclip™.

Lors du dépôt du dossier, l'objectif de l'évaluation économique présentée était d'évaluer l'efficience de Mitraclip™ dans l'indication de « traitement de l'insuffisance mitrale chez les patients non éligibles à la chirurgie ou à haut risque chirurgical ».

Ce dispositif est actuellement en cours d'évaluation dans un Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) identifié sous le nom MITRA-FR (12-027-0355) et portant sur des patients avec insuffisance mitrale fonctionnelle et jugés non éligibles à un geste correcteur sur la valve par abord chirurgical. L'indication du PHRC est celle des patients atteints d'insuffisance mitrale fonctionnelle avec fraction d'éjection entre 15 et 40% et ayant été hospitalisés pour insuffisance cardiaque au cours des 12 derniers mois. La HAS a pour principe de ne pas évaluer les indications qui font l'objet d'une évaluation en cours dans le cadre d'un PHRC.

Cette information a été transmise au laboratoire Abbott qui a donc révisé les indications de Mitraclip™ et a soumis un dossier avec de nouvelles indications à la CNEDiMTS le 30/07/2014. L'évaluation économique a, elle, été maintenue sans modification.

Les indications pour lesquelles Abbott revendique un remboursement sont dorénavant :

- (I) le traitement de l'insuffisance mitrale dégénérative ou mixte (fonctionnelle et dégénérative) chez les patients non éligibles à la chirurgie ou à haut risque chirurgical et présentant une insuffisance mitrale modérée (3+) ou sévère (4+) ;
- (II) le traitement de l'insuffisance mitrale fonctionnelle chez les patients non éligibles à la chirurgie ou à haut risque chirurgical et présentant une insuffisance mitrale modérée (3+) ou sévère (4+) et une fraction d'éjection > 40% et n'ayant pas été hospitalisés pour insuffisance cardiaque dans les 12 mois précédents.

## 1.2 Conformité de l'évaluation économique aux recommandations méthodologiques de la HAS

### 1.2.1 Analyse coût-efficacité

Après examen de l'évaluation économique réalisée par Abbott, la CEESP a identifié trois réserves majeures dans cette évaluation :

- L'analyse économique ne distingue pas les indications de Mitraclip™ selon le type et le stade de l'insuffisance mitrale. Ceci a deux effets qui, chacun, soulève une réserve majeure. D'une part, la population d'analyse retenue dans la modélisation est inappropriée puisqu'elle agrège

des populations d'analyse qui devraient être distinguées, chacune devant faire l'objet d'une évaluation économique propre. D'autre part, l'évaluation proposée ne porte pas sur les bons comparateurs qui auraient eux aussi dû être distingués selon l'indication et donc la population d'analyse.

- Dans l'évaluation économique déposée par l'industriel, l'absence de résultats de santé mesurés en termes de qualité de vie est une troisième réserve majeure, l'insuffisance mitrale étant à l'origine d'une dégradation marquée de la qualité de vie des patients.

Ces réserves majeures et d'autres sont détaillées dans l'annexe de l'avis (tableau de synthèse sur les réserves, page 44).

Du fait de ces trois réserves majeures, la CEESP juge l'évaluation économique de Mitraclip™ proposée par l'industriel comme non conforme méthodologiquement aux recommandations de la HAS.

### **1.2.2 Analyse d'impact budgétaire**

Comme l'évaluation économique proposée, l'analyse d'impact budgétaire ne distingue pas les indications de Mitraclip™ selon le type et le stade de l'insuffisance mitrale. Ceci a deux effets qui, chacun, soulève une réserve majeure. D'une part, la population retenue dans la modélisation est inappropriée puisqu'elle agrège des populations d'analyse qui devraient être distinguées, chacune devant faire l'objet d'une étude d'impact budgétaire propre. D'autre part, l'analyse proposée ne porte pas sur les bons comparateurs qui auraient eux aussi dû être distingués selon l'indication et donc la population d'analyse.

L'ensemble de ces réserves amène la CEESP à ne pas considérer l'étude d'impact budgétaire proposée par l'industriel comme méthodologiquement acceptable.

## **1.3 Conclusion de la CEESP sur l'efficience**

L'absence de distinction des indications de l'implantation de Mitraclip™ selon le type et le stade de l'insuffisance mitrale, ses conséquences en termes de choix inapproprié de la population d'analyse et des stratégies de prise en charge ainsi que l'impact inconnu de Mitraclip™ sur l'amélioration de la qualité de vie des patients souffrant d'insuffisance mitrale et dont le pronostic vital est engagé ne permettent pas à la CEESP de se prononcer sur l'efficience du dispositif médical dans les indications revendiquées par l'industriel.

La CEESP regrette l'absence de documentation de l'impact de l'introduction de Mitraclip™ sur les conditions de prise en charge des malades et sur l'organisation du système de soins. A part l'information sur le coût de l'implantation de Mitraclip™ (■■■■■■■■■■), l'évaluation économique proposée ne fournit pas de données montrant que cette implantation affecte la répartition des coûts totaux en termes de durée de séjour ou de fréquence des ré-hospitalisations pour l'ensemble des catégories de patients souffrant d'insuffisance mitrale et pris en charge en France : les patients opérés, non opérés et ceux bénéficiant de l'implantation de Mitraclip™. Par ailleurs, la courbe d'apprentissage de la technique d'implantation de Mitraclip™ aurait dû être prise en compte dans l'évaluation de cette stratégie mettant en évidence son impact potentiel en termes d'efficacité et de sécurité (complications liées) et son éventuelle répercussion sur la durée de réalisation de la procédure. L'anticipation de l'évolution des pratiques, associée notamment à ce phénomène d'apprentissage, aurait pu être envisagée.

La CEESP souligne qu'une future évaluation économique de Mitraclip™ devrait distinguer :

- les patients à haut risque chirurgical qui peuvent, selon le type d'insuffisance mitrale, relever de chirurgie de réparation ou de remplacement valvulaire ou d'un traitement médical optimal ;

- les patients pour lesquels il n'existe pas d'alternative thérapeutique (patients souffrant d'insuffisance mitrale dégénérative, non-éligibles à une chirurgie conventionnelle suite à un risque opératoire trop élevé ou à la présence de comorbidités...) pouvant faire l'objet d'une implantation de Mitraclip™.

Enfin, la CEESP rappelle la nécessité d'informer le patient sur les incertitudes liées à l'efficacité et à la sécurité de la procédure.

## **1.4 Données complémentaires**

- Une évaluation économique et une étude d'impact budgétaire réalisées en fonction du type de l'insuffisance mitrale, du grade de régurgitation mitrale et de la prise en charge de la pathologie en France sont attendues. Les éléments développés dans l'analyse critique de l'évaluation économique pourraient notamment être pris en compte par l'industriel pour améliorer la qualité de la modélisation et la prise en compte des résultats de santé.
- Des résultats de santé exprimés en années de vie ajustées sur la qualité de vie sont attendus. Ces résultats devraient porter sur des données françaises intégrant notamment les pertes d'utilités liées à la survenue des événements indésirables.

## 2. Annexe 1 – Contexte de la demande

### 2.1 Objet, contexte de la demande et indications

L'évaluation économique de Mitraclip™ est déposée auprès de la CEESP par le laboratoire Abbott France pour soutenir une demande d'évaluation par la CNEDiMTS dans le cadre d'une première inscription sur la liste des produits et prestations visée à l'article L165-1 du Code de la Sécurité Sociale. La demande entre dans le cadre du décret n°2012-116 du 2 octobre 2012 :

- l'industriel revendique une ASA I;
- le chiffre d'affaires annuel attendu est inférieur à 5 millions d'euros TTC après deux années de commercialisation, mais l'industriel revendique un impact sur :
  - l'organisation des soins ;
  - les conditions de prise en charge des malades.

L'industriel a déposé à la CEESP le dossier Mitraclip™ dans l'indication (initiale) de l'insuffisance mitrale chez les patients non éligibles à la chirurgie ou à haut risque chirurgical le 19 juin 2014.

Cependant, comme l'évaluation de Mitraclip™ ne pouvait être envisagée sur les indications du Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) en cours<sup>1</sup>, l'industriel, sollicitant le remboursement de Mitraclip™ dans le traitement de l'insuffisance mitrale chez les patients non éligibles à la chirurgie ou à haut risque chirurgical et présentant une insuffisance mitrale modérée (3+) ou sévère (4+), a modifié les indications qu'il revendiquait. Les indications finalement revendiquées dans le cadre de sa demande d'une première inscription sur la liste des produits et prestations remboursables sont :

- traitement de l'insuffisance mitrale dégénérative ou mixte (fonctionnelle et dégénérative) chez les patients non éligibles à la chirurgie ou à haut risque chirurgical et présentant une insuffisance mitrale modérée (3+) ou sévère (4+) ;
- traitement de l'insuffisance mitrale fonctionnelle chez les patients non éligibles à la chirurgie ou à haut risque chirurgical et présentant une insuffisance mitrale modérée (3+) ou sévère (4+) et une fraction d'éjection > 40% et n'ayant pas été hospitalisés pour insuffisance cardiaque dans les 12 mois précédents.

### 2.2 Produit concerné par la demande

Mitraclip™ est un dispositif médical dont la discipline d'application est la cardiologie interventionnelle. Il permet la reconstruction par voie percutanée de la valve mitrale grâce à un rapprochement fixe des valvules. Le système Mitraclip™ est composé de 2 éléments principaux et d'accessoires (non détaillés par l'industriel) :

- Le système de mise en place du clip composé de 3 parties :
  - le clip proprement dit ;
  - un manchon orientable ;
  - le cathéter de largage ;
- Le cathéter guide orientable avec un dilateur.

---

<sup>1</sup> Le dispositif Mitraclip™ est en cours d'évaluation dans un Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) identifié sous le nom MITRA-FR-(12-027-0355). Il s'agit d'une étude contrôlée randomisée visant à comparer le traitement médical optimal versus Mitraclip™ + traitement médical optimal chez des patients avec insuffisance mitrale fonctionnelle et jugés non éligibles à un geste correcteur sur la valve par abord chirurgical. L'indication du PHRC est celle des patients atteints d'insuffisance mitrale fonctionnelle avec fraction d'éjection entre 15 et 40% et ayant été hospitalisés pour insuffisance cardiaque au cours des 12 derniers mois.

Le clip Mitraclip™ est destiné à être implanté chez le patient et à y demeurer à vie.

L'évaluation économique porte sur l'indication suivante : « traitement de l'insuffisance mitrale chez les patients non éligibles à la chirurgie ou à haut risque chirurgical ».

Abbott France revendique un prix de [REDACTED] € HT par dispositif soit [REDACTED] € TTC.

## 2.3 Place dans la stratégie thérapeutique

Il existe deux types d'insuffisance mitrale, entraînant des prises en charge des patients différentes et induisant des comparateurs pertinents à la stratégie Mitraclip™ différents :

- l'IM primaire : un défaut de la valve mitrale engendre à terme une insuffisance cardiaque. La principale cause de l'insuffisance mitrale primaire est dégénérative ;
- l'IM secondaire (ou fonctionnelle, ischémique ou non) : le remodelage du ventricule gauche aboutit à une insuffisance cardiaque, la valve mitrale est saine mais distendue.

La prise en charge thérapeutique varie selon le type d'insuffisance mitrale.

### 2.3.1 L'insuffisance mitrale primaire

Il n'existe pas de traitements médicamenteux pour traiter l'insuffisance mitrale primaire. Les traitements existants permettent de soulager les symptômes liés à l'insuffisance mitrale.

Concernant les patients ayant une insuffisance mitrale primaire sévère chronique, la chirurgie de remplacement valvulaire ou de réparation valvulaire représente une option de prise en charge mais dépend essentiellement de trois facteurs : l'anatomie de la valve mitrale, l'expertise chirurgicale disponible et l'état clinique du patient. La chirurgie est indiquée pour des patients symptomatiques, dès lors qu'aucune contre-indication n'existe. La prise en charge chirurgicale de patients asymptomatiques dépend de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, du volume téléstolique du ventricule gauche et de la présence d'une fibrillation auriculaire.

Il est recommandé de privilégier la réparation valvulaire mitrale au remplacement compte tenu de l'obtention de meilleurs résultats postopératoires en termes d'amélioration de la survie, de la fonction ventriculaire gauche et de la diminution des événements secondaires.

**Pour les patients non-éligibles à une chirurgie conventionnelle suite à un risque opératoire trop élevé ou à la présence de comorbidités, il n'existe pas d'alternative.**

### 2.3.2 L'insuffisance mitrale secondaire

L'insuffisance mitrale secondaire est expliquée par une dysfonction ventriculaire gauche. **Le traitement médicamenteux de l'insuffisance cardiaque est le traitement de première intention de l'insuffisance mitrale secondaire. Dans le cas d'une insuffisance cardiaque persistante en dépit d'un traitement médical optimal, la resynchronisation cardiaque peut être associée.**

La chirurgie valvulaire mitrale (remplacement ou plastie) est une option moins évidente dans la prise en charge de l'insuffisance mitrale secondaire que dans la prise en charge de l'insuffisance mitrale primaire avec une surmortalité opératoire et un pronostic à long terme moins favorable compte tenu de l'âge avancé des patients ou du facteur pronostique de la dysfonction ventriculaire gauche. Les recommandations européennes proposent la chirurgie de la valve mitrale seulement dans certains contextes spécifiques :

- la chirurgie de la valve mitrale peut être envisagée dans le cadre d'une insuffisance mitrale secondaire d'origine ischémique en tant que procédure combinée à la revascularisation myocardique par pontage coronarien ;
- la chirurgie isolée de la valve mitrale ne peut être envisagée que pour des patients ayant une insuffisance mitrale sévère, symptomatique, réfractaire au traitement médical bien mené, ayant

peu de comorbidités associées et pour lesquels la revascularisation ne constitue pas une indication.

## 2.4 Historique d'autorisation de mise sur le marché

Le marquage CE a été obtenu le 4 mars 2008 et les premières commercialisations ont été effectuées aux USA en septembre 2008. Mitraclip™ a reçu l'autorisation de commercialisation par la FDA en octobre 2013. En France, Mitraclip™ a été utilisé pour la première fois le 1<sup>er</sup> décembre 2010. Au total, jusqu'en mars 2014, il y a eu [REDACTED] unités de *Clip Delivery System* (CDS) distribuées en France dans [REDACTED] établissements, notamment dans le cadre de PHRC.

## 2.5 Historique du remboursement et de la prise en charge par Mitraclip™

Le tableau 1 présente les conditions de commercialisation, de remboursement et les coûts de Mitraclip™ en Europe dans le cas d'une insuffisance de la valve mitrale. En France, Mitraclip™ n'est pas remboursé par l'Assurance Maladie. En Europe, il est remboursé à un taux de 100% en Italie, au Royaume-Uni, en Allemagne et en Espagne. En Autriche, la prise en charge par la collectivité n'est pas recommandée.

Au niveau international, si les évaluations de la prise en charge de Mitraclip™ se fondent pratiquement sur les mêmes études cliniques, les recommandations diffèrent :

- le NICE recommandait en 2009 la prise en charge des patients éligibles à la chirurgie et encourageait la poursuite des recherches cliniques et la mise en œuvre d'études pour les patients inopérables ;
- la FDA restreint la prise en charge aux patients avec insuffisance mitrale d'origine dégénérative et ayant un risque chirurgical prohibitif ;
- l'Australie et la Nouvelle-Zélande ne recommandent pas la prise en charge du dispositif par la collectivité, en raison notamment de l'incertitude sur son bénéfice clinique et sa sécurité.

**Tableau 1. Commercialisation, remboursement et coûts de Mitraclip™ en Europe dans l'indication concernée par la demande – Source : Industriel - Rapport de présentation avril 2014**

| Pays        | Commercialisation                                                    | Remboursement                                                                         | Coût du produit ou de la technologie*    |
|-------------|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| France      | <input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non<br>Taux : ____ % | ██████ € TTC par dispositif (TVA = 5,5%) |
| Italie      | <input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non | <input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non<br>Taux : 100 %  | ██████ € TTC par dispositif (TVA = 4%)   |
| Royaume-Uni | <input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non | <input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non<br>Taux : 100%   | ██████ € TTC par dispositif (TVA = 20%)  |
| Espagne     | <input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non | <input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non<br>Taux : 100 %  | ██████ € TTC par dispositif (TVA = 10%)  |
| Allemagne   | <input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non | <input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non<br>Taux : 100 %  | ██████ € TTC par dispositif (TVA = 7%)   |
| Suède       | <input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non | <input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non<br>Taux : 100 %  | ██████ € TTC par dispositif (TVA = 25%)  |
| Norvège     | <input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non | <input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non<br>Taux : 100 %  | ██████ € TTC par dispositif (TVA = 25%)  |
| Danemark    | <input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non | <input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non<br>Taux : 100 %  | ██████ € TTC par dispositif (TVA = 25%)  |
| Finlande    | <input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non | <input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non<br>Taux : 100 %  | ██████ € TTC par dispositif (TVA = 24%)  |

\*Il s'agit du coût unitaire lié au dispositif. Il s'agit d'un coût par procédure si plusieurs clips sont implantés, le coût reste le même.

## 2.6 Population cible

Selon l'industriel, la population cible de patients présentant une IM modérée (3+) à sévère (4+) et à haut risque chirurgical est comprise entre 1000 et 1600 patients en France.

Toutefois, s'il est possible d'estimer la population rejointe à partir des données du PMSI, il n'est pas aisé d'estimer la population cible. Le recensement des actes chirurgicaux de réparation de la valve mitrale avec ou sans pose d'anneau fait état de 4 707 actes de réparations valvulaires mitrales entre 2011 et 2013 (dont 2 091 actes d'annuloplastie atrioventriculaire gauche). Selon lung et al. (2003), 31,8% des patients symptomatiques ayant une valvulopathie sévère sont contre-indiqués à la chirurgie et 61,3% des insuffisances mitrales sont d'origine dégénérative. La population rejointe peut être estimée à 1 350 patients par an. Néanmoins, tous les patients ne sont pas éligibles à la technique Mitraclip™ compte tenu de contre-indications anatomiques et l'estimation ne peut être calculée avec plus de précision.

## 2.7 Documents support de l'analyse critique

Cinq documents et des publications transmis à la HAS ont permis de documenter l'analyse critique :

- un rapport technique de l'étude d'efficience : Mitraclip™ – Abbott Vascular avril 2014 ;
- un rapport technique de l'analyse d'impact budgétaire, Mitraclip™ – Abbott Vascular avril 2014 ;
- un rapport de présentation, juin 2014 ;
- une version du modèle de l'impact budgétaire sous Excel ;
- une version du modèle de l'évaluation économique sous Excel ;
- les publications citées par l'industriel.

Une liste de questions techniques a été adressée à l'industriel (annexe 5) à laquelle une réponse écrite a été fournie le 13 février 2015.

L'analyse critique tient compte des réponses de l'industriel aux questions techniques.

Cette analyse évalue la conformité de l'évaluation économique au regard du guide méthodologique en vigueur (HAS, 2011). Elle est détaillée dans l'annexe 2.

## **3. Annexe 2 - Analyse critique détaillée du modèle d'efficacité**

### **3.1 Objectif de l'étude économique proposée**

#### **3.1.1 Objectif tel que proposé par l'industriel**

Lors du dépôt du dossier, l'objectif de l'évaluation économique proposé était d'évaluer l'efficacité de Mitraclip™ dans l'indication de « traitement de l'insuffisance mitrale chez les patients non éligibles à la chirurgie ou à haut risque chirurgical ».

Dans le dossier soumis à la CNEDiMTS, l'industriel a mis à jour les indications revendiquées pour la technique Mitraclip™ :

**(I)** : le traitement de l'insuffisance mitrale dégénérative ou mixte (fonctionnelle et dégénérative) chez les patients non éligibles à la chirurgie ou à haut risque chirurgical et présentant une insuffisance mitrale modérée (3+) ou sévère (4+) ;

**(II)** : le traitement de l'insuffisance mitrale fonctionnelle chez les patients non éligibles à la chirurgie ou à haut risque chirurgical et présentant une insuffisance mitrale modérée (3+) ou sévère (4+) et une fraction d'éjection > 40% et n'ayant pas été hospitalisés pour insuffisance cardiaque dans les 12 mois précédents.

Lors de l'échange technique avec la CEESP, l'industriel a précisé que l'indication initiale soumise dans le rapport technique de l'étude d'efficacité était intégralement superposable aux indications (I) et (II).

#### **3.1.2 Analyse critique de l'objectif**

Les stratégies comparées ne sont ni précisées ni argumentées par rapport au type d'insuffisance mitrale et aux données utilisées dans la modélisation économique (cf. analyse critique des stratégies comparées, page 15).

### **3.2 Choix structurants concernant l'évaluation**

#### **3.2.1 Les choix structurants tels que présentés par l'industriel**

##### **► L'analyse économique et le choix du critère de résultat**

L'évaluation économique présentée est une analyse d'efficacité du dispositif médical au travers une analyse de référence de type coût-efficacité. Le ratio différentiel coût-résultat (RDCR) est exprimé en coût / année de vie gagnée. Le choix de ce critère de résultat de santé clinique est cohérent avec les données de survie disponibles dans les études « EVEREST II HRR » et « REALISM ».

L'absence de données d'utilité et de qualité de vie dans ces deux études n'a pas rendu possible la réalisation d'une analyse coût-utilité. En effet, les protocoles des différents essais étudiés pour ces études comportaient seulement un recueil de qualité de vie avec le questionnaire SF-36, sur des patients de plusieurs pays. Les données de SF-36 n'ont pas été scorées en utilité via la SF-6D et la transposition des données d'utilité pour la France n'a pas été réalisée dans l'étude EVEREST. Par conséquent, cette option n'a pas été choisie dans le modèle médico-économique notamment au regard de l'incertitude introduite due au profil polyopathologique des patients.

Le coût par décès évité et le coût des ré-hospitalisations annuelles évitées ont été prévus comme seconds critères de résultat de santé.

### ► La perspective

L'analyse a été réalisée selon la perspective de l'assurance maladie.

Ce choix est argumenté :

- les patients sont en ALD pour leur affection et pris en charge à 100% par l'assurance maladie, la part des complémentaires de santé et le reste à charge des patients ne sont en conséquence pas analysés ;
- les données de coûts issues de l'analyse PMSI menée et de la cohorte lyonnaise reposent sur une valorisation en tarif par GHS. En l'absence de détail des coûts, une valorisation par les coûts de production et les tarifs de l'ENC n'est pas envisageable ;
- la population est âgée : les pertes de productivité sont mineures ;
- les coûts directs dits familiaux ne sont pas observables.

### ► L'horizon temporel et l'actualisation

L'horizon temporel considéré est de 5 ans. Ce choix est justifié par la littérature sur le sujet qui propose des extrapolations à 5 ans après la pose de Mitraclip™. Par ailleurs, considérant la mortalité particulièrement élevée de la stratégie de référence et l'âge des patients (supérieur à 70 ans), il a été supposé qu'un horizon de 5 ans pouvait être considéré comme un horizon « vie entière ». L'estimation de la survie attendue au-delà de cet horizon introduirait une incertitude dans le modèle.

Un taux annuel de 4% a été appliqué pour l'actualisation des coûts et des bénéfices.

### ► Population d'analyse et données utilisées

La population d'analyse concerne les patients souffrant d'insuffisance mitrale non éligibles à la chirurgie ou à haut risque chirurgical. Les caractéristiques démographiques et médicales des patients inclus dans deux études (« EVEREST II HRR » et « EVEREST II RCT ») sont présentées.

### ► Les stratégies comparées

L'analyse de référence compare deux stratégies :

- la stratégie de référence : le traitement médicamenteux usuel ;
- la stratégie étudiée : l'implantation du dispositif Mitraclip™.

## 3.2.2 Analyse critique concernant les choix structurants

### ► L'analyse économique et le choix du critère de résultat

L'absence de proposition d'une analyse coût-utilité soulève une réserve majeure.

Le bénéfice en termes de qualité de vie de l'utilisation de Mitraclip™ est en effet l'un des arguments soutenant la revendication de l'industriel d'une ASA I. Selon l'industriel (page 21, rapport Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations Marquage CE n 2104477 (DE-KRA)) : « chez les patients à haut risque chirurgical, il a été démontré que Mitraclip™ améliorait la qualité de vie des patients. En effet dans l'étude EVEREST II à haut risque chirurgical, en termes de qualité de vie, une amélioration concernant la composante physique, mentale a été observée (échelle SF-36). L'amélioration était statistiquement significative pour la composante physique ».

Malgré l'absence de données françaises sur la qualité de vie et la difficulté de transformer des données SF-36 en score d'utilité à l'aide d'une fonction de mapping valide, une discussion sur l'impact de l'implantation de Mitraclip™ sur la qualité de vie des patients restait possible et est absolument indispensable. En particulier, il est possible de :

- discuter de la faisabilité d'utiliser d'autres sources de données étrangères (par exemple Gohler et al., 2008 ; Cameron et al., 2014, Mealing et al., 2013) ;

- **proposer a minima une discussion sur l'effet de l'implantation du dispositif sur la qualité de vie à partir des mesures disponibles dans l'étude EVEREST II.**

L'intégration d'une réflexion sur la prise en charge par des soins de soutien et d'accompagnement dans le respect de l'avis éclairé (sur le bénéfice / risque) du patient aurait été souhaitable.

#### ► La perspective

La perspective retenue (assurance maladie) ne représente pas une perspective collective. Afin que le choix soit conforme aux recommandations de la HAS, l'ensemble des financeurs devrait être pris en compte, en particulier compte tenu du risque de dépassement en termes d'actes (y compris dépassements d'honoraires) ou de dispositifs médicaux.

L'un des arguments formulés pour justifier le choix de la perspective de l'assurance maladie est le fait que les patients sont en ALD pour leur pathologie et pris en charge à 100% par l'assurance maladie. L'ensemble des patients présentant une insuffisance mitrale et correspondant à l'indication de Mitraclip™ sont-ils en ALD ? Une discussion était, ici aussi, souhaitable.

#### ► L'actualisation et l'horizon temporel

Le taux d'actualisation est conforme aux recommandations de la HAS.

Le choix d'un horizon temporel de 5 ans n'est pas justifié au regard de l'état des connaissances actuelles de la pathologie (espérance de vie, médiane de survie, âge, type et stade de l'insuffisance mitrale) et est insuffisamment documenté. De plus, l'industriel n'a pas fondé ce choix sur des estimations issues de registres sur l'insuffisance mitrale.

Par ailleurs, l'horizon temporel n'a pas fait l'objet d'une analyse de sensibilité alors que d'autres études mentionnent son impact sur les résultats du modèle (Cameron et al., 2014).

#### ► La population d'analyse

- *La population d'analyse ne distingue pas les indications de Mitraclip™ selon le type et le stade de l'insuffisance mitrale.* Dans la population d'analyse étudiée, le bras Mitraclip™ comprend différentes catégories d'insuffisance mitrale : l'insuffisance mitrale est d'origine dégénérative pour 41% des patients (32/78) et d'origine fonctionnelle pour 48,9% des patients (46/78). De plus, les caractéristiques de la seconde indication portant sur l'insuffisance mitrale (fraction d'éjection > 40% et patients n'ayant pas été hospitalisés pour insuffisance cardiaque dans les 12 mois précédents) ne sont pas précisées dans l'étude EVEREST II HRR. Au total, la population d'analyse retenue dans la modélisation est inappropriée puisqu'elle agrège des populations d'analyse qui devraient être distinguées, chacune devant faire l'objet d'une évaluation économique propre.
- *Le choix de la population n'est pas argumenté en fonction des pratiques françaises en termes de stratégie de prise en charge des insuffisances mitrales.* Aucune comparaison (ou discussion) n'est faite avec des données françaises.

#### ► Les stratégies comparées

Le comparateur (stratégie médicamenteuse) proposé par l'industriel n'est pas justifié. Comme la population d'analyse, ce choix soulève plusieurs interrogations sur :

- *La pertinence de ce choix par rapport au type d'insuffisance mitrale*

Comme il est décrit dans le paragraphe 2.3 (place dans la stratégie thérapeutique), les comparateurs choisis doivent être distingués selon le type d'insuffisance mitrale.

Il n'existe pas de traitements médicamenteux pour traiter l'insuffisance mitrale primaire. Les traitements existants (chirurgie de remplacement valvulaire ou de réparation valvulaire) permettent de soulager les symptômes liés à l'insuffisance mitrale.

Le traitement de première intention de l'insuffisance mitrale secondaire est le traitement médicamenteux de l'insuffisance cardiaque. Dans le cas d'une insuffisance cardiaque persistante en dépit d'un traitement médical optimal, la resynchronisation cardiaque peut être associée.

- *La pertinence du choix de la stratégie médicamenteuse par rapport aux données de la population d'analyse.*

Des limites méthodologiques importantes portent sur le groupe contrôle sur lequel repose le choix de la stratégie comparée. En particulier :

- il s'agit d'une étude observationnelle à 1 seul bras portant sur un nombre limité de patients et visant à évaluer la sécurité et l'efficacité du dispositif Mitraclip™ avec des étiologies d'insuffisance mitrale hétérogènes ;
- dans cette étude, le groupe contrôle (36 patients) a été sélectionné et mis en place *a posteriori* après avoir pris connaissance des résultats des patients inclus dans le groupe Mitraclip™ (le critère principal de cette étude était le taux de décès jusqu'à 30 jours de suivi, qui était comparé au taux prédictif de mortalité opératoire calculée à l'inclusion des patients). Ceci limite l'interprétation de la comparaison du taux de survie de ces patients et de celui du groupe Mitraclip™ ;
- les patients de ce groupe contrôle étaient des patients ayant été analysés pour l'éligibilité de la technique Mitraclip™ dans le cadre de la même étude mais qui **n'ont finalement pas été inclus pour des raisons d'inadéquation de l'implantation du dispositif avec leur anatomie** ;
- le groupe comparateur n'est pas homogène en termes de prise en charge de l'insuffisance mitrale : 14% des patients ont subi une intervention chirurgicale. De plus la stratégie médicale n'est pas documentée ;
- le risque de conclure à tort sur le critère de jugement principal ( $\alpha = 4,258\%$ ) est deux fois plus important que la convention ( $\alpha = 2,5\%$  en unilatéral) ;
- l'absence de remplacement des données manquantes sur les critères d'évaluation de l'étude EVEREST HRR risque de surestimer le bénéfice réel de l'implantation de Mitraclip™.

**En résumé, l'analyse économique présentée par l'industriel ne distingue pas les indications de Mitraclip™ selon le type et le stade de l'insuffisance mitrale. Ceci a deux effets qui, chacun, soulève une réserve majeure.**

- **D'une part, la population d'analyse retenue dans la modélisation est inappropriée puisqu'elle agrège des populations d'analyse qui devraient être distinguées, chacune devant faire l'objet d'une évaluation économique propre ;**
- **D'autre part, l'évaluation proposée ne porte pas sur les bons comparateurs qui auraient eux aussi dû être distingués selon l'indication et donc la population d'analyse.**

**Le choix de la stratégie comparée mélange l'analyse de patients contre indiqués à la chirurgie et ceux à haut risque chirurgical et ne lie le choix de la stratégie comparée ni à la prise en charge des patients ni au type de l'insuffisance mitrale considéré. A ce propos, il est important de souligner que :**

- **Les patients à haut risque chirurgical peuvent relever de chirurgie de réparation ou de remplacement valvulaire ou d'un traitement médical optimal.**
- **Les patients pour lesquels il n'existe pas d'alternative thérapeutique (patients souffrant d'insuffisance mitrale dégénérative, non-éligibles à une chirurgie conventionnelle suite à un risque opératoire trop élevé ou à la présence de comorbidités, etc.) peuvent faire l'objet d'une implantation de Mitraclip™.**

**En plus de ces réserves majeures, la qualité des données cliniques utilisées pour alimenter le modèle pose problème.**

L'échange technique avec l'industriel n'a pas permis de répondre à ces interrogations.

### 3.3 La modélisation

#### 3.3.1 La modélisation telle que présentée par l'industriel

##### ► La structure du modèle

##### Type de modèle

Un modèle de Markov a été développé pour simuler le parcours d'une cohorte théorique de malades souffrant d'insuffisance mitrale, non éligibles à la chirurgie ou à haut risque chirurgical, en termes de coûts et d'années de vie gagnées. La structure du modèle est décrite en figure 1. Suite à l'échange technique, l'industriel précise que la structure du modèle est la même après la mise à jour de l'indication revendiquée soumise à la CNEDiMTS le 30/07/2014. Le modèle a été initialement réalisé avec le logiciel Treeage Pro 2014. Lors de l'échange technique, l'industriel a proposé une nouvelle version électronique réalisée sous EXCEL 2007 et Visual Basic.

##### Description des états de santé

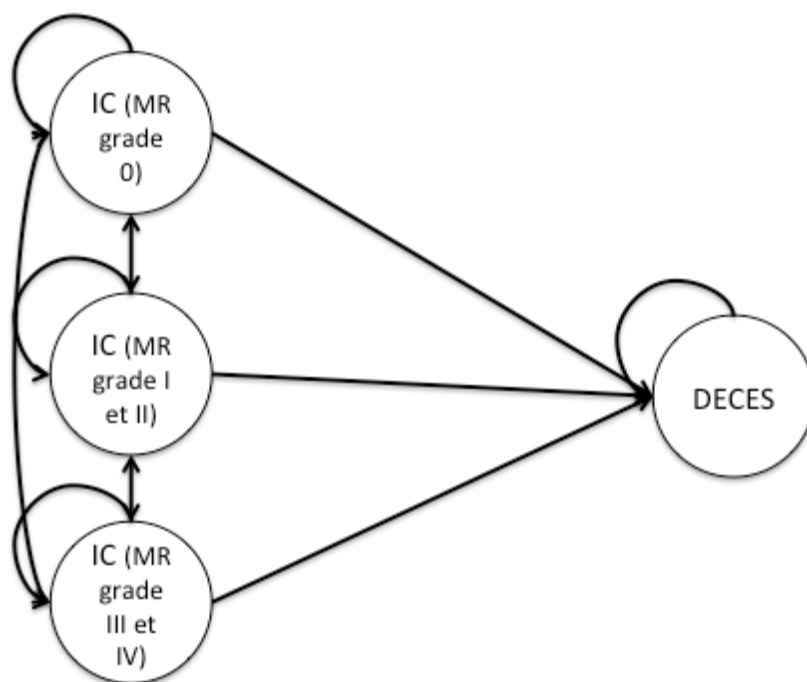
Quatre états de santé, correspondant au niveau de gravité de l'insuffisance mitrale après traitement, ont été définis dans le modèle :

- ✓ **3 états de santé** déterminés selon le niveau de régurgitation mitrale (RM) correspondant aux grades. Ces états sont : état 1 (grade de RM 0), état 2 (grades de RM I et II), état 3 (grades de RM III et IV) ;
- ✓ **Etat décès** : état absorbant.

A titre informatif, le niveau de régurgitation mitrale (RM) se décompose en 5 niveaux :

- **0** : il n'y a pas de régurgitation mitrale ;
- **I** : il existe une légère régurgitation mitrale ;
- **II** : la régurgitation mitrale est modérée ;
- **III** : le niveau de régurgitation mitrale est modérément élevé ;
- **IV** : il existe un niveau élevé de régurgitation mitrale.

Figure 1. Représentation simplifiée des états du modèle de Markov. Source : Industriel. Rapport technique de l'avis d'efficience, Avril 2014



### ► Principales hypothèses sur la structure et les états de santé

Cinq hypothèses simplificatrices sont retenues :

- le modèle considère que les individus souffrant d'insuffisance mitrale peuvent être caractérisés uniquement par leur grade de RM ;
- les complications ou autres motifs de recours à l'hôpital sont tous regroupés dans le fait d'être hospitalisé ou non à chaque cycle ;
- le modèle ne considère pas de patients transitant des stades de grade de RM I-II ou grade de RM III-IV vers le grade de RM 0. Le schéma du modèle conserve l'état grade de RM 0 par souci d'exhaustivité clinique ;
- un patient recevant un traitement médicamenteux pour insuffisance mitrale n'a pas d'amélioration de son grade de RM ;
- les taux de mortalité des patients en insuffisance mitrale à 1 an étaient reproductibles d'une année sur l'autre.

### ► Prise en compte de la dimension temporelle et durée des cycles

Le modèle de Markov repose sur des cycles d'un mois. Selon l'industriel, la durée du cycle d'un mois a été choisie au regard des données sur la mortalité et les événements indésirables qui sont généralement collectées à 30 jours en cardiologie.

### ► La population simulée

Selon l'industriel, le modèle simule une population fictive de 1 000 patients souffrant d'insuffisance mitrale et non éligibles à la chirurgie. Lors de l'échange technique, l'industriel a précisé (page 2 de l'échange technique) que les données cliniques utilisées dans le modèle provenaient de l'étude EVEREST II HRR concernant la population inéligible à la chirurgie qui regroupait les patients contre-indiqués à la chirurgie ou à haut risque chirurgical.

Il n'a pas été défini de caractéristiques particulières pour cette population.

### ► Les probabilités

#### Source des données

##### Probabilités de transition des stades de grade de RM

- Pour la stratégie Mitraclip™, les probabilités initiales du grade de RM sont issues de l'étude EVEREST II HRR (tableau 2) ainsi que les probabilités de changement du niveau de grade de RM sur les cycles suivants (tableau 3). A partir du 2<sup>e</sup> cycle, les probabilités de transition d'un état à l'autre sont dépendantes du temps.

**Tableau 2. Probabilités d'être dans un niveau de grade de RM pour Mitraclip™ au 1er cycle – après intervention initiale – Source : Industriel. Rapport technique de l'étude d'efficience, Avril 2014**

|                                        |              |          |       |                |
|----------------------------------------|--------------|----------|-------|----------------|
| Probabilité post opératoire MITRACLIP™ | MR grade 0   | ppoMR0mt |       | Everest II HRR |
|                                        | MR grade I   | ppoMR1mt | 0,4   | Everest II HRR |
|                                        | MR grade II  | ppoMR2mt | 0,347 | Everest II HRR |
|                                        | MR grade III | ppoMR3mt | 0,173 | Everest II HRR |
|                                        | MR grade IV  | ppoMR4mt | 0,08  | Everest II HRR |

**Tableau 3. Probabilités d'être dans un niveau de grade de RM pour Mitraclip™ après le 1<sup>er</sup> cycle- Source : Industriel. Rapport technique de l'étude d'efficience, Avril 2014**

| Etat initial ⇒ Etat final | 1 an   | 2 ans  | 3 ans  | 4 ans  | 5 ans  |
|---------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 1-2 ⇒ 1-2                 | 1      | 0,9706 | 0,8709 | 0,8571 | 0,8947 |
| 1-2 ⇒ 3-4                 | 0      | 0,0294 | 0,1291 | 0,1429 | 0,1053 |
| 3-4 ⇒ 1-2                 | 0,7736 | 0,5    | 0,8    | 1      | 0      |
| 3-4 ⇒ 3-4                 | 0,2264 | 0,5    | 0,2    | 0      | 1      |

- Pour le traitement de référence, les probabilités d'être dans un état de santé sont supposées constantes pour la totalité des cycles (tableau 4).

**Tableau 4. Probabilités d'être dans un niveau de grade de RM à chaque cycle pour la stratégie de référence - Source : Industriel. Rapport technique de l'étude d'efficience, Avril 2014**

|                            |              |        |        |                |
|----------------------------|--------------|--------|--------|----------------|
| Probabilité des Etats d'IM | MR grade 0   | pMR0mt | 0      | Everest II HRR |
|                            | MR grade I   | pMR1mt | 0      | Everest II HRR |
|                            | MR grade II  | pMR2mt | 0,0013 | Everest II HRR |
|                            | MR grade III | pMR3mt | 0,769  | Everest II HRR |
|                            | MR grade IV  | pMR4mt | 0,218  | Everest II HRR |

### Probabilités de décès dans les états de grade de RM

Pour l'intervention Mitraclip™, les probabilités de décès post-opératoire ont été utilisées seulement pour le premier cycle.

La probabilité de décès à chaque cycle dépend du niveau de grade de RM. Les valeurs des probabilités de décès proviennent de l'étude de Cioffi et al. (2005). Le niveau de régurgitation mitrale est considéré comme le facteur prédictif de mortalité le plus important et ce, indépendamment de la présence de comorbidités chez les patients ou de leur âge.

Les probabilités de décès selon le grade de RM sont considérées comme identiques pour les stratégies.

### Probabilités de ré-hospitalisation

- Pour la stratégie Mitraclip™, les probabilités de ré-hospitalisations proviennent de l'étude REALISM. Dans cette étude, aucun patient n'a été ré-hospitalisé 6 fois.
- Pour la stratégie médicamenteuse, les probabilités de ré-hospitalisations proviennent d'une extraction des données du PMSI. La probabilité d'être ré-hospitalisé plusieurs fois dans l'année a été calculée dans le cadre d'une extraction PMSI complémentaire à la publication de Trochu et al. (2013) et réalisée par Armoiry (2013).

### Calcul des probabilités intégrées au modèle

Le calcul des probabilités intégrées au modèle est réalisé après avoir converti les probabilités annuelles (grade de RM, probabilités de décès à l'hôpital, probabilités de ré-hospitalisation) en probabilités mensuelles. Les paramètres de la fonction pour chaque année et chaque cohorte sont calculés par transformation du taux de patients réalisant la transition en une année. Le taux de survie au temps  $t$  suit la fonction :  $S(t)=\exp(-\lambda t)$ . Le taux de mortalité est  $G(t)=1-\exp(-\lambda t)$ .

## 3.3.2 Analyse critique concernant la modélisation

### ► La structure du modèle

#### Type de modèle et états de santé

Le choix d'un modèle de Markov multi-états est recevable et cohérent avec l'histoire de la progression de la pathologie. Toutefois, sa structure soulève les remarques suivantes :

- Les 3 états non absorbants du modèle **sont exclusivement définis** en fonction du niveau de grade de MR sans être qualifiés *in fine* en termes plus précis renseignant sur l'état de santé du patient. A titre d'exemple, Gohler et al. (2008) et Mealing et al. (2013) proposent des diagrammes de Markov présentant des états de santé définis en termes d'hospitalisation ou de soins intensifs/non intensifs au sein de l'hôpital.
- D'une façon générale, les niveaux du grade de la régurgitation mitrale ne sont pas explicités au regard de l'évolution de la pathologie et de son étiologie. Les éventuels liens entre les stades de régurgitation mitrale et le type d'insuffisance mitrale ne sont pas décrits. Par ailleurs, à l'entrée du modèle, la prise en compte de l'état correspondant au niveau du grade de RM 0 est inutile.
- Les conséquences de l'absence de la prise en compte des événements cliniques récurrents (accident vasculaire, infarctus du myocarde, etc.) sur plusieurs cycles ne sont pas suffisamment explicitées.
- Le critère principal de l'étude EVEREST II HRR étant renseigné à 30 jours, **la structure du modèle aurait pu reposer sur deux phases de modélisation : une phase à court terme (arbre de décision par exemple) se limitant au temps d'évaluation du critère principal et une phase à moyen terme (modèle de Markov) qui :**

- **modélise les états de santé du patient jusqu'à la fin de l'horizon temporel choisi ;**
- **précise l'effet des évènements non fatals (exemple : hospitalisations) sur l'état de santé du patient.**

### **Principales hypothèses simplificatrices sur la structure et les états de santé**

- L'hypothèse stipulant que le fait d'être hospitalisé ou non regroupe toutes les complications ou les autres motifs de recours à l'hôpital à chaque cycle simplifie le parcours du patient dans le modèle mais au détriment d'informations sur les séquences de « santé » post-implantation du dispositif, dont l'impact sur le RDCR est difficilement vérifiable.
- L'hypothèse ne considérant pas des patients transitant des stades de grade de RM I-II ou grade de RM III-IV vers des grades de RM 0 est recevable mais la conservation de l'état grade de RM 0 par souci d'exhaustivité clinique est inutile.
- L'hypothèse selon laquelle un patient recevant un traitement médicamenteux pour son insuffisance mitrale n'a pas d'amélioration de son grade de RM peut être recevable seulement dans le cas où il s'agit de patients souffrant d'une insuffisance mitrale primaire (dégénérative) et contre-indiqués à la chirurgie.
- L'hypothèse selon laquelle des taux de mortalité des patients en insuffisance mitrale à 1 an étaient reproductibles d'une année sur l'autre est peu justifiée et serait favorable à l'implantation de Mitraclip™.

#### **► Prise en compte de la dimension temporelle et durée des cycles**

La durée des cycles est acceptable mais n'est pas explicitée au regard des études cliniques et des registres sur l'implantation de Mitraclip™.

#### **► La population simulée**

Les critiques développées dans la population d'analyse concernent également la population simulée dans le modèle.

Le regroupement des patients contre-indiqués à la chirurgie et à haut risque chirurgical semble en contradiction avec la mise en place de protocoles d'études à venir, notamment HiRide, destiné à comparer le dispositif Mitraclip™ à la chirurgie de réparation valvulaire mitrale chez des patients à haut risque chirurgical ayant une insuffisance mitrale primaire d'origine dégénérative.

#### **► Les probabilités**

### **Les sources de données**

Les sources des données de probabilité utilisées dans le modèle sont mentionnées mais l'étude REALISM n'a pas été fournie.

1. La source principale des données alimentant le calcul des probabilités de transition (probabilités relatives aux niveaux du grade de RM) est l'étude EVEREST II HRR. Cette étude présente plusieurs limites méthodologiques :
  - il s'agit d'une étude observationnelle à 1 seul bras portant sur un nombre limité de patients et visant à évaluer la sécurité et l'efficacité du dispositif Mitraclip™ avec des étiologies d'insuffisance mitrale hétérogènes.
  - en particulier, dans cette étude, le groupe contrôle (36 patients) a été sélectionné et mis en place *a posteriori* après avoir pris connaissance des résultats des patients inclus dans le groupe Mitraclip™ (le critère principal de cette étude était le taux de décès jusqu'à 30 jours de suivi, qui était comparé au taux prédictif de mortalité opératoire calculée à l'inclusion des patients). Ceci limite l'interprétation des résultats de la comparaison du taux de survie de ces patients et de celui du groupe Mitraclip™.

- les patients de ce groupe contrôle étaient des patients ayant été analysés pour l'éligibilité de la technique Mitraclip™ dans le cadre de la même étude mais qui n'ont finalement pas été inclus pour des raisons d'inadéquation de l'implantation du dispositif avec leur anatomie.

2. Le groupe comparateur n'est pas homogène en termes de prise en charge de l'insuffisance mitrale : 14% des patients ont subi une intervention chirurgicale. De plus la stratégie médicale n'est pas explicitée. L'étude REALISM, sur laquelle sont fondées les probabilités de ré-hospitalisation pour la stratégie Mitraclip™, n'est pas décrite.

### **Calcul des probabilités**

- La méthode de conversion des probabilités annuelles en probabilités mensuelles est décrite.
- Le choix des probabilités constantes d'être dans un niveau de grade de RM pour la stratégie médicamenteuse n'est pas explicité. On peut aisément admettre que la probabilité d'être dans un niveau IV augmente dans le temps et ce d'autant plus si le traitement médical n'est pas optimal.
- L'argument selon lequel la probabilité de décès est déterminée par l'insuffisance mitrale, et indépendamment de la présence de comorbidités chez les patients ou de leur âge est discutable et ce, même si cette hypothèse ne favorise pas la stratégie Mitraclip™.
- La méthode de calcul des probabilités de ré-hospitalisation n'est pas clairement explicitée.

### **Probabilités d'évènements manquantes**

L'analyse ne retient pas :

- des probabilités d'occurrence des évènements indésirables et pourtant des informations sur les évènements indésirables portant sur l'implantation de Mitraclip™ ont pu être collectées dans des essais cliniques (EVEREST II) ;
- un taux d'échec (même très faible) du dispositif Mitraclip™ pour les patients entrant dans le modèle.

### **3.3.3 Evaluation des résultats de santé telle que présentée par l'industriel**

L'industriel présente des résultats uniquement en termes d'années de vie gagnées.

#### **► Méthode et données**

#### **Estimation du nombre d'années de vie gagnées**

L'estimation du nombre de patients en vie à chaque cycle est égale à la taille de la cohorte simulée, moins les patients au cours de ce cycle et des précédents cycles.

Le nombre d'années de vie actualisées est la somme sur l'horizon temporel du nombre de patients en vie à chaque cycle actualisé, convertie en années.

#### **Autres critères de résultats**

Le nombre de patients décédés à chaque cycle est égal au nombre de décès du cycle moins le nombre de décès du cycle précédent.

Le nombre de décès évités actualisés est égal à la différence entre le nombre de décès actualisé de Mitraclip™ et le nombre de décès actualisé de la cohorte de référence.

### ► Résultats (années de vie)

A 5 ans, le nombre d'années de vie gagnées dans la stratégie Mitraclip™ est de 388 et de 59 dans la stratégie médicamenteuse. Mitraclip™ permet de gagner 329 années de vie comparativement à la stratégie médicamenteuse.

### Autres critères de résultats

A 5 ans, le nombre de décès évités dans la stratégie Mitraclip™ est de 912 et de 574 dans la stratégie médicamenteuse. Mitraclip™ permet d'éviter 338 décès comparativement à la stratégie médicamenteuse.

Le nombre d'hospitalisations et de ré-hospitalisations évitées n'a pas été retenu dans l'analyse car les motifs précis de ré-hospitalisations ne peuvent être analysés et de fait, imputés à l'insuffisance mitrale. Etant donné l'âge des patients et les comorbidités associées, de nombreux motifs de ré-hospitalisations sont possibles. De plus, Mitraclip™ améliorant la survie des patients, ceux-ci continuent de consommer des soins plus longtemps contrairement aux patients de la cohorte de référence. Cette augmentation possible du nombre d'hospitalisations rend difficile la discussion d'un RDCR fondé sur le nombre d'hospitalisations évitées.

## 3.3.4 Analyse critique de l'évaluation des résultats de santé

### ► Méthode et données

Les méthodes de calcul du nombre d'années de vie gagnées ainsi que du nombre de décès évités sont décrites selon la structure du modèle de Markov.

Malgré l'absence de données françaises sur la qualité de vie et la difficulté de transformer des données SF-36 en score d'utilité à l'aide fonction de mapping valide, l'industriel aurait dû :

- évaluer la faisabilité d'utiliser d'autres sources de données étrangères (Gohler et al., 2008 ; Cameron et al., 2014, Mealing et al., 2013) ;
- proposer une analyse détaillée sur la qualité de vie des patients fondée sur les mesures disponibles dans l'étude EVEREST II ;
- décrire ou évaluer l'impact des événements indésirables sur la qualité de vie des patients souffrant d'une insuffisance mitrale, âgés et présentant des comorbidités.

### ► Résultats

Le calcul du nombre d'années de vie gagnées est décrit mais n'est pas discuté au regard de l'espérance de vie des patients souffrant de la pathologie en France ou dans d'autres pays présentant des espérances de vie comparables. L'industriel ne mentionne pas s'il était possible de calibrer les résultats du modèle par rapport à des données de registre sur l'implantation de Mitraclip™. De même, l'impact de la probable surestimation des probabilités de décès à partir des données de l'étude EVEREST II (expliquée par le non remplacement des données manquantes) sur l'estimation du nombre des années gagnées n'est pas discuté, ni exploré dans les analyses de sensibilité.

Considérant que la qualité de vie des patients souffrant d'insuffisance mitrale contre-indiqués à la chirurgie ou présentant un haut risque chirurgical est une dimension essentielle à prendre en compte dans l'évaluation économique, les résultats exprimés en termes d'années de vie gagnées (ou de décès évités) ne peuvent être considérés comme pertinents pour mesurer l'impact de l'implantation de Mitraclip™ sur la santé par rapport à la stratégie comparée.

**In fine, bien que l'insuffisance mitrale soit à l'origine d'une dégradation marquée de la qualité de vie des patients et représente une affection grave engageant le pronostic vital des patients, l'impact de Mitraclip™ en termes de qualité de vie reste inconnu.**

## 3.4 Mesure et valorisation des coûts

### 3.4.1 Evaluation des coûts telle que présentée par l'industriel

#### ► Coûts pris en compte

Les coûts directs médicaux ont été pris en compte dans l'analyse.

Pour chaque stratégie et pour chaque patient, les coûts suivants ont été considérés :

- coût d'hospitalisation initiale pour pose du clip (stratégie Mitraclip™ uniquement) ;
- coût du clip (stratégie Mitraclip™ uniquement) ;
- coût moyen annuel de ré-hospitalisation ;
- coût en soins de suite et de réadaptation ;
- coût de transports ;
- coût moyen annuel de suivi en ville.

#### ► Mesure et valorisation des coûts

Les coûts ont été actualisés à 4%. Ils sont valorisés en euros 2011.

L'absence de données sur le coût de l'insuffisance mitrale a conduit à des estimations de coûts les plus proches possibles, notamment sur la base de pathologies concomitantes associées telles que l'insuffisance cardiaque. L'industriel précise que ces patients semblent intégrés dans les études de coût de l'insuffisance cardiaque.

#### Détails des coûts avec Mitraclip™

- ✓ *Le coût du dispositif* est celui revendiqué par l'industriel : ■■■■■ € HT. Le taux de TVA est de 5,5%.
- ✓ *Le coût de l'intervention initiale* provient du registre de Lyon dans le cadre du PHRC en cours (données rétrospectives issues du DIM local à partir de 17 patients ayant eu la procédure Mitraclip™ à l'hôpital Louis Pradel des Hospices Civils de Lyon).
- ✓ *Le coût moyen par procédure a été estimé selon la perspective de l'assurance maladie ; les tarifs des GHS ont été valorisés selon le PMSI en vigueur en 2011 en les ajustant de la manière suivante :*
  - bornes hautes et basses de durée de séjour,
  - les dépenses de réanimation ont été comptabilisées pour prendre en compte le nombre réel de nuits en réanimation des patients de la cohorte lyonnaise.
- ✓ *Les coûts de transport* sont issus d'un rapport d'information (novembre 2014) déposé par la Commission des affaires sociales de l'Assemblée Nationale en conclusion des travaux de la mission d'évaluation et de contrôle des lois de financement de la sécurité sociale sur le transport de patients.
- ✓ *Le coût du suivi en ville pour Mitraclip™* est calculé sur la base d'une hypothèse de réduction de la consommation des soins de ville pour des patients ayant un grade de RM plus faible que la stratégie de référence. La base de calcul est celle du coût de suivi en ville des patients issus de l'observation des consommations de soins de ville des patients insuffisants cardiaques via le SNIIRAM (étude de la CNAMTS, 2012). Ce coût a été divisé par 2 pour la stratégie Mitraclip™ en se fondant sur la publication de Launois et al (1990). Dans leur étude sur le coût de la sévérité de l'insuffisance cardiaque, Launois et al. mettent en effet en évidence une différence de coût médical significative entre les différents stades NYHA ( $p < 0,001$ ) : le coût est proportionnel à la gravité de l'atteinte cardiaque, exprimée en fonction de cet indicateur. Les coûts médicaux augmenteraient ainsi en fonction de la sévérité de

l'insuffisance cardiaque et l'hospitalisation expliquerait en quasi-totalité les surcoûts observés en classe III et IV.

- ✓ *Le coût annuel de ré-hospitalisation* provient de l'étude de Trochu et al. (2013) qui identifie, selon l'industriel, ce coût moyen annuel pour les patients ayant été traités par Mitraclip™. L'étude de Trochu et al. est une étude française rétrospective, sur 12 mois, fondée sur les données du PMSI de 2009-2010. Son objectif est d'évaluer les coûts annuels de la régurgitation mitrale chez des patients chirurgicaux et non chirurgicaux, selon la perspective de l'assurance maladie.

Selon l'étude de Trochu et al. (2013) considérée, 24% des patients ré-hospitalisés nécessitent des soins de suite.

Le coût total annuel des ré-hospitalisations est la somme des coûts de ré-hospitalisation, des coûts de soins de suite pondérés par le taux de personnes y ayant eu recours et le coût de transport annuel moyen. Pour être exhaustif, l'industriel a considéré le nombre de ré-hospitalisations qu'un patient pouvait avoir sur une année en se fondant sur les données de l'étude REALISM. Afin d'obtenir un coût moyen par ré-hospitalisation, le coût moyen d'une ré-hospitalisation a été pondéré par la fréquence de ré-hospitalisation.

**Tableau 5. Coûts directs médicaux – Stratégie Mitraclip™ - Source : Industriel. Rapport technique de l'étude d'efficience suite à l'échange technique, février 2015**

| Type de coût                                                                                    | Valeur (€) | Intervalle de confiance |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-------------------------|
| Coût de Mitraclip™                                                                              |            |                         |
| Coût de l'intervention initiale                                                                 | 5 762      | [1 942 ; 9 231]         |
| Coût total de ré-hospitalisation (intégrant le coût des soins de suite et le coût de transport) | 10 338     | [254 ; 42 909]          |
| Coût de suivi en ville                                                                          | 1 865      | [1 843 ; 1 887]         |

#### Détails des coûts avec la stratégie médicamenteuse

- ✓ *Le coût total annuel de ré-hospitalisation*, de la même manière que pour le bras Mitraclip™, est égal à la somme des coûts d'hospitalisation, des coûts des soins de suite des 24% y ayant recours ainsi que du coût de transport.

Le modèle prend aussi en compte la possibilité d'être ré-hospitalisé plusieurs fois selon des fréquences présentées et issues de l'étude de Trochu et al.

- ✓ *Le coût du suivi en ville pour la stratégie médicamenteuse* est issu de l'observation des consommations de soins de ville des patients insuffisants cardiaques via le SNIIRAM (étude de la CNAMTS, 2012).

**Tableau 6. Coûts directs médicaux – Stratégie de référence - Source : Industriel. Rapport technique de l'étude d'efficience suite à l'échange technique, février 2015**

| Type de coût                                                                                    | Valeur (€) | Intervalle de confiance |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-------------------------|
| Coût total de ré-hospitalisation (intégrant le coût des soins de suite et le coût de transport) | 19 136     | [2 622 ; 36 108]        |
| Coût de suivi en ville                                                                          | 3 730      | [3 685 ; 3 774]         |

**Tableau 7. Synthèse des coûts utilisés dans le modèle (taux d'actualisation de 4%) - Source : Industriel. Rapport technique de l'étude d'efficience suite à l'échange technique, février 2015**

|                               | Type de coût                            | Coûts actualisés 2011 (€)  | Sources                                    |
|-------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------|--------------------------------------------|
| <b>Bras Mitraclip™</b>        | <b>Coût du dispositif</b>               |                            | Abbott Vascular                            |
|                               | <b>Coût de l'intervention initiale</b>  | 5 762<br>(1 942 ; 9 231)   | Cohorte lyonnaise                          |
|                               | <b>Coût total de ré-hospitalisation</b> | 10 338<br>(254 ; 42 909)   | Trochu et al.<br>Rapport parlementaire     |
|                               | <b>Coût de suivi en ville</b>           | 1 865<br>(1 843 ; 1 887)   | Merlière (CNAMTS)                          |
|                               |                                         |                            |                                            |
| <b>Stratégie de référence</b> | <b>Coût total de ré-hospitalisation</b> | 19 136<br>(1 091 ; 62 995) | Merlière (CNAMTS)<br>Rapport parlementaire |
|                               | <b>Coût de suivi en ville</b>           | 3 730<br>(3 685 ; 3 774)   | Merlière (CNAMTS)                          |
|                               |                                         |                            |                                            |

Les coûts annuels ont été divisés par 12 afin d'être mensualisés pour chaque cycle du modèle.

### ► Résultats de l'analyse de coût

**Tableau 8. Résultats du modèle proposé en termes de coûts actualisés - Source : Industriel. Rapport technique de l'étude d'efficience suite à l'échange technique, février 2015**

|                                 | Coûts actualisés (€) |
|---------------------------------|----------------------|
| <b>Stratégie Mitraclip™</b>     | 33 802 239,97        |
| <b>Stratégie médicamenteuse</b> | 6 827 617,03         |
| <b>Différentiel</b>             | 26 974 622,93        |

## 3.4.2 Analyse critique de l'évaluation des coûts

### ► Coûts pris en compte

Seuls les coûts médicaux directs ont été pris en compte. L'industriel justifie notamment ce choix par l'impossibilité d'une valorisation par les coûts de production et les tarifs de l'ENC, le caractère mineur des pertes de productivité (en raison de l'âge des patients) et des coûts directs « familiaux » non observables.

La perspective de l'assurance maladie a pour conséquence de ne pas prendre en compte les éventuels restes à charge (consultations de spécialistes, etc.).

Il n'est pas précisé si les ressources mobilisées sont susceptibles de varier entre la stratégie médicamenteuse et la stratégie Mitraclip™ sur l'horizon temporel retenu.

Aucun détail de coûts n'est présenté pour les deux stratégies évaluées :

- stratégie médicamenteuse : coût du traitement (quelle posologie ? quelle durée ?), coût des effets indésirables potentiels.
- stratégie Mitraclip™ : coût des examens pré-intervention, coût du bilan pré-opératoire, coût de la médication péri-opératoire, coût d'utilisation du bloc opératoire et de l'USIC ou unité de réanimation, coût du suivi du patient en hospitalisation initiale, etc.

Par ailleurs, les coûts des événements indésirables (stratégie médicamenteuse) ou des complications potentielles liées à l'implantation de Mitraclip™ (traitement non chirurgical additionnel néces-

saire, dommage tissulaire, intervention chirurgicale, traitement médicamenteux, etc.) ne sont pas mentionnés, ni discutés.

### ► Mesure, valorisation et calcul des coûts

Les sources à partir desquelles les coûts sont mesurés et valorisés sont précisées. Un certain nombre de remarques peuvent néanmoins être formulées :

- les données issues de la cohorte lyonnaise (registre de Lyon dans le cadre du PHRC) ne sont pas explicitées.
- l'étude de la CNAMTS (2012) porte sur les caractéristiques et le trajet de soins des insuffisants cardiaques du régime général.
  - une discussion mériterait d'être proposée sur les différences de prise en charge susceptibles d'exister entre les patients en insuffisance cardiaque et en insuffisance mitrale (même si ce choix est conservateur : les patients en insuffisance cardiaque étant probablement dans un état de santé plus dégradé que les patients en insuffisance mitrale).
  - les données concernant les patients en ALD pour insuffisance cardiaque sont celles de l'année 2007. Des données postérieures auraient pu être recherchées *via* le SNIIRAM ou le PMSI.
  - des données portant plus spécifiquement sur des patients en insuffisance mitrale sont attendues ; si elles ne peuvent être produites, une justification est nécessaire (dans le PMSI, le code I340 (diagnostic CIM 10) renvoie spécifiquement à l'insuffisance (de la valvule) mitrale non rhumatismale).
- l'estimation des coûts de ré-hospitalisation pour la stratégie Mitraclip™ et la stratégie médicamenteuse est fondée sur l'étude de Trochu et al. (2013) portant sur une population de patients en insuffisance mitrale. Contrairement à ce qui est précisé par l'industriel, les patients de cette étude n'ont pas été traités par Mitraclip™. Les coûts présentés sont donc les coûts moyens de ré-hospitalisation des patients ayant eu une chirurgie de remplacement ou de réparation de la valve mitrale dans les 12 mois suivant l'intervention. Une discussion sur les différences existantes entre les patients inclus dans cette étude et ceux des stratégies médicamenteuse et Mitraclip™ présentées par l'industriel est souhaitée. De plus, une justification de la spécificité éventuelle des patients nécessitant cette ré-hospitalisation dans chacun des groupes est attendue.
- l'étude de Launois (1990) sur laquelle repose l'hypothèse d'une diminution de la consommation de ressources (coûts du suivi en ville) selon la sévérité de l'insuffisance cardiaque est ancienne :
  - on peut raisonnablement penser que le coût de l'insuffisance cardiaque, voire même sa prise en charge, a évolué depuis cette date.
  - aucune précision n'est apportée concernant la superposabilité possible des populations d'insuffisants cardiaques et celles des patients atteints d'insuffisance mitrale. Même si cette hypothèse s'avérait conservatrice, une discussion sur ce point est attendue.
  - la division par 2 du coût du suivi en ville des patients pour la stratégie Mitraclip™ n'est pas suffisamment argumentée ni justifiée.
- le coût moyen par procédure a été estimé à partir des tarifs des GHS et valorisé selon le PMSI en vigueur en 2011. Le code GHS utilisé pour cette estimation n'est pas précisé et des données plus récentes concernant la valorisation à partir des données du PMSI sont attendues. De plus, toutes les ressources non comprises dans le tarif et susceptibles de varier auraient dû être définies et valorisées par les auteurs.
- les coûts moyens de transport sont issus d'un rapport parlementaire portant sur les dépenses de transport des patients. Les données présentées correspondent au montant moyen du remboursement par transport. Aucune précision n'est apportée sur le détail de ces coûts (hypo-

thèses sur la fréquence, le mode de transport, etc.). Le fait que le même coût de transport ait été attribué aux deux bras (traitement médicamenteux et Mitraclip™) n'est pas discuté.

- l'industriel a défini un coût total annuel de ré-hospitalisation en additionnant les coûts de ré-hospitalisation, les coûts des soins de suite et de réadaptation pondérés par le taux de personnes y ayant recours et le coût de transport annuel moyen. Cette association de postes de coûts différents, issus de sources différentes, est peu pertinente. Il aurait été plus logique de disposer des coûts moyens de ré-hospitalisation (auxquels étaient éventuellement associés des coûts de transport) d'une part et des coûts de soins de suite et de réadaptation pour les patients le nécessitant.
- la proportion de patients nécessitant des soins de suite et de réadaptation (SSR) repose sur une seule étude (Trochu et al. 2013) dont les données sont de 2009-2010. Le pourcentage retenu (24%) correspond aux patients pris en charge pour insuffisance mitrale de manière non chirurgicale (avec ou sans insuffisance cardiaque). Il aurait été intéressant de discuter de la population de patients considérés dans cette étude et d'envisager de faire varier la proportion de patients nécessitant des SSR.
- le nombre et les fréquences de ré-hospitalisation sont issus de l'étude REALISM. Cette étude n'est pas fournie.

Par ailleurs, les coûts ont été exprimés en euros 2011. Il aurait été souhaité une valorisation de ces données pour l'année 2014.

#### ► Résultats de l'analyse de coût

Compte tenu des interrogations mentionnées sur la prise en compte des coûts, leur mesure et leur valorisation, les résultats sur les coûts :

- sont très probablement sous-estimés puisqu'ils ne prennent pas en compte certaines catégories de coûts (événements indésirables) ;
- sont entachés d'une forte incertitude sur les hypothèses de leur valorisation et les sources de données.

**In fine, les résultats finaux sur les coûts totaux sont vraisemblablement sous-estimés.**

**De plus, aucune donnée ne vient argumenter les propos de l'industriel selon lesquels Mitraclip™ représente une option thérapeutique de nature à avoir un impact sur l'organisation des soins.**

## 3.5 Présentation des résultats et analyses de sensibilité

### 3.5.1 Présentation par l'industriel

#### ► Résultats de l'étude économique

#### Analyse de référence

Le ratio différentiel coût-résultat (RDCR) est de 15 741,10€ par année de vie gagnée à 5 ans.

**Tableau 9. Résultats du modèle proposé - Source : Industriel. Rapport technique de l'étude d'efficience suite à l'échange technique, février 2015**

|                                 | Coûts actualisés<br>(€) | Années de vie<br>actualisées | Décès actualisés |
|---------------------------------|-------------------------|------------------------------|------------------|
| <b>Stratégie Mitraclip™</b>     | 33 802 239,97           | 3 255,35                     | 574,36           |
| <b>Stratégie médicamenteuse</b> | 6 827 617,03            | 1 541,71                     | 912,41           |
| <b>Différentiel</b>             | 26 974 622,93           | 1 713,64                     | 338,06           |
| <b>RDCR</b>                     |                         | <b>15 741,10</b>             | <b>79 792,73</b> |

La différence de coûts entre les deux stratégies est expliquée par deux facteurs :

- La réalisation d'une intervention avec pose d'un dispositif médical implantable (surcoût pour la stratégie Mitraclip™ comparativement aux patients n'ayant reçu qu'un traitement médical palliatif) ;
- La survie plus longue des patients recevant Mitraclip™ a pour conséquence d'augmenter le coût de la stratégie (les patients seront consommateurs de ressources tout au long de leur vie).

### **Analyse complémentaire**

Le ratio différentiel coût-résultat est de 79 792,63€ par décès évité à 5 ans.

#### **► Prise en compte de l'incertitude et analyse de sensibilité**

### **Analyses de sensibilité déterministes sur les paramètres du modèle**

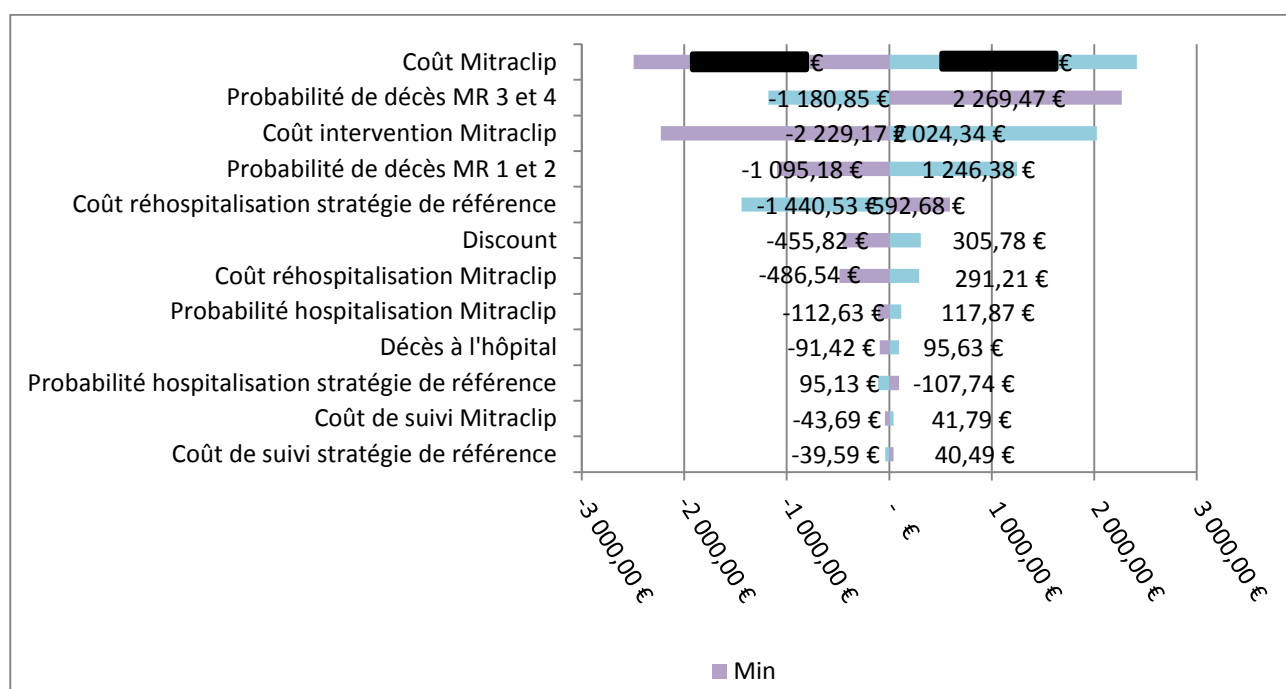
Les analyses de sensibilité ont porté sur les paramètres suivants :

- le taux d'actualisation ;
- la probabilité de décès après hospitalisation ;
- la probabilité de ré-hospitalisation pour la stratégie Mitraclip™ ;
- le coût de Mitraclip™ ;
- le coût de l'intervention Mitraclip™ ;
- le coût du suivi en ville de Mitraclip™ ;
- la probabilité de ré-hospitalisation de la cohorte de référence ;
- le coût de ré-hospitalisation de la cohorte de référence ;
- le coût du suivi en ville de la cohorte de référence ;
- la probabilité de décès aux grades de RM I et II ;
- la probabilité de décès aux grades de RM III et IV.

Les principaux paramètres qui influencent la variabilité du RDCR sont :

- le coût de Mitraclip™ (paramètre impliquant le plus de variation) ;
- le coût de l'intervention initiale pour poser le dispositif ;
- la probabilité de décéder dans un état de RM de niveau III ou IV.

**Figure 2. Diagramme de Tornado – Source : Industriel. Rapport technique de l'avis d'efficience suite à l'échange technique - Février 2015**



### Analyses de sensibilité déterministes en scénarios

Trois hypothèses concernant le prix revendiqué de Mitracclip™ sont réalisées : une diminution du prix HT de 5%, une diminution du prix de 10% et une augmentation du prix de 116%. Le tableau 10 synthétise les scénarios de prix testés dans le modèle.

**Tableau 10. Scénarios de prix de Mitracclip™ testés dans le modèle - Source : Industriel. Rapport technique de l'étude d'efficience suite à l'échange technique - Février 2015**

| Hypothèses           | Prix HT  | Prix TTC | RDCR (€/ année de vie gagnée) |
|----------------------|----------|----------|-------------------------------|
| Diminution de 10%    | ██████ € | ██████ € | 14 510                        |
| Diminution de 5%     | ██████ € | ██████ € | 15 125                        |
| Prix standard        | ██████ € | ██████ € | 15 741                        |
| Augmentation de 116% | ██████ € | ██████ € | 30 024                        |

L'industriel rappelle que le prix est le même qu'un ou plusieurs clips soient posés. L'étude EVEREST II recense en effet un pourcentage important de patients nécessitant 2 ou 3 clips (25%). Dans cette étude, 17% nécessitaient un seul clip, 55,3% deux clips, 22,3% trois clips et 4,7%, 4 clips.

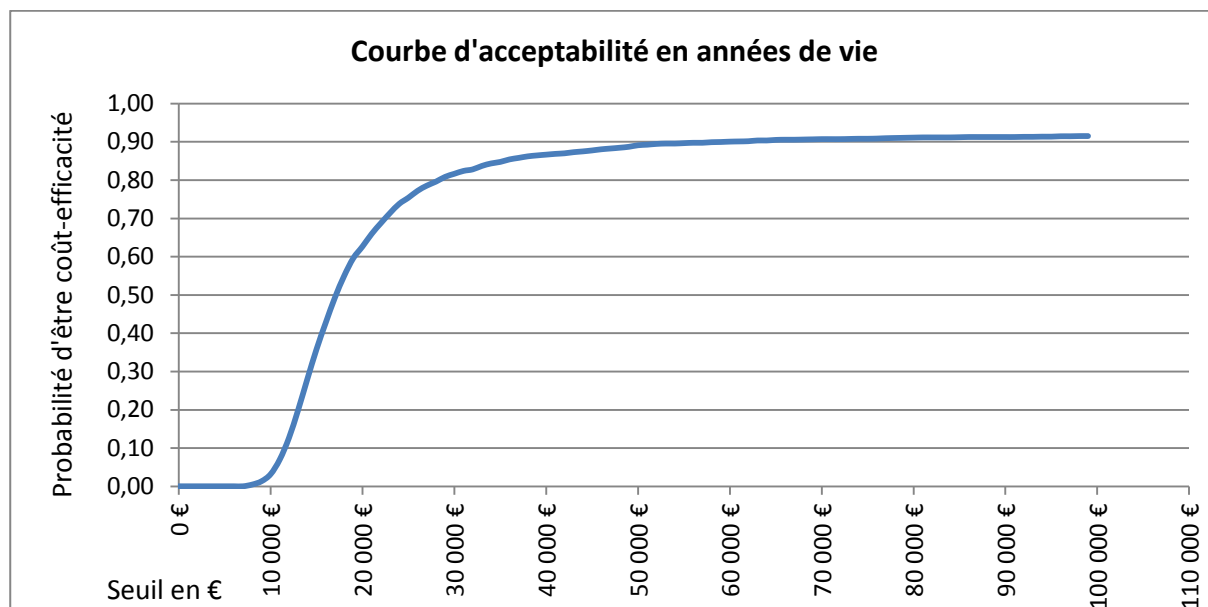
### Analyses de sensibilité probabilistes

Les simulations sont réalisées sur 2000 itérations. Les distributions de probabilité suivantes ont été choisies :

- une distribution gamma est associée aux coûts ;
- une distribution beta est associée à la probabilité de décès ;
- une distribution Dirichlet est utilisée pour présenter les probabilités de transition vers plusieurs états du modèle.

La courbe d'acceptabilité montre qu'à 80% des simulations, le RDCR est inférieur à 30 000 € par année de vie gagnée et qu'à 90 % des simulations, le RDCR est inférieur à 60 000€ par année de vie gagnée.

**Figure 3 : Courbe d'acceptabilité – Source : Industriel. Rapport technique de l'avis d'efficience suite à l'échange technique - Février 2015**



### Analyse des limites et de la validité de l'étude

L'industriel ne mentionne pas d'informations sur la validité et les limites du modèle.

### 3.5.2 Analyse critique de la présentation des résultats et de l'analyse de sensibilité

#### ► Résultats de l'étude économique

#### Analyse de référence

L'insuffisance mitrale est à l'origine d'une dégradation marquée de la qualité de vie des patients et représente une affection grave engageant leur pronostic vital. En raison de cet enjeu, l'analyse de référence à privilégier est de type coût-utilité et le critère de résultat, la durée de vie ajustée sur la qualité. L'impact de Mitraclip™ en termes de qualité de vie reste cependant inconnu dans l'analyse proposée. Les résultats exprimés en années de vie gagnées ou en nombre de décès évités ne sont pas suffisants et ne peuvent constituer que des données complémentaires.

#### ► Prise en compte de l'incertitude et analyse de sensibilité

#### Analyse de sensibilité déterministe

Le choix des bornes hautes et basses des paramètres inclus dans l'analyse déterministe n'est pas justifié. L'industriel aurait pu proposer un tableau synthétisant la variation du RDCR selon les bornes inférieures ou supérieures des paramètres du modèle. A l'instar de Mealing et al. (2013), l'horizon temporel aurait pu être intégré dans les analyses de sensibilité déterministes. De même, à l'instar de Gohler et al. (2008), le sexe aurait également pu être intégré dans les analyses de sensibilité.

De même, un taux d'échec de Mitraclip™, même très faible, aurait pu être pris en compte pour considérer un scénario conservateur sur l'efficacité de Mitraclip™.

### Analyse de sensibilité probabiliste

Le nombre de simulations paraît acceptable. Cependant, l'industriel n'explique pas clairement les paramètres retenus (et non retenus) dans l'analyse probabiliste. Un tableau détaillant les distributions de probabilités retenues ainsi que les indicateurs statistiques permettant le calcul de leurs paramètres aurait dû être présenté. Le paramètre « échec de Mitraclip™ » aurait pu être intégré en considérant par exemple une distribution uniforme.

Compte tenu des réserves portant sur l'indicateur retenu pour exprimer les résultats de santé (les années de vie gagnées) pour des patients âgés et souffrant d'une insuffisance mitrale, **l'interprétation des résultats de la courbe d'acceptabilité présentée dans le dossier n'est pas retenue.**

### Analyse des limites et de la validité de l'étude

#### Validité

L'industriel ne précise pas si un processus de validation (interne et externe) a été implémenté pour évaluer la robustesse de la modélisation. En particulier, on peut s'interroger sur :

- l'absence d'une comparaison de la structure du modèle avec ceux soumis à des autorités réglementaires telles que la MSAC en Australie (2014) et la NHC en Nouvelle Zélande (2013) ou des publications récentes (Mealing et al., 2013). A titre indicatif, les autorités en question ne recommandent pas le dispositif Mitraclip™ au motif de l'incertitude du bénéfice clinique, de la sécurité de la technologie et de son coût.
- l'absence d'une calibration des données sur la mortalité à partir des registres de données disponibles.

#### Discussion sur les limites du modèle

Les limites des résultats du modèle au regard des interrogations sur les indications considérées, la population d'analyse, la population simulée, la prise en charge thérapeutique selon l'insuffisance mitrale et l'absence de données sur la qualité de vie ne sont pas discutées.

## 3.6 Commentaires généraux

Dans le dossier soumis, aucune mention n'est faite de l'impact de l'expertise de l'opérateur sur les performances de la technique Mitraclip™. Des niveaux d'expérience différents pourraient en effet conduire à des niveaux de performance différents lors de la réalisation des interventions. Ainsi, l'existence d'une courbe d'apprentissage de la technique d'implantation de Mitraclip™ devrait être prise en compte dans l'évaluation de cette stratégie mettant en évidence son impact potentiel en termes d'efficacité et de sécurité (complications liées) et son éventuelle répercussion sur la durée de réalisation de la procédure. L'évaluation proposée doit en effet tenir compte de l'évolution des caractéristiques des technologies au cours du temps (performance, coût, etc.). L'anticipation de l'évolution des pratiques, associée notamment à ce phénomène d'apprentissage, est à discuter.

Il n'est pas précisé si une formation est nécessaire pour réaliser l'intervention et la pose du clip ni si un encadrement particulier des centres doit entourer l'acte de pose du dispositif Mitraclip™.

Le volume d'activité devrait également être pris en compte dans l'analyse. Il pourrait en effet exister une association significative entre résultats cliniques favorables et volume d'activité du praticien.

## **4. Annexe 3 - Analyse critique détaillée du modèle d'impact budgétaire**

Seuls les éléments propres à l'analyse d'impact budgétaire sont présentés et discutés dans cette section. Les critiques formulées dans le modèle économique sur l'estimation des coûts, les analyses de sensibilité et leur impact potentiel sur les conclusions restent valables dans le cadre de l'analyse d'impact budgétaire.

### **4.1 Objectif de l'analyse proposée**

#### **4.1.1 Objectif tel que proposé par l'industriel**

Considérant le prix du dispositif ainsi que le coût de la réalisation de l'acte technique par voie percutanée inhérent, la discussion de l'impact budgétaire pour le financeur (assurance maladie) est proposée. Cette analyse permet d'estimer l'incidence sur le budget de l'assurance maladie de l'introduction de la stratégie d'implantation du dispositif Mitraclip™ dans le traitement des patients souffrant d'une insuffisance mitrale et présentant un haut risque chirurgical.

#### **4.1.2 Analyse critique de l'objectif**

L'objectif de l'analyse d'impact budgétaire n'est pas clairement décrit. Il aurait été utile de proposer :

- l'analyse de l'incidence sur le budget du financeur de l'impact de l'introduction du dispositif Mitraclip™ dans la prise en charge de l'insuffisance mitrale selon sa nature (primaire ou secondaire) et selon les caractéristiques des patients (haut risque chirurgical, comorbidités, contre-indication à la chirurgie) afin de percevoir le degré de substitution ou de superposition des prises en charge induit par la stratégie Mitraclip™ ;
- l'analyse de l'incidence sur l'organisation des soins.

### **4.2 Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire**

#### **4.2.1 Les choix structurants tels que présentés par les auteurs**

##### **► La perspective**

L'analyse d'impact budgétaire présentée se situe dans la perspective de l'assurance maladie.

##### **► L'horizon temporel et le taux d'actualisation**

L'analyse d'impact budgétaire s'inscrit dans un horizon temporel déterminé de 5 ans pour intégrer l'ensemble des différentiels de coûts attendus pour la stratégie Mitraclip™.

Le taux d'actualisation est de 4%.

##### **► La population d'analyse**

La population cible retenue est l'ensemble des patients affectés par une insuffisance mitrale sévère et présentant un haut risque chirurgical. Cette population est estimée entre 1 000 et 1 600 patients.

La population cible retenue dans l'analyse médico-technique est de 1 025 patients.

L'estimation de la population cible se fonde sur deux approches (page 249, rapport Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations Marquage CE n 2104477 (DEKRA)) :

- une approche par le PMSI et,
- une approche à partir des données épidémiologiques.

### ► Les comparateurs

Le comparateur (stratégie médicamenteuse) est le même que celui envisagé dans le modèle économique.

L'analyse d'impact budgétaire compare l'implantation de Mitraclip™ à la stratégie de référence qui correspond à un traitement médicamenteux chez les patients souffrant d'une insuffisance mitrale sévère et présentant un haut risque chirurgical. Suite à l'échange technique, l'industriel confirme que la structure de l'étude d'impact budgétaire reste inchangée après la mise à jour des indications revendiquées soumises à la CNEDiMTS le 30/07/2014.

### ► Les hypothèses retenues et l'état des connaissances en termes d'effets de santé

L'analyse d'impact budgétaire ne prend pas en considération les différences d'efficacité en termes de mortalité.

Elle s'intéresse uniquement au coût total potentiel pour l'assurance maladie.

### ► Les scénarios comparés et la population rejointe

Les scénarios de substitution proviennent du planning prévisionnel de ventes à 5 ans de l'industriel.

- Un premier scénario analyse la substitution entre Mitraclip™ et la stratégie de référence pour cette population rejointe sur 5 ans (la mortalité n'étant pas prise en considération dans l'analyse d'impact budgétaire, les calculs sont réalisés avec 100% de la population sur 5 ans).
- Un second scénario modifie la population d'analyse en s'intéressant à l'ensemble de la population cible (1 025 patients).

Dans l'indication initialement revendiquée (insuffisance mitrale chez les patients non éligibles ou à haut risque chirurgical), la population rejointe est estimée pour la période de 5 ans à 600 patients en France. Les calculs sont effectués sur la population rejointe. Cette population rejointe est la base d'estimation du laboratoire pour son chiffre d'affaire.

L'analyse teste l'impact du nombre de patients entre 0 et 1 025 sur l'impact budgétaire pour l'assurance maladie.

## 4.2.2 Analyse critique concernant les choix structurants

### ► La perspective, l'horizon temporel et le taux d'actualisation

Comme mentionné dans l'analyse critique du modèle économique, la perspective retenue (assurance maladie) ne représente pas une perspective collective. Afin que le choix soit conforme aux recommandations de la HAS, l'ensemble des financeurs devrait être pris en compte, en particulier compte tenu du risque de dépassement en termes d'actes (y compris dépassements d'honoraires) ou de dispositifs médicaux. L'un des arguments formulés pour justifier le choix de la perspective de l'assurance maladie est le fait que les patients sont en ALD pour leur pathologie et pris en charge à 100% par l'assurance maladie. L'ensemble des patients présentant une insuffisance mitrale et correspondant à l'indication de Mitraclip™ sont-ils en ALD ? Une discussion aurait été souhaitée.

L'horizon temporel correspond aux recommandations de la HAS.

### ► La population d'analyse

La population d'analyse retenue dans l'analyse d'impact budgétaire est identique à celle proposée dans l'évaluation du modèle économique. L'analyse critique (section Choix structurants - population d'analyse, page 14) réalisée dans l'évaluation du modèle économique est également valable pour l'étude d'impact budgétaire.

## ► Les comparateurs

Le comparateur retenu dans l'analyse d'impact budgétaire (stratégie médicamenteuse) est identique à celui proposé dans l'évaluation du modèle économique. L'analyse critique (section Choix structurants - stratégies comparées, page 15) réalisée dans l'évaluation économique sur la pertinence du choix du comparateur par rapport au type d'insuffisance mitrale est également valable pour l'étude d'impact budgétaire.

**Le choix de la stratégie comparée mélange l'analyse des patients contre indiqués à la chirurgie et ceux à haut risque chirurgical et ne lie le choix de la stratégie comparée ni à la prise en charge des patients ni au type d'insuffisance mitrale et au degré de régurgitation. A ce propos, il est important de souligner que :**

- les patients à haut risque chirurgical peuvent relever de chirurgie de réparation ou de remplacement valvulaire ou d'un traitement médical optimal ;
- les patients pour lesquels il n'existe pas d'alternative thérapeutique (patients à insuffisance mitrale dégénérative, non-éligibles à une chirurgie conventionnelle suite à un risque opératoire trop élevé ou à la présence de comorbidités, etc.) peuvent faire l'objet d'une implantation de Mitraclip™.

## ► Les hypothèses retenues et l'état des connaissances en termes d'effets de santé

L'industriel n'explicite pas, en particulier, pourquoi l'analyse d'impact budgétaire ne prend pas en considération les différences d'efficacité en termes de mortalité, d'âge, de comorbidités et d'un éventuel taux d'échec du dispositif Mitraclip™.

## ► Les scénarios comparés et la population rejointe

Dans le dossier de l'évaluation économique, selon l'industriel, la population cible de patients présentant une IM modérée à sévère et à haut risque chirurgical est comprise entre 1 000 et 1 600 patients.

Toutefois, s'il est possible d'estimer la population rejointe à partir des données du PMSI, il n'est pas aisé d'estimer la population cible. Le recensement des actes chirurgicaux de réparation de la valve mitrale avec ou sans pose d'anneau fait état de 4 707 actes de réparations valvulaires mitrales entre 2011 et 2013 (dont 2091 actes d'annuloplastie atrioventriculaire gauche). Selon Lung et al. (2003), 31,8% des patients symptomatiques ayant une valvulopathie sévère sont contre-indiqués à la chirurgie et 61,3% des insuffisances mitrales sont d'origine dégénérative. Ainsi la population rejointe peut être estimée à 1 350 patients par an. Néanmoins, tous les patients ne sont pas éligibles à la technique Mitraclip™ (comptabilité de l'anatomie valvulaire notamment). La population cible est difficile à évaluer en l'absence d'une évaluation préalable des patients éligibles à Mitraclip™.

## 4.3 Identification et mesure des coûts

### 4.3.1 Identification et mesure des coûts telles que présentées par les auteurs

Les tableaux récapitulatifs des coûts des deux stratégies (stratégie Mitraclip™ et stratégie de référence) sont présentés. Ils reprennent les éléments mentionnés dans le rapport technique de l'étude d'efficience.

Seuls les coûts de ré-hospitalisation pour chacune des stratégies varient :

- Pour la stratégie Mitraclip™, le coût total des ré-hospitalisations a été pondéré par 19,8%, correspondant aux patients étant ré-hospitalisés (fréquence totale de ré-hospitalisation issue de l'étude REALISM) ;

- Pour la stratégie médicamenteuse, le coût total des ré-hospitalisations a été pondéré de 36%, correspondant aux patients étant ré-hospitalisés (fréquence totale de ré-hospitalisation issue de l'étude de Trochu et al.) observés sur cette population.

#### 4.3.2 Analyse critique concernant l'identification et la mesure des coûts

L'industriel n'explique pas pourquoi le calcul du coût moyen total de ré-hospitalisation varie entre le rapport technique de l'étude d'efficience (pages 40 à 42) et le dossier technique de l'analyse d'impact budgétaire (pages 27 et 29).

### 4.4 Résultats

#### 4.4.1 Les résultats de l'analyse d'impact budgétaire tels que présentés par les auteurs

L'impact budgétaire annuel par stratégie est donné dans le tableau 11.

**Tableau 11. Récapitulatif impact budgétaire annuel par patient - Source : rapport technique industriel - avril 2014**

|                                      | Coût annuel/patient | Différentiel de coût pour l'AM/ Patient |
|--------------------------------------|---------------------|-----------------------------------------|
| Coût 1ère année MITRACLIP™           | ██████ €            | ██████ €                                |
| Coût autres années MITRACLIP™        | ██████ €            | ██████ €                                |
| Coûts annuels stratégie de référence | ██████ €            | -                                       |

Le coût total lié à Mitraclip™ sur 5 années d'utilisation selon une population rejointe de 600 patients est donné dans le tableau 12.

**Tableau 12. Coût total lié à Mitraclip™ - Source : rapport technique industriel - avril 2014**

| MITRACLIP™ |                    |                                   |                    |                          |          |
|------------|--------------------|-----------------------------------|--------------------|--------------------------|----------|
| Période    | Nombre de patients | Coût traitement MITRACLIP™ annuel | Taux actualisation | Coûts annuels actualisés |          |
| 1 an       | ██████             | ██████ €                          | ██████ %           | ██████                   | ██████ € |
| 2 ans      | ██████             | ██████ €                          | ██████ %           | ██████                   | ██████ € |
| 3 ans      | ██████             | ██████ €                          | ██████ %           | ██████                   | ██████ € |
| 4 ans      | ██████             | ██████ €                          | ██████ %           | ██████                   | ██████ € |
| 5 ans      | ██████             | ██████ €                          | ██████ %           | ██████                   | ██████ € |

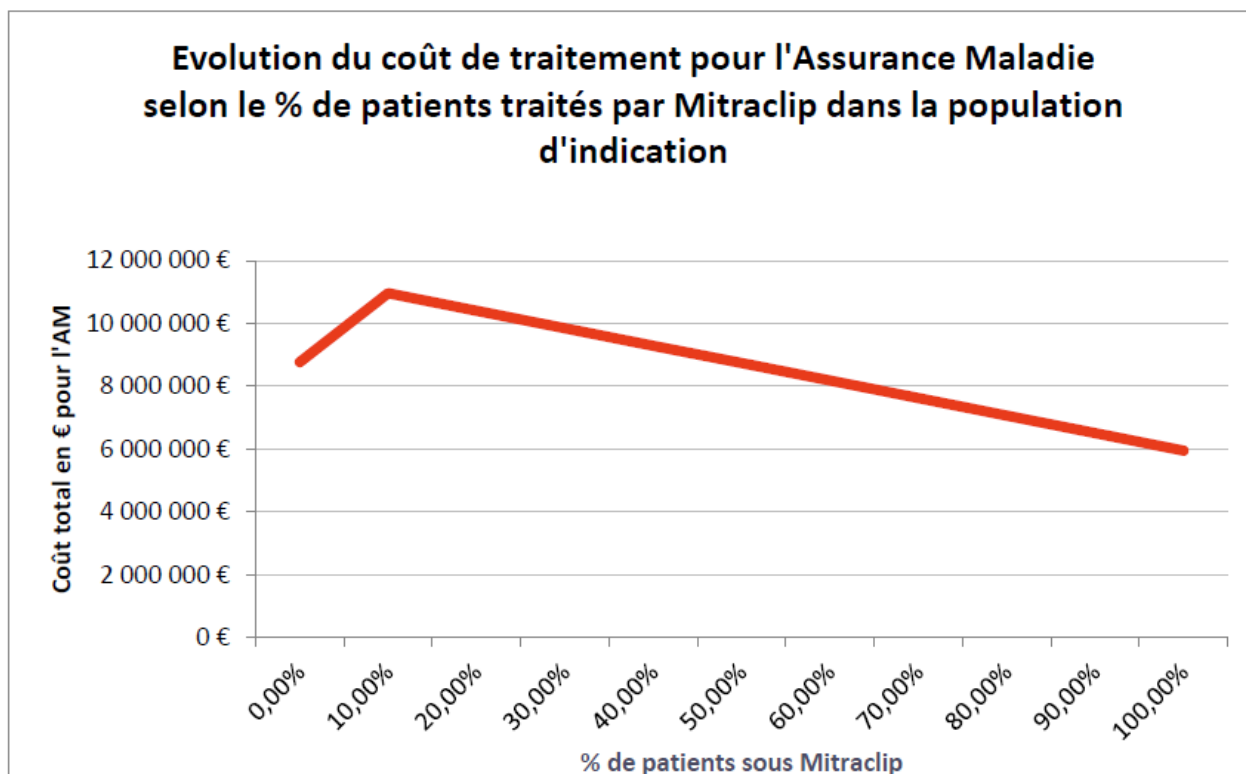
L'analyse indique que la stratégie Mitraclip™ génère un surcoût d'environ 2,602 millions d'euros sur 5 ans pour la population rejointe.

Selon l'industriel, ce résultat serait néanmoins surestimé (borne haute de l'impact budgétaire pour l'assurance maladie) :

- l'analyse porte sur une population plus importante que celle envisagée par l'industriel,
- la mortalité n'a pas été incluse dans le calcul.

La diminution du coût de traitement pour l'assurance maladie, selon le pourcentage de la population cible dans la population d'indication revendiquée initialement par l'industriel, est donnée par la figure représentant les patients traités par Mitraclip™ sur l'ensemble de la population cible.

**Figure 4. Evolution du coût de Mitraclip™ pour l'assurance maladie selon le pourcentage des patients sous Mitraclip™ sur la population cible – Source : industriel – Avril 2014**



#### **4.4.2 Analyse critique concernant les résultats de l'analyse d'impact budgétaire**

Les étapes suivies pour décrire l'impact budgétaire annuel de Mitraclip™, le coût de Mitraclip™ à 5 ans et l'évolution du coût de Mitraclip™ selon le pourcentage des patients traités par Mitraclip™ sur la population cible sont clairement décrites et pourront être utilisées dans une future analyse d'impact budgétaire.

**Dans la présente étude, l'analyse critique développée dans l'évaluation économique sur la population d'analyse, sur les indications revendiquées, sur les comparateurs et sur l'indétermination de la population cible amène à conclure que les résultats de l'impact budgétaire, à l'instar des résultats de l'évaluation économique, ne sont pas méthodologiquement acceptables.**

### **4.5 Analyses de sensibilité**

#### **4.5.1 Analyses de sensibilité telles que présentées par les auteurs**

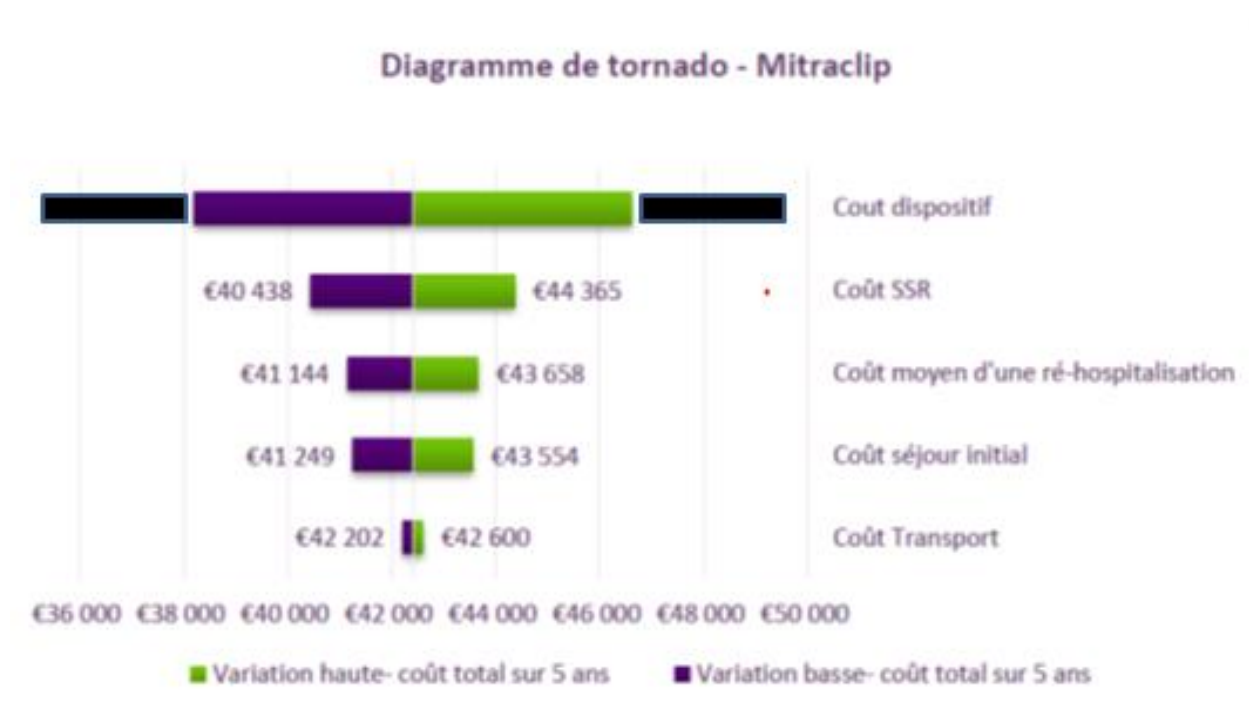
Pour le dispositif médical Mitraclip™, des analyses de sensibilité déterministes ont été réalisées sur les facteurs suivants : le coût de transport, le coût de séjour initial, le coût moyen d'une ré-hospitalisation, le coût SSR, le coût du dispositif et le coût total de la stratégie Mitraclip™. Le tableau 13 résume la variation des paramètres de coûts de la stratégie Mitraclip™.

Tableau 13. Variation des paramètres de coûts de la stratégie Mitraclip™ – Source : rapport technique industriel - avril 2014

| Paramètres                      | %variation | Variation hypothèse | Variation basse-coût total sur 5 ans | Variation haute-coût total sur 5 ans |
|---------------------------------|------------|---------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Coût transport                  | 20         | 40 €                | 42 272 €                             | 42 670 €                             |
| Coût séjour initial             | 20         | 1 152 €             | 41 319 €                             | 43 624 €                             |
| Coût moyen ré-hospitalisation   | 20         | 251,37 €            | 41 214 €                             | 43 728 €                             |
| Coût SSR                        | 20         | 392,74 €            | 40 508 €                             | 44 435 €                             |
| Coût dispositif                 | 20         | ██████ €            | ██████ €                             | ██████ €                             |
| Coût total stratégie Mitraclip™ | 20         | 8 494 €             | 33 977 €                             | 50 965 €                             |

Pour le dispositif Mitraclip™, le diagramme de Tornado montre que les paramètres qui ont une influence importante sur le coût de la stratégie sont : le coût du dispositif, le coût d'une hospitalisation pour complications et le coût de séjour initial pour implantation de Mitraclip™.

Figure 5. Graphique de Tornado - Variation des paramètres sur les coûts – Source : rapport technique industriel - avril 2014



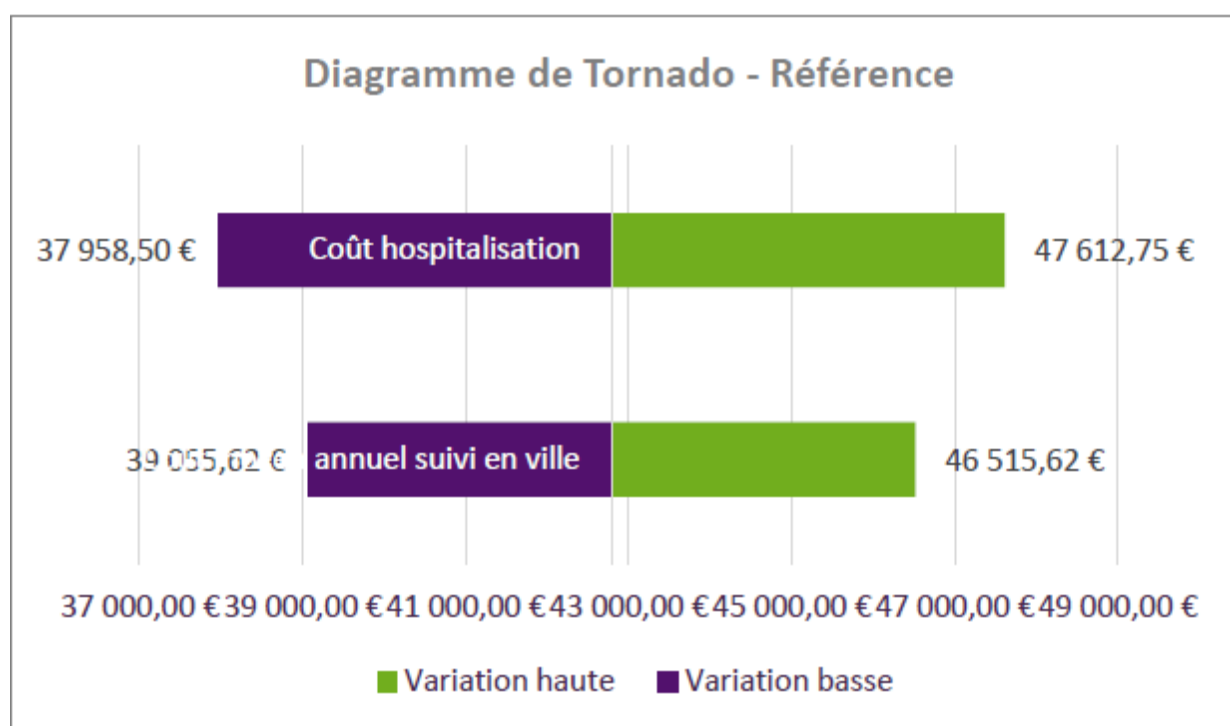
Pour la stratégie médicamenteuse, les paramètres inclus dans l'analyse de sensibilité sont : le coût moyen annuel de suivi en ville, le coût d'hospitalisation.

Le coût de la stratégie de référence (médicamenteuse) est très sensible au coût des hospitalisations et des ré-hospitalisations.

**Tableau 14. Variation des paramètres de coûts de la stratégie médicamenteuse – Source : rapport technique industriel - avril 2014**

| Paramètres                       | %variation | Variation hypothèse | Variation basse | Variation haute |
|----------------------------------|------------|---------------------|-----------------|-----------------|
| Coût moyen annuel suivi en ville | 20%        | 746,00 €            | 39 055,62 €     | 46 515,62 €     |
| Coût hospitalisation             | 20%        | 965,42 €            | 37 958,50 €     | 47 612,75 €     |

**Figure 6. Graphique de Tornado - Variation des paramètres sur les coûts – Source : rapport technique industriel - Avril 2014**



#### 4.5.2 Analyse critique des analyses de sensibilité

L'analyse de sensibilité n'intègre pas le taux d'échec de Mitraclip™, la population cible, le taux de décès post-opératoire de Mitraclip™ et les caractéristiques démographiques des patients (l'âge des patients).

### 4.6 Commentaires généraux

Les schémas de prise en charge effectivement utilisés, avant et après l'introduction de la stratégie Mitraclip™, ne sont pas détaillés. La description précise des traitements et des résultats des traitements constituent une part essentielle de l'analyse, non évoquée dans le dossier fourni.

La documentation précise des conditions de substituabilité de la stratégie Mitraclip™ aux traitements préexistants est un élément important de l'analyse, non fourni. Les scénarios de substitution proposés proviennent du planning prévisionnel de ventes à 5 ans de l'industriel.

## 5. Annexe 4 – Synthèse de l'analyse critique

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

- Réserve mineure (-) : élément non conforme aux recommandations en vigueur, mais qui est justifié ou dont l'impact attendu sur les conclusions est négligeable.
- Réserve importante (+) : élément non conforme aux recommandations en vigueur, avec un impact attendu important sur les conclusions (en particulier en termes d'incertitude).
- Réserve majeure (++) : élément non conforme aux recommandations en vigueur qui invalide tout ou partie de l'étude économique.

**Tableau 15. Synthèse de l'analyse critique de l'évaluation économique et de l'analyse d'impact budgétaire**

| Libellé de la réserve                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | - | + | ++ |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---|----|
| <b>Evaluation économique</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |   |   |    |
| <b>Choix structurants</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |   |   |    |
| Absence de résultats de santé mesurés en termes de qualité de vie et arguments non recevables pour justifier l'absence de cette analyse économique                                                                                                                                                                                                              |   |   | X  |
| Perspective non conforme aux recommandations de la HAS                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | X |   |    |
| Justification insuffisante de l'horizon temporel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | X |   |    |
| L'évaluation économique ne distingue pas les indications de Mitraclip™ selon le type et le stade de l'insuffisance mitrale. La population d'analyse retenue dans la modélisation agrège des populations d'analyse qui devraient être distinguées, chacune devant faire l'objet d'une évaluation économique distincte.                                           |   |   | X  |
| L'évaluation proposée dans la modélisation ne porte pas sur les bons comparateurs qui, eux aussi auraient dû être distingués selon l'indication et donc la population d'analyse                                                                                                                                                                                 |   |   | X  |
| <b>Modélisation</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |   |   |    |
| Une description des états du modèle en termes d'hospitalisation/non hospitalisation/décès est plus pertinente d'un point de vue économique qu'une définition exclusivement faite en termes de critère technique de niveau de régurgitation mitrale                                                                                                              | X |   |    |
| Les niveaux du grade de la régurgitation mitrale ne sont pas explicités au regard de l'évolution de la pathologie et de son étiologie                                                                                                                                                                                                                           | X |   |    |
| L'hypothèse stipulant que le fait d'être hospitalisé ou non regroupe toutes les complications ou les autres motifs de recours à l'hôpital à chaque cycle simplifie le parcours du patient dans le modèle mais au détriment d'informations sur les séquences de « santé » post-implantation du dispositif, dont l'impact sur le RDCR est difficilement estimable |   | X |    |
| La source principale des données sur les probabilités de transition (probabilités relatives aux niveaux du grade de RM) est sujette à de nombreuses limites méthodologiques                                                                                                                                                                                     |   | X |    |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |   |   |   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---|---|
| Validités interne et externe du modèle non explorées                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |   | X |   |
| <b>Mesure et valorisation des états de santé</b> (cf. aussi la réserve sur l'absence d'une analyse cout-utilité)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |   |   |   |
| Absence de prise en compte des évènements indésirables sur la qualité de vie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |   | X |   |
| <b>Mesure et valorisation des coûts</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |   |   |   |
| Sous-estimation des résultats de l'analyse de coûts (absence de prise en compte des évènements indésirables, aucune donnée portant sur l'impact en termes d'organisation des soins, aucune information sur la nécessité d'une formation pour pose de clip ni de discussion sur une éventuelle courbe d'apprentissage) associée à une forte incertitude sur les hypothèses de la valorisation des coûts (reposant principalement sur des patients en insuffisance cardiaque) et les sources de données (certaines publications sources utilisées sont anciennes ou non fournies, valorisation des coûts) |   | X |   |
| <b>Présentation des résultats et analyses de sensibilité</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |   |   |   |
| Le choix des bornes hautes et basses des paramètres inclus dans l'analyse déterministe n'est pas justifié                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | X |   |   |
| L'âge et le taux d'échec de Mitraclip™ ne sont pas pris en compte dans les analyses de sensibilité déterministes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |   | X |   |
| L'ensemble des paramètres retenus (et non retenus) dans l'analyse probabiliste ne sont pas explicités<br>Un tableau détaillant les distributions de probabilités retenues ainsi que les indicateurs statistiques permettant le calcul de leurs paramètres aurait dû être présenté                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | X |   |   |
| <b>Analyse d'impact budgétaire</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |   |   |   |
| <b>Choix structurants</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |   |   |   |
| L'analyse d'impact budgétaire ne distingue pas les indications de Mitraclip™ selon le type et le stade de l'insuffisance mitrale. La population d'analyse retenue dans la modélisation agrège des populations d'analyse qui devraient être distinguées, chacune devant faire l'objet d'une évaluation économique distincte                                                                                                                                                                                                                                                                              |   |   | X |
| L'analyse proposée ne porte pas sur les bons comparateurs qui, eux aussi auraient dû être distingués selon l'indication et donc la population d'analyse                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |   |   | X |

## 6. Annexe 5 – Echange avec l'industriel

La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel.

Au regard de l'expertise préliminaire du dossier Mitraclip™, les questions (en gras) constituent un prérequis à l'analyse de la validité de l'évaluation économique proposée.

- 1 L'analyse de l'efficience de Mitraclip™ est présentée dans l'indication « d'insuffisance mitrale chez les patients non éligibles à la chirurgie ou à haut risque chirurgical ».

Les indications mises à jour dans le dossier soumis à la CNEDIMTS sont les suivantes :

- traitement de l'insuffisance mitrale dégénérative ou mixte (fonctionnelle et dégénérative) chez les patients non éligibles à la chirurgie ou à haut risque chirurgical et présentant une insuffisance mitrale modérée (3+) ou sévère (4+) ;
- traitement de l'insuffisance mitrale fonctionnelle chez les patients non éligibles à la chirurgie ou à haut risque chirurgical et présentant une insuffisance mitrale modérée (3+) ou sévère (4+) et une fraction d'éjection > 40% et n'ayant pas été hospitalisés pour insuffisance cardiaque dans les 12 mois précédents.

- **Pouvez-vous nous confirmer que l'indication soumise dans le rapport technique d'efficience est intégralement superposable à celles du dossier soumis à la CNEDiMTS ? Si ce n'est pas le cas, quelles sont les différences ? Pourquoi ces différences ? Pourquoi ne pas avoir également mis à jour l'indication considérée dans l'évaluation économique proposée ?**

- **Quelle est la justification de la seconde indication (« traitement de l'insuffisance mitrale fonctionnelle chez les patients non éligibles à la chirurgie ou à haut risque chirurgical et présentant une insuffisance mitrale modérée (3+) ou sévère (4+) et une fraction d'éjection > 40% et n'ayant pas été hospitalisés pour insuffisance cardiaque dans les 12 mois précédents ») ? Les données utilisées dans le modèle portent-elles également sur cette catégorie de patients ?**

- **Une argumentation portant sur le choix de la population du modèle en fonction des pratiques de prise en charge en France des insuffisances mitrales et notamment des patients à haut risque chirurgical est attendue.** Aucune comparaison (ou discussion) n'est notamment faite avec des données issues du PMSI ou de publications françaises.

- 2 Il existe principalement deux types d'insuffisance mitrale (dégénérative et fonctionnelle) entraînant des prises en charge des patients et induisant des comparateurs pertinents à la stratégie Mitraclip™, différents.

- **Des précisions sur le type d'insuffisance mitrale considérée dans l'analyse sont attendues.**

- Les patients à haut risque chirurgical peuvent, selon le type d'insuffisance mitrale, relever de chirurgie de réparation ou de remplacement valvulaire (IM générative) ou d'un traitement médical optimal (IM fonctionnelle).

**Il est attendu que l'évaluation économique de Mitraclip™ associe le type d'insuffisance mitrale à la stratégie de prise en charge appropriée et notamment à la chirurgie dans le cadre de l'insuffisance mitrale dégénérative pour les patients éligibles.**

**3 S'il existe deux indications à prendre en considération, conformément au dossier soumis à la CNEDiMTS, il est attendu une évaluation économique par indication.**

En complément de la proposition d'évaluations conformes aux attentes décrites et de l'apport d'éléments complémentaires, nous attirons votre attention sur les questions suivantes liées à l'analyse de la qualité méthodologique de la modélisation de Mitraclip™.

***L'analyse économique et choix du critère d'évaluation***

- Le choix de ne pas proposer une analyse coût-utilité s'il est confirmé devra être suffisamment justifié. Le dossier actuel ne documente pas la qualité de vie des stratégies étudiées.
- Pour l'analyse de coût-efficacité, une discussion mérite d'être proposée sur le choix du résultat de santé en termes du nombre de décès évités et non selon le nombre d'années de vie gagnée (qui est proposé dans le guide méthodologique de la HAS).

***La perspective***

La perspective retenue (assurance maladie obligatoire) mériterait d'être étendue aux assurances complémentaires et aux patients ainsi qu'à l'ensemble des financeurs potentiellement concernés.

***Structure de la modélisation économique***

La modélisation proposée mériterait d'être confirmée ou mise à jour en fonction des réponses aux questions 1 et 2.

***L'évaluation des coûts***

- Concernant l'évaluation des coûts proposée pour chacune des stratégies (de la (les) modélisation(s) actualisées(s)), des précisions sont attendues (coût du traitement et coût des effets secondaires potentiels pour la stratégie médicamenteuse ; coût des examens pré-intervention, coût du bilan pré-opératoire, coût de la médication péri-opératoire, coût d'utilisation du bloc opératoire et de l'USIC ou unité de réanimation, coût du suivi du patient en hospitalisation initiale, etc. pour la stratégie Mitraclip™) ainsi qu'une discussion sur le coût des événements indésirables potentiellement induits par chacune des stratégies ;
- Une discussion mériterait d'être proposée sur les différences de prise en charge susceptibles d'exister entre les patients en insuffisance cardiaque et en insuffisance mitrale ; des données de coûts portant plus spécifiquement sur des patients en insuffisance mitrale sont attendues ; si elles ne peuvent être produites, une justification paraît nécessaire (dans le PMSI, le code I340 (diagnostic CIM 10) renvoie spécifiquement à l'insuffisance (de la valvule) mitrale) ;
- Les publications dont sont issues les données de coûts doivent être fournies et suffisamment récentes pour permettre une estimation adaptée des coûts de prise en charge des patients considérés dans l'analyse.

**Le Modèle réalisé avec TREEAGE**

Une modélisation simple EXCEL de Mitraclip™ est souhaitable pour :

- vérifier la structure du modèle et sa capacité à décrire la pathologie étudiée et à calibrer ses résultats en fonction des données observées sur la mortalité ;
- visualiser clairement les différentes étapes du modèle de Markov : paramètres, résultats, trace de Markov, analyses de sensibilité (bornes supérieures et inférieures des paramètres, distributions statistiques).

Le cas échéant, pouvez-vous fournir des précisions complémentaires sur le modèle réalisé sous TREEAGE en donnant :

- Des informations sur la manière dont le modèle peut être exécuté (un mini-guide d'utilisation) ;
- Une feuille de calcul récapitulant les paramètres du modèle (dictionnaire des variables) et les hypothèses utilisées ;
- Une feuille de calcul récapitulant les résultats ;
- Une feuille de calcul récapitulant les différentes analyses de sensibilité.

**L'étude d'impact budgétaire (après avoir répondu aux questions précédentes)**

Une mise à jour de l'étude d'impact budgétaire est attendue en fonction des réponses aux questions 1 et 2 et selon le guide des collègues des économistes de la santé.

## Références

- Armoiry X, Brochet E, Lefevre T, Guerin P, Dumonteil N, Himbert D, *et al.* Initial French experience of percutaneous mitral valve repair with the MitraClip: a multicentre national registry. *Arch Cardiovasc Dis* 2013;106(5):287-94.
- Cameron H, Bernard L, Garmo V, Hernandez J, Asgar A. A Canadian cost-effectiveness analysis of transcatheter mitral valve repair with the MitraClip System in high surgical risk patients with significant mitral regurgitation. *J Med Econ.* 2014 ; publication en cours.
- Cioffi G, Tarantini L, De Feo S, Pulignano G, Del Sindaco D, Stefenelli C, *et al.* Functional mitral regurgitation predicts 1-year mortality in elderly patients with systolic chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* déc 2005;7(7):1112-7.
- Göhler A, Conrads-Frank A, Worrell SS, Geisler BP, Halpern EF, Dietz R, *et al.* Decision-analytic evaluation of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of management programmes in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* oct 2008;10(10):1026-32.
- Launois R, Launois B, Reboul-Marty J, Battais J, Lefebvre P. Le coût de la sévérité de la maladie ; le cas de l'insuffisance cardiaque. 1990;8(7-8):395-412.
- Lung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, *et al.* A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe. The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2003;24(13):1231-43.
- Mealing S, Feldman T, Eaton J, Singh M, Scott DA. EVEREST II high risk study based UK cost-effectiveness analysis of MitraClip® in patients with severe mitral regurgitation ineligible for conventional repair/replacement surgery. *J Med Econ.* nov 2013;16(11):1317-26.
- Merlière J, Couvreur C, Smadja L, Jolivet A. Caractéristiques et trajet de soins des insuffisants cardiaques du Régime général. Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés; 2012 août. Report No.: 38.
- Morange P. Rapport d'information en conclusion des travaux de la mission d'évaluation et de contrôle des lois de financement de la sécurité sociale sur le transport des patients. Assemblée Nationale; 2014 nov. Report No.: 2392.
- Trochu JN, Le Tourneau T, Obadia JF, Caranhac G, Beresniak A. Economic burden of functional and organic mitral valve regurgitation. *Arch Cardiovasc Dis.* 2014 S1875-2136(14)00265-4





Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)