



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS D'EFFICIENCE

OPTIMIZERTM IVs
Impulse Dynamics GmbH

Date de validation par la CEESP : 11 avril 2017

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Sommaire

1.	Avis de la CEESP	4
1.1	Objectif et contexte de l'étude	4
1.2	Conformité de l'étude médico-économique aux recommandations méthodologiques de la HAS.....	4
1.2.1	Analyse de l'objectif.....	4
1.2.2	Analyse coût-résultat	5
1.2.3	Analyse d'impact budgétaire	5
1.3	Conclusion de la CEESP sur l'efficience.....	6
2.	Synthèse de l'analyse critique.....	7
3.	Annexe 1 – Contexte de la demande	8
3.1	Objet de la demande	8
3.2	Pathologie et produit concerné par la demande	8
3.2.1	Pathologie.....	8
3.2.2	Produit	9
3.2.3	Indication concernée par la demande	10
3.2.4	Acte associé	10
3.2.5	Place dans la stratégie thérapeutique	11
3.2.6	Population cible	12
3.3	Marquage CE et historique de mise sur le marché.....	13
3.3.1	Marquage CE	13
3.3.2	Mise sur le marché	13
3.4	Historique du remboursement.....	14
4.	Annexe 3 - Analyse critique détaillée de l'étude médico-économique	15
4.1	Documents support de l'analyse critique	15
4.2	Objectif de l'étude médico-économique	15
4.3	Choix structurants concernant l'étude médico-économique	16
4.3.1	L'analyse économique et le choix du critère de résultat.....	16
4.3.2	La perspective	16
4.3.3	L'horizon temporel et l'actualisation	16
4.3.4	La population d'analyse.....	16
4.3.5	Les stratégies comparées	17
4.4	La modélisation	17
4.4.1	La population simulée.....	17
4.4.2	La structure du modèle.....	18
4.4.3	Prise en compte de la dimension temporelle.....	21
4.4.4	L'estimation des probabilités	21
4.4.5	Processus de validation du modèle	27
4.5	Mesure et valorisation des états de santé.....	28
4.6	Mesure et valorisation des coûts.....	32
4.6.1	Coûts pris en compte.....	32
4.6.2	Mesure, valorisation et calcul des coûts.....	32
4.7	Présentation des résultats et analyses de sensibilité	39
5.	Annexe 5 – Echange avec l'industriel	40
	Bibliographie	49

1. Avis de la CEESP

1.1 Objectif et contexte de l'étude

L'étude présentée par l'industriel a pour objectif d'évaluer l'efficience du dispositif médical Optimizer™ IVs du laboratoire Impulse Dynamics GmbH dans la population des patients en insuffisance cardiaque chronique présentant des symptômes avancés (classe NYHA $\geq$ III et fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) $\leq$ 35%) et ayant une durée de QRS normale ($<$ 120 ms), insuffisamment contrôlés par un traitement médical optimal.

L'étude présentée par le laboratoire Impulse Dynamics soutient une première demande d'inscription du dispositif médical Optimizer™ IVs sur la liste des produits et prestations remboursables.

La demande de remboursement concerne la population des patients en insuffisance cardiaque avancée et ayant une durée de QRS normale. Plus spécifiquement, il s'agit de patients en insuffisance cardiaque chronique présentant des symptômes avancés (classe NYHA $\geq$ III et FEVG $\leq$ 35%) et qui ont une durée de QRS normale ($<$ 120 ms). L'inscription se fait sous les mêmes modalités de prescription et d'utilisation que les stimulateurs cardiaques implantables. Aucun acte spécifique n'est décrit à la CCAM. L'acte se rapproche de celui de l'implantation d'un stimulateur cardiaque double chambre ou d'un dispositif de resynchronisation cardiaque.

La génération antérieure de ce dispositif, Optimizer™ III, n'a pas fait l'objet d'une inscription sur la LPPR.

L'industriel revendique une amélioration du service attendu importante (ASA II) par rapport à l'absence d'alternative thérapeutique de référence.

Au prix revendiqué du dispositif de ████████ € HT pour l'implantation la 1^{ère} année, le chiffre d'affaires prévisionnel TTC d'Optimizer est estimé à ████████ € PPTTC pour la 5^{ème} année pleine de commercialisation. L'impact revendiqué de ce dispositif médical porte sur les conditions de prise en charge des patients compte tenu du fait que le besoin thérapeutique des patients en insuffisance cardiaque avancée (classe NYHA $\geq$ III et FEVG $\leq$ 35%) et ayant une durée de QRS normale en échec de traitement médical optimal, n'est pas couvert ; les dispositifs de resynchronisation cardiaque n'étant pas recommandés pour les patients avec une durée de QRS normale.

1.2 Conformité de l'étude médico-économique aux recommandations méthodologiques de la HAS

1.2.1 Analyse de l'objectif

L'objectif défini par l'industriel vise à évaluer l'efficience du dispositif OPTIMIZER™ IV chez les patients de plus de 18 ans en insuffisance cardiaque chronique présentant des symptômes avancés (classe NYHA $\geq$ III et FEVG $\leq$ 35%), insuffisamment contrôlés par un traitement médical optimal et ayant une durée de QRS normale ($\leq$ 120 ms). L'industriel revendique un impact sur les conditions de prise en charge des patients compte tenu du fait que le besoin thérapeutique des patients en insuffisance cardiaque chronique présentant des symptômes avancés ayant une FEVG $\leq$ 35% et une durée de QRS normale n'est pas couvert.

L'objectif défini par l'industriel est en adéquation avec le périmètre de l'indication du marquage CE ainsi que la demande de remboursement d'OPTIMIZER™ IV dans la population d'intérêt particulier des patients en insuffisance cardiaque avancée et une durée de QRS normale.

1.2.2 Analyse coût-résultat

L'évaluation médico-économique relative au dispositif médical Optimizer™ IVs soulève deux réserves majeures qui invalident l'ensemble des résultats et conclusions de l'évaluation déposée par l'industriel.

- 1) La modélisation sur laquelle repose l'évaluation n'est pas valide compte tenu :
 - des choix méthodologiques effectués pour intégrer dans le modèle les données d'efficacité du dispositif par stades de la classification NYHA sous forme de volumes de patients observés dans l'essai FIX-HF-5 à différents temps de suivi et non sous la forme d'une matrice de transition ;
 - de l'hypothèse simplificatrice d'un seul changement de stade de la classification NYHA pour chaque patient (imposée par la méthode d'intégration des données d'efficacité) qui ne permet pas de rendre compte de façon réaliste de l'évolution de la répartition des patients dans les différents stades de la classification NYHA ;
 - de l'absence d'analyses de sensibilité sur les données d'efficacité, alors que la répartition des volumes de patients équipés du dispositif dans les stades de la classification NYHA est l'unique élément qui rend compte de l'efficacité du dispositif OPTIMIZER IV ; la classification selon les stades NYHA étant considérée comme un facteur prédictif des taux d'hospitalisation, taux de mortalité et de la qualité de vie ;
 - des incohérences dans la répartition des patients selon les stades de la classification NYHA, observées dans l'analyse de la validité interne réalisée par la HAS, qui confirme l'invalidité de la modélisation sur laquelle repose l'évaluation.
- 2) Les données d'utilité prises en compte dans l'analyse de référence ne sont pas méthodologiquement conformes :
 - Le choix de retenir des valeurs d'utilité pour un même stade de la classification NYHA différentes selon que le patient soit équipé ou pas du dispositif n'est pas cohérent avec les états de santé pris en compte dans la structure du modèle et a potentiellement un impact en faveur du produit évalué.
 - L'absence d'analyses de sensibilité sur les paramètres d'utilité, alors que ces données ont un impact très important sur le niveau d'efficience.

Ces réserves font l'objet d'une analyse détaillée dans l'annexe.

Par ailleurs, la CEESP note que le bénéfice clinique du dispositif Optimizer™ IVs a été montré, à titre exploratoire, dans l'essai clinique FIX-HF-5 uniquement sur un critère d'efficacité secondaire qui évaluait la différence de pourcentage de patients qui diminuait d'au moins un stade de la classification NYHA par rapport à l'inclusion.

1.2.3 Analyse d'impact budgétaire

Le choix d'intégrer dans le dossier une analyse d'impact budgétaire est laissé à la libre appréciation de l'industriel. Dans le cadre de ce dossier, aucune analyse d'impact budgétaire n'a été fournie par l'industriel.

1.3 Conclusion de la CEESP sur l'efficience

Considérant les réserves méthodologiques majeures émises sur l'absence de validité du modèle et l'incohérence des données d'utilité intégrées dans le modèle, la CEESP conclut que l'efficience du dispositif médical Optimizer™ IVs ne peut être évaluée chez les patients en insuffisance cardiaque chronique présentant des symptômes avancés (classe NYHA $\geq$ III et FEVG $\leq$ 35%), insuffisamment contrôlés par un traitement médical optimal et ayant une durée de QRS normale (< 120 ms).

La CEESP conclut que l'efficience du produit ne peut être évaluée dans la mesure où :

- les données disponibles sont insuffisantes pour démontrer un bénéfice additionnel du produit par rapport à la prise en charge actuelle ;
- le modèle n'est pas valide.

La CEESP considère que les prérequis méthodologiques qui permettraient d'établir les conditions de l'efficience du dispositif Optimizer™ IVs dans l'indication pour laquelle une ASA II est revendiquée, ne sont pas remplis.

2. Synthèse de l'analyse critique

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

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

Tableau 1. Synthèse de l'analyse critique de l'évaluation économique

Libellé de la réserve	-	+	++
Modélisation			
Modélisation invalide au vu des choix méthodologiques effectués, des hypothèses posées et des incohérences constatées dans les résultats de l'analyse de la validité du modèle			++
Absence d'analyse de sensibilité sur les paramètres d'efficacité			
Mesure et valorisation des états de santé et des coûts			
Données d'utilité non conformes aux états de santé pris en compte dans la structure du modèle			++
Absence d'analyse de sensibilité sur les paramètres d'utilité			

3. Annexe 1 – Contexte de la demande

3.1 Objet de la demande

L'évaluation économique d'OPTIMIZER™ IV est déposée auprès de la CEESP par le laboratoire Impulse Dynamics GmbH pour soutenir une demande d'évaluation par la Commission Evaluation Economique et Santé Publique (CEESP) dans le cadre d'une inscription sur la liste des produits et prestations remboursables chez les patients en insuffisance cardiaque chronique (ICC) présentant des symptômes avancés, classe NYHA $\geq$ III et fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) $\leq$ 35%, insuffisamment contrôlés par un traitement médical optimal et ayant une durée de QRS normale (< 120 ms).

Cette demande entre dans le cadre du décret n°2012-116 du 2 octobre 2012 :

- l'industriel revendique une amélioration du service attendu importante (ASA II) dans l'indication revendiquée par rapport à l'absence d'alternative thérapeutique ;
- l'industriel revendique un impact sur les conditions de prise en charge des patients compte tenu du fait que le besoin thérapeutique des patients en insuffisance cardiaque ayant une FEVG $\leq$ 35% et une durée de QRS normale et en échec de traitement médical optimal n'est pas couvert (absence d'alternative thérapeutique de référence) ; les dispositifs de resynchronisation cardiaque n'étant pas recommandés pour les patients avec une durée de QRS normale.

Au prix revendiqué du dispositif de [REDACTED] € HT pour l'implantation la 1^{ère} année, le chiffre d'affaires prévisionnel TTC d'Optimizer est estimé à [REDACTED] € PPTTC pour la 5^{ème} année pleine de commercialisation.

Analyse HAS

L'objectif défini par l'industriel vise à évaluer l'efficience du dispositif OPTIMIZER™ IV chez les patients de plus de 18 ans en insuffisance cardiaque chronique présentant des symptômes avancés (classe NYHA $\geq$ III et FEVG $\leq$ 35%), insuffisamment contrôlés par un traitement médical optimal et ayant une durée de QRS normale (≤ 120 ms).

L'industriel revendique un impact sur les conditions de prise en charge des patients compte tenu du fait que le besoin thérapeutique des patients en insuffisance cardiaque ayant une FEVG $\leq$ 35% et une durée de QRS normale n'est pas couvert (absence d'alternative thérapeutique de référence).

L'objectif défini par l'industriel est en adéquation avec le périmètre de l'AMM ainsi que la demande de remboursement d'OPTIMIZER™ IV dans la population d'intérêt particulier des patients en insuffisance cardiaque avancée et une durée de QRS normale

3.2 Pathologie et produit concerné par la demande

3.2.1 Pathologie

L'insuffisance cardiaque (IC) est caractérisée par une anomalie structurelle sous-jacente ou une dysfonction cardiaque qui altère la capacité du ventricule du cœur à remplir ou à éjecter correctement le sang, en particulier au cours de l'activité physique. Cette anomalie de la structure ou de la fonction cardiaque conduisent à une défaillance du cœur à fournir de l'oxygène à un taux suffisant

en rapport avec les exigences des tissus métabolisant, malgré les pressions de remplissage normales (ou seulement au détriment de l'augmentation des pressions de remplissage).

Les premières manifestations de l'insuffisance cardiaque sont une limitation de la tolérance à l'effort, puis apparaissent d'autres symptômes comme dyspnée et fatigue, pour des efforts de moins en moins importants. L'évolution de la maladie est marquée par des épisodes de décompensation aiguë responsables d'hospitalisations fréquentes chez les personnes âgées. La survie à long terme est mauvaise. Elle est estimée à 5 ans en moyenne après une 1^{ère} décompensation cardiaque¹. Le risque de mort subite cardiaque est 6 à 9 fois supérieur chez les patients en insuffisance cardiaque que dans la population générale². Selon les données de la CNAMTS, 370 000 patients du régime général étaient sous ALD ou hospitalisés pour insuffisance cardiaque en 2008³. Extrapolé à l'ensemble de la population française, le nombre de patients insuffisants cardiaques pourrait être estimé à 525 000 patients.

Malgré une diminution significative de la mortalité observée en France sur 10 ans, l'IC reste la 3^{ème} cause de mortalité cardiovasculaire avec près de 24 000 décès recensés en cause initiale en 2010⁴.

3.2.2 Produit

Le générateur d'impulsion implantable OPTIMIZER™ IVs est un dispositif implantable programmable alimenté par une batterie interne rechargeable et composé d'un circuit de détection de l'électrogramme intracardiaque, d'un contrôle logique et de circuits de communication pour générer les signaux de la **modulation de la contractilité cardiaque** (MCC) destinés à améliorer la fonction cardiaque.

La modulation de la contractilité cardiaque est une technique diffusant des signaux non-excitateurs qui, lorsqu'ils sont appliqués au cours de la période réfractaire absolue sont destinés à améliorer la force de contraction du ventricule gauche (VG), la tolérance à l'exercice ainsi que la qualité de vie des patients.

L'OPTIMIZER IVs détecte l'activité électrique du cœur et délivre des signaux électriques non excitateurs au myocarde, via 2 sondes de stimulation bipolaires placées dans le ventricule droit du cœur. Une 3^{ème} sonde est située au niveau de l'auricule droit du cœur pour détecter l'activité, sans stimuler l'oreillette.

Les signaux électriques synchronisés avec l'activité électrique locale détectée sont générés au cours de la période réfractaire absolue ventriculaire et destinés à **moduler la contractilité cardiaque**. Les signaux de modulation de la contractilité cardiaque utilisés sont délivrés environ 30 ms après la détection de l'apparition du complexe QRS et se composent de 2 impulsions biphasiques de $\pm 7V$ couvrant une durée totale d'environ 20 ms. Ils ne provoquent pas de nouveau potentiel d'action ou de contraction, comme c'est le cas pour des contractions extra ou post-extrasystoliques. La délivrance des signaux est prévue pour être inhibée par les algorithmes de sécurité du système, en cas de troubles du rythme suspects (extrasystoles ou arythmies).

Compatible avec les sondes de stimulation bipolaires standards équipées de connecteurs IS-1, il pèse 46g, pour un volume de 30 cm³ (proche de celui d'un défibrillateur cardiaque automatique implantable (DAI)).

¹ Gabet A, Lamarche-Vadel A, Chin F, Juillièrre Y, de Peretti C, Olié V. Mortalité due à l'insuffisance cardiaque en France, évolutions 2000-2010. Bull Epidemiol Hebd. 2014;(21-22):386-94.

² Clegg J, Scott DA, Loveman E, Colquitt J, Hutchinson J, Royle P, Bryant J. The clinical and cost-effectiveness of left-ventricular assist devices for end-stage heart failure : a systematic review and economic evaluation. Executive summary. Health Technol Assess;9(45).

³ CNAMTS. Points de repère n°38. Caractéristiques et trajet de soins des insuffisants cardiaques du Régime général. http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/points_repere_n_38.pdf [consulté le 29/09/2015]

⁴ Gabet A, Lamarche-Vadel A, Chin F, Juillièrre Y, de Peretti C, Olié V. Mortalité due à l'insuffisance cardiaque en France, évolutions 2000-2010. Bull Epidemiol Hebd. 2014;(21-22):386-94.

Ce dispositif programmable communique via une tête de télémétrie (PROGRAMMING WAND) avec une console portable de programmation dédiée (OMNI II programmer), pour son paramétrage et la récupération des données de suivi. Les données de chaque session sont stockées sur une carte mémoire amovible et peuvent être examinées lors des visites de suivi du patient chez le médecin.

La batterie interne de l'OPTIMIZER IVs (au Li⁺-ion) est rechargeable, de manière non invasive, par transfert d'énergie transcutané (induction), avec le chargeur OPTIMIZER MINI, au domicile du patient. Une recharge hebdomadaire de 90 minutes est préconisée en posant la tête de charge sur le site d'implantation de l'OPTIMIZER IVs. Il est recommandé que le patient reste immobile pendant le processus de charge. La durée de vie prévue de l'OPTIMIZER IVs est limitée par la durée de vie prévue de sa batterie rechargeable interne, estimée à 7 ans après l'implantation. Une fois cette date dépassée, le remplacement de l'OPTIMIZER IVs est recommandé par le fabricant.

Ce dispositif programmable communique via une tête de télémétrie (PROGRAMMING WAND) avec une console portable de programmation dédiée (OMNI II programmer), pour son paramétrage et la récupération des données de suivi. Les données de chaque session sont stockées sur une carte mémoire amovible et peuvent être examinées lors des visites de suivi du patient chez le médecin.

3.2.3 Indication concernée par la demande

Le dispositif concerne les patients de plus de 18 ans en insuffisance cardiaque chronique présentant des symptômes avancés – classe NYHA $\geq$ III et FEVG $\leq$ 35% – insuffisamment contrôlés par un traitement médical optimal et qui ont une durée de QRS normale (< 120 ms).

La MCC est destiné aux patients ICC symptomatique sous traitement médical optimal non éligible à la resynchronisation cardiaque.

3.2.4 Acte associé

Aucun acte spécifique n'est décrit à la CCAM.

L'implantation complète du générateur d'impulsion et des 3 sondes de stimulation conventionnelles est réalisée en une seule intervention.

L'acte se rapproche de celui de l'implantation d'un stimulateur cardiaque double chambre ou d'un dispositif de resynchronisation cardiaque, avec des conditions similaires en termes de :

- préparation préopératoire des patients,
- d'environnement (plateau techniques, anesthésie, opérateurs),
- de techniques de création de loge, d'accès veineux, d'implantation et de connexion des sondes de stimulation cardiaque conventionnelles,
- de soins et de contrôles radiographiques post-opératoires.

Des spécificités existent et doivent être prises-en en compte. Elles portent notamment sur :

- une durée d'intervention plus longue (de 172 ± 74 et 180 ± 91 minutes respectivement dans les études de Borggreffe⁵ et al. et de Kadish⁶ et al.,
- la localisation de la loge qui doit permettre en particulier une communication et un transfert d'énergie efficace avec le chargeur,

⁵ Borggreffe MM, Lawo T, Butter C, Schmidinger H, Lunati M, Pieske B, et al. Randomized, double blind study of non-excitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses for symptomatic heart failure. Eur Heart J. 2008;29(8):1019-28.

⁶ Kadish A, Nademanee K, Volosin K, Krueger S, Neelagaru S, Raval N, et al. A randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure. Am Heart J. 2011;161(2):329-37 e1-2

- le nombre et la localisation différente des sondes utilisées pour obtenir la technique de MCC (avec 2 sondes ventriculaires pour la détection et la stimulation et une sonde auriculaire de détection),
- les précautions particulières liées à l'existence ou l'implantation simultanée d'un défibrillateur automatique implantable pour la plupart des patients, en termes de positionnements des sondes et de tests d'interaction (pour éviter les risques d'interférences et de chocs inappropriés),
- des phases de tests particuliers liées à la technique de MCC pour permettre un positionnement et une programmation optimale du signal, avec notamment des mesures de l'augmentation de la pression ventriculaire gauche de pointe (DP/dt_{max}) avec un cathéter ventriculaire gauche,
- la formation des patients pour s'assurer de leur aptitude à utiliser le dispositif OPTIMIZER IVs, en particulier concernant la gestion du chargeur OPTIMIZER MINI et la conduite à tenir en cas de problèmes techniques.

► Contre-indications associées à l'acte.

L'utilisation de l'OPTIMIZER IVs est contre-indiquée chez les patients :

- en fibrillation atriale persistante ou en flutter de façon permanente ou de longue date
- avec valve tricuspide de remplacement mécanique ;
- dont l'accès au cœur ne peut se faire ni par la veine sous-clavière (en cas de thrombose de la veine sous-clavière ou de la veine cave supérieure) ou la veine céphalique ;
- portant un stimulateur cardiaque implantable fonctionnant à 100% de sa capacité.

3.2.5 Place dans la stratégie thérapeutique

La prise en charge de l'insuffisance cardiaque fait appel à des mesures thérapeutiques qui doivent être adaptées en fonction de la gravité de l'insuffisance cardiaque, de son étiologie, du patient et du contexte (traitement pharmacologique, chirurgie, traitements électriques, greffe d'organe et dispositifs d'assistance circulatoire mécanique)⁷.

Dans le cas de patients en insuffisance cardiaque chronique avec une FEVG < 35% et un QRS > 120 ms, selon les recommandations de la HAS (2014), les seules alternatives, en plus du traitement médical optimal, sont la mise en place d'un dispositif d'assistance circulatoire mécanique voir une transplantation cardiaque.

Les recommandations européennes de l'European Society of Cardiology⁸ (ESC) en 2016, ont précisées la place des dispositifs médicaux non chirurgicaux chez les patients IC chronique, avec FEVG réduite¹⁴. Ces dispositifs sont proposés à certains patients symptomatiques malgré un traitement médical optimal, avant d'envisager une prise en charge chirurgicale au travers de la transplantation cardiaque ou de la mise en place d'un dispositif d'assistance circulatoire mécanique.

Les dispositifs implantables de resynchronisation cardiaques (CRT) sont recommandés pour améliorer les symptômes, réduire la mortalité et la morbidité, chez des patients insuffisants

⁷ Jondeau G, Aumont MC, Aupetit JF, Cohen-Solal A, Davy JM, Degroote P, et al. Insuffisance cardiaque et cardiomyopathies. Arch Mal Coeur Vaiss 2006;99(2suppl):3-79

⁸ Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail. 2016 Aug;18(8):891-975. doi: 10.1002/ejhf.592

cardiaques chroniques symptomatiques, sous traitement médical optimal, avec fraction d'éjection $\leq 35\%$, en rythme sinusal^{9,10}:

- avec une durée de QRS > 150 ms, avec ou sans bloc de branche gauche ;
- avec une durée QRS comprise entre 130 et 150 ms et un bloc de branche gauche.

Pour les patients insuffisants cardiaques chroniques symptomatiques malgré un traitement médical optimal, avec une FEVG $\leq 35\%$ et un QRS < 130 ms, les CRT sont au contraire contre indiquées¹¹.

Il n'existe pas à ce jour de traitement de référence chez les patients en insuffisance cardiaque dont la FEVG est inférieure à 35% et avec une durée de QRS normale (< 120 ms) insuffisamment contrôlés par un traitement médical optimal. L'absence de stratégie thérapeutique de référence pour ces patients est admise dans un ensemble de recommandations internationales (EHRA, ESC guidelines).

Concernant la modulation de la contractilité cardiaque (MCC), l'European Heart Association rapporte dans son rapport sur les nouveaux dispositifs dans l'insuffisance cardiaque publié en 2014, que les essais contrôlés randomisés de Borggrefe et al. Kadish *et al.* permettent de valider la sécurité et suggèrent l'efficacité de la MCC sur la base de l'amélioration constatée de la tolérance à l'effort (pic VO₂ et test de marche) et de la qualité de vie¹². Il est précisé que des nouvelles études seraient nécessaires pour déterminer les modalités optimales de stimulation (stimulus mono ou biphasique, délai optimal de stimulation, durée de chaque phase, amplitude optimale du signal), durée quotidienne de stimulation, nombre optimal de sites à stimuler pour obtenir un bénéfice maximum de cette thérapie.

Les recommandations de l'ESC de 2016 rapportent pour cette technique que les données individuelles de la méta-analyse de Giallauria¹³ *et al.* ont montré une amélioration de la tolérance à l'effort (pic VO₂) et de la qualité de vie (MLWHFQ) avec la MCC qui peut donc être envisagée chez des patients sélectionnés¹⁴. Néanmoins les effets sur la mortalité et la morbidité restent à être évalués. Au final, le niveau de preuve a été considéré comme trop faible pour établir des recommandations sur cette technologie de MCC et l'ESC préconise de poursuivre les investigations cliniques.

Le dispositif Optimizer™ IVs est le premier dispositif de modulation de la contractilité cardiaque chez les patients en insuffisance cardiaque avec une FEVG $< 35\%$ et un QRS normale (< 120 ms).

3.2.6 Population cible

En Europe, la prévalence de l'insuffisance cardiaque dans la population générale est estimée entre 0,4 % et 2 %. Elle varie avec l'âge : 5 % entre 70 et 79 ans et 10 % après 80 ans. L'âge moyen de survenue de l'IC est de 74 ans.

⁹ SFC E. Insuffisance cardiaques et cardiomyopathies [Internet]. 2006 [cited 2015 Aug 25]. Available from: <http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=177833>

¹⁰ Kuck K-H, Bordachar P, Borggrefe M, Boriani G, Burri H, Leyva F, et al. New devices in heart failure: an European Heart Rhythm Association report: Developed by the European Heart Rhythm Association; Endorsed by the Heart Failure Association. *Europace*. 2014 Jan 1;16(1):109–28

¹¹ Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, Bax JJ, Borer JS, Brugada J, et al. Cardiac-Resynchronization Therapy in Heart Failure with a Narrow QRS Complex. *N Engl J Med*. 2013 Oct 10;369(15):1395–405.

¹² Kuck K-H, Bordachar P, Borggrefe M, Boriani G, Burri H, Leyva F, et al. New devices in heart failure: an European Heart Rhythm Association report: Developed by the European Heart Rhythm Association; Endorsed by the Heart Failure Association. *Europace*. 2014 Jan 1;16(1):109–28.

¹³ Giallauria F, Vigorito C, Piepoli MF, Stewart Coats AJ. Effects of cardiac contractility modulation by non-excitatory electrical stimulation on exercise capacity and quality of life: An individual patient's data meta-analysis of randomized controlled trials. *International journal of cardiology*.

¹⁴ Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. *Eur J Heart Fail*. 2016 Aug;18(8):891-975. doi: 10.1002/ejhf.592.

Environ 80% des patients souffrant d'insuffisance cardiaque avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 35% ont une durée de QRS normale (< 120 ms).

Bien que l'épidémiologie des patients en IC avec une FEVG $\leq 35\%$ et un QRS normal (<120ms) ne soit pas connue avec précision, les données disponibles permettent d'estimer à environ 7 000 patients par an la population cible et la population rejointe à 5 ans, à 900 patients.

Une approximation de la population cible de l'OPTIMIZER IV a été fournie en appliquant des hypothèses issues de données disponibles dans la littérature et les bases de données publiques.

Tableau 2 : Estimation de la population cible correspondant à l'indication revendiquée

Inclusion criteria for the CCM	Estimated prevalence	Population
≥ 18 years-old (≥ 20 years-old)	75,4%	49 945 448
Asymptomatic heart failure	1,5%	749 181
Left ventricular systolic dysfunction	78%	584 361
Optimal drug treatment failure	26,5%	154 85
QRS < 120 ms	79%	122 336
NYHA class III	15%	18 350
LVEF $\geq 25\% \leq 45\%$	42%	7 707
Total		7 707

Source : Rapport technique Industriel Février 2017

3.3 Marquage CE et historique de mise sur le marché

3.3.1 Marquage CE

Le marquage CE pour OPTIMIZER™ IV a été obtenu en janvier 2013.

OPTIMIZER™ IVs est un prolongement de la gamme du système OPTIMIZER III. L'objectif d'OPTIMIZER IV est de réduire les dimensions du dispositif par rapport à la version précédente et d'améliorer la performance de la fonction de recharge (sous la forme d'un chargeur plus petit et portable).

L'indication du marquage CE est la suivante : « Optimizer™ IVs est indiqué chez les patients de plus de 18 ans présentant une insuffisance cardiaque symptomatique due à une dysfonction systolique ventriculaire gauche malgré un traitement médical approprié ».

3.3.2 Mise sur le marché

OPTIMIZER™ IVs a fait l'objet d'une commercialisation depuis la fin de l'année 2013.

Aucun dispositif OPTIMIZER™ IVs n'a été commercialisé en France à la date du dépôt du présent dossier. Il est commercialisé dans les pays suivants :

Tableau 3 : Commercialisation à l'étranger

Pays	Date de commercialisation
Europe	Janvier 2013 (date du marquage CE)
Australie	Décembre 2014
Brésil	Août 2015
Hong-Kong	Janvier 2013
Inde	Septembre 2014

Source : Rapport technique Industriel Février 2017

3.4 Historique du remboursement

Ce dispositif n'a pas fait l'objet d'une mise à disposition dans un programme de recherche hospitalier public, ni d'une prise en charge au titre de l'article L.165-1-1 du CSS.

Il n'existe pas de ligne générique ou de ligne sous nom de marque existante permettant la prise en charge d'OPTIMIZER™ IVs.

OPTIMIZER™ IVs est commercialisé et remboursé en Allemagne à un taux de 100%, sur la base d'un coût unitaire moyen de 15 788€.

4. Annexe 3 - Analyse critique détaillée de l'étude médico-économique

4.1 Documents support de l'analyse critique

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

- Rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (juin 2016) ;
- Rapport technique « Étude d'efficacité » et ses annexes (juin 2016 - mise à jour février 2017) ;
- Réponses aux questions techniques adressées le 6 février 2017.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Rapport soumis à la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et technologies de santé ;
- Version électronique du modèle économique au format Excel (juin 2016 - mise à jour février 2017) ;
- Bibliographies du rapport de présentation et du rapport technique.

L'analyse critique évalue la recevabilité de l'évaluation économique au regard du guide méthodologique en vigueur (HAS, 2011).

4.2 Objectif de l'étude médico-économique

L'objectif défini par l'industriel vise à évaluer l'efficacité du dispositif OPTIMIZER™ IV chez les patients de plus de 18 ans en insuffisance cardiaque chronique présentant des symptômes avancés (classe NYHA $\geq$ III et FEVG $\leq$ 35%), insuffisamment contrôlés par un traitement médical optimal et ayant une durée de QRS normale ($\leq$ 120 ms).

Analyse de la HAS

L'objectif défini par l'industriel est en adéquation avec le périmètre de l'AMM ainsi que la demande de remboursement d'OPTIMIZER™ IV dans la population d'intérêt particulier des patients en insuffisance cardiaque avancée et une durée de QRS normale : patients en insuffisance cardiaque chronique présentant des symptômes avancés (classe NYHA $\geq$ III et FEVG $\leq$ 35%), insuffisamment contrôlés par un traitement médical optimal et qui ont une durée de QRS normale ($<$ 120 ms).

4.3 Choix structurants concernant l'étude médico-économique

4.3.1 L'analyse économique et le choix du critère de résultat

L'étude réalisée est une analyse coût-utilité dont le résultat est exprimé en coût par QALY.

L'étude est complétée par une analyse de type coût-efficacité dont le critère de résultat de santé est le nombre d'années de vie gagnées.

Analyse de la HAS

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

4.3.2 La perspective

La perspective retenue est qualifiée de collective par l'industriel, incluant à la fois le point de vue de l'Assurance maladie et des hôpitaux considérés comme les principaux acteurs concernés par le traitement de l'insuffisance cardiaque tout en précisant que les conséquences pour l'entourage des patients ne sont pas prises en compte du fait de l'absence de données. Cette position est présentée comme conservatrice car elle aboutit à minimiser la mesure du bénéfice d'OPTIMIZER™ IV.

Analyse de la HAS

La perspective, telle que définie par l'industriel, renvoie aux financeurs des soins (Assurance maladie).

Le recours à une perspective non conforme à celle recommandée dans le guide méthodologique de la HAS est justifié par l'industriel.

Le choix d'une perspective « financeurs des soins de santé » est acceptable dans le cadre de ce dossier.

4.3.3 L'horizon temporel et l'actualisation

L'horizon temporel considéré est la vie entière.

Un taux annuel d'actualisation de 4% a été appliqué pour les coûts et les bénéfices (QALY et AVG).

Analyse de la HAS

Le choix d'un horizon temporel vie entière et le taux d'actualisation sont conformes aux recommandations de la HAS.

4.3.4 La population d'analyse

La population d'analyse correspond aux patients de l'essai FIX-HF-5, ayant une insuffisance cardiaque de gravité modérée à sévère (NYHA III - importante limitation des activités physiques, des activités mêmes légères provoquent des troubles - et NYHA IV –gêne lors du moindre effort ou au repos) et une FEVG inférieure ou égale à 35%, en échec de traitement médical optimal. Les patients sont considérés en échec s'ils ont des symptômes et sont dans la classe NYHA III et IV en dépit de l'utilisation de la thérapie médicale optimale pendant un temps raisonnable.

Ces patients avaient en moyenne 60 ans et 70% étaient des hommes.

Dans une analyse de sensibilité, les auteurs réalisent l'évaluation économique sur la sous-population pour laquelle l'efficacité clinique est démontrée plus importante : les patients du sous-groupe pré-spécifié de l'essai FIX-HF-5, ayant une insuffisance cardiaque de gravité modérée (NYHA) et une FEVG comprise entre 25% et 35%.

Analyse de la HAS

La population d'analyse correspond à la population faisant l'objet de la demande de remboursement.

4.3.5 Les stratégies comparées

Il n'existe actuellement pas de dispositifs médicaux ou de comparateurs médicamenteux ciblant spécifiquement la population d'intérêt particulier d'OPTIMIZER™ IV pour laquelle un remboursement est demandé.

En l'absence d'alternative thérapeutique, deux stratégies sont comparées dans la modélisation économique :

- Le dispositif OPTIMIZER™ IV + traitement médical optimal ;
- Traitement médical optimal seul.

Le traitement médical optimal associe systématiquement, à partir du stade II de la classification de la NYHA, un bêtabloquant et un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ainsi que la mise en place de mesures hygiéno-diététiques. Selon les symptômes, peuvent s'ajouter au traitement systématique, un diurétique et un anti-aldostérone ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA) (ce dernier n'étant jamais en association avec un IEC).

Analyse de la HAS

En l'absence d'alternative thérapeutique, le choix des stratégies à comparer est acceptable.

4.4 La modélisation

4.4.1 La population simulée

La population simulée correspond à une population d'hommes, de 60 ans, avec une insuffisance cardiaque modérée à sévère (NYHA III et IV), une durée de QRS normale (≤ 120 ms) et une fraction d'éjection $\leq 35\%$.

A l'entrée du modèle, les patients reçoivent tous le traitement médical optimal. Afin de refléter les pratiques françaises, la répartition des traitements provient d'une étude européenne qui indique que 78,5% des patients sont sous diurétiques, 73% sous ACE-I, 19,5% sous ARBs, 77% sous b-blockers, 45% sous aldostérone inhibiteurs et 40,5% sous digoxin. Ces taux ont été ajustés par des experts pour refléter les pratiques françaises par stade NYHA.

Analyse de la HAS

Les caractéristiques patients introduites dans le modèle ne correspondent pas totalement aux caractéristiques des patients de l'essai FIX-HF-5 puisque 70,9% des patients sont des hommes dans le groupe contrôle et 73,5% dans le groupe Optimizer. L'impact attendu de cette hypothèse pour le calcul des taux de mortalité n'est pas connu mais est supposé mineur.

Les caractéristiques de la population simulée sont celles de patients américains, l'essai FIX-HF-5 ayant été réalisé uniquement aux Etats-Unis (50 centres américains ont participé à l'essai). Les auteurs ne discutent pas de la représentativité de cette population simulée par rapport à la population française.

4.4.2 La structure du modèle

► Type de modèle

La modélisation proposée par les auteurs est un modèle semi-Markovien comprenant un arbre de décision de court terme suivi par un modèle de Markov de long terme.

Un arbre de décision de court terme précède le modèle de Markov afin de pouvoir tenir compte de la période d'implantation du dispositif. Lors de cette période, les événements suivants peuvent survenir :

- Les patients pour lesquels OPTIMIZER™ IV est implanté peuvent décéder durant l'opération ;
- L'implantation du dispositif peut être un échec ; dans ce cas, les patients reçoivent uniquement le traitement médical optimal pendant toute la durée de la simulation ;
- L'implantation du dispositif peut être une réussite ; dans ce cas, les patients restent sous OPTIMIZER™ IV pendant toute la durée de la simulation.

A l'issue de l'arbre de décision, les patients pour lesquels la procédure d'implantation du dispositif a eu lieu, rentrent dans le modèle de Markov avec les probabilités de transition associées au dispositif si la procédure a été un succès, avec les probabilités associées au traitement médical optimal si la procédure a été un échec ou bien si ils sont décédés (avec un coût associé à ces décès). Les patients n'ayant pas eu la procédure d'implantation du dispositif rentrent directement dans le modèle de Markov avec les probabilités de transition associées au traitement médical optimal.

Le modèle de Markov simule la progression des patients au travers de quatre états de santé qui sont décrits par les stades NYHA (New York Heart Association). La classification NYHA permet de classer l'insuffisance cardiaque au travers de 4 stades :

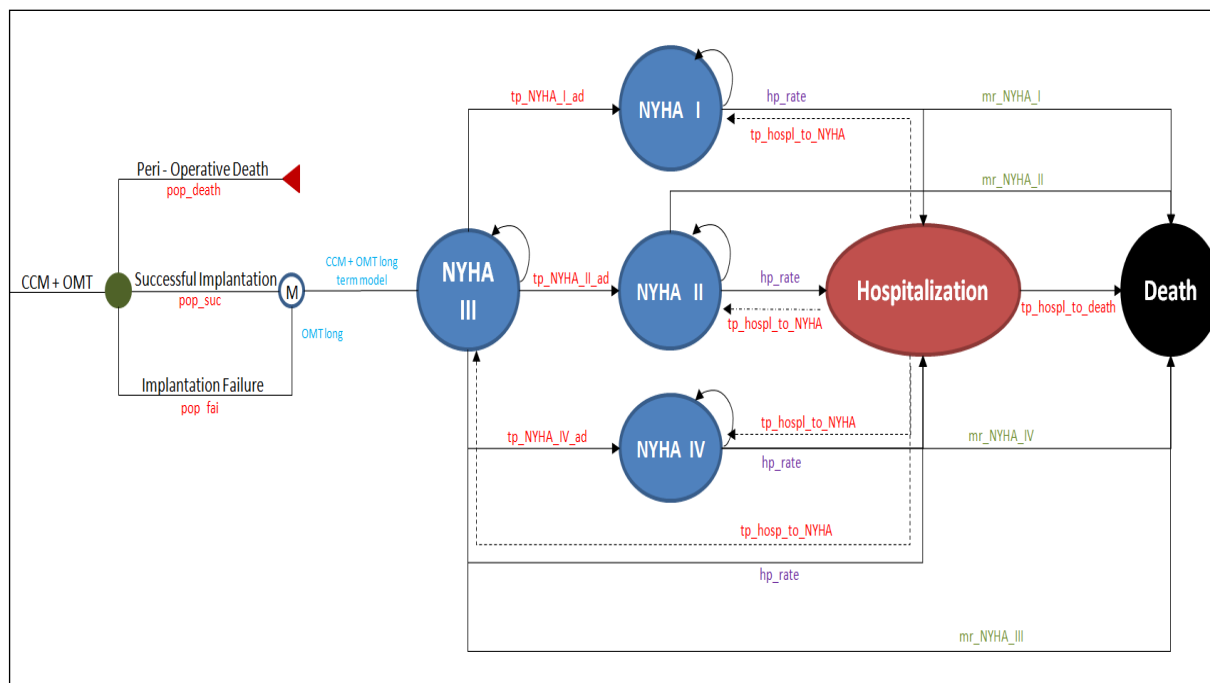
- Classe I (pas de limitation, les activités physiques ordinaires ne provoquent pas de troubles) ;
- Classe II (légère limitation des activités physique, les activités physiques ordinaires provoquent des troubles)
- Classe III (importante limitation des activités physiques, des activités mêmes légères provoquent des troubles) ;
- Classe IV (toutes les activités provoquent des troubles, qui peuvent même être présents au repos).

Tous les patients rentrent dans le modèle de Markov dans les états NYHA III ou IV. A chaque cycle, les patients peuvent rester dans le même état NYHA, progresser dans un état moindre (NYHA I, II ou III) ou régresser dans l'état NYHA IV. Ils peuvent également à chaque cycle être hospitalisés ou décéder.

Le modèle de Markov prend également en compte un état « hospitalisation toutes causes » ainsi qu'un état absorbant « décès toutes causes ». Les probabilités de transition dans ces deux états dépendent du stade NYHA dans lequel se trouve le patient.

Les patients restent dans l'état hospitalisation pendant seulement un cycle. Au-delà de ce cycle, les patients retournent dans le stade NYHA dans lequel ils étaient avant l'hospitalisation avec des taux de mortalité plus élevés pendant 12 mois. Après ces 12 mois, les patients retrouvent les taux de mortalité associés au stade NYHA dans lequel ils sont.

Figure 1. Structure du modèle



Source : Rapport technique Industriel Février 2017

Description des états de santé

Le modèle de court terme, correspondant à la phase d'implantation du dispositif, distingue 3 événements :

- La réussite de l'implantation ;
- L'échec de l'implantation ;
- Le décès.

Le modèle de long terme correspondant à la progression de la maladie distingue :

- 4 stades de la maladie : NYHA I, NYHA II, NYHA III et NYHA IV ;
- 1 état hospitalisation toutes causes ;
- 1 état absorbant : décès toutes causes.

Les auteurs justifient ce choix de modèle par stade NYHA par le fait que l'essai FIX-HF-5 ne permet pas de collecter des données robustes de long terme sur les hospitalisations et la mortalité (la durée de l'essai était en outre de 1 an) ; l'essai n'étant pas structuré et calibré en terme de puissance pour répondre à cet objectif. La seule structure de modèle permettant alors de décrire l'évolution de l'insuffisance cardiaque chronique est l'évolution au travers des stades NYHA qui conditionnent les taux de mortalité et d'hospitalisation. Le stade NYHA dans lequel se trouve le patient est un critère intermédiaire mais les auteurs indiquent qu'il s'agit d'un facteur prédicteur des taux d'hospitalisation, taux de mortalité et de la qualité de vie qui a été prouvé dans la littérature.

Evènements intercurrents du modèle

Les évènements intercurrents suivants sont pris en compte dans le modèle de court terme péri-opératoire :

- Le taux de complications pendant l'implantation du dispositif ;
- Le taux d'échec de l'implantation ;
- Le taux de décès péri-opératoire.

Les évènements intercurrents suivants sont pris en compte dans le modèle de Markov de long terme :

- Les évènements indésirables post opératoire liés au dispositif le taux de remplacement du dispositif.

Principales hypothèses simplificatrices

- Une fois la transition effectuée du stade de la classification NYHA de départ (III ou IV) à un autre stade NYHA, aucune autre transition entre les stades NYHA n'est possible en raison de l'absence de données pour renseigner ces probabilités ;
- Un taux mensuel de détérioration du stade NYHA de 0,5% est appliqué de façon identique entre les deux bras du modèle et pour chaque stade NYHA.
- Les volumes de patients dans les stades NYHA sont dépendants du temps uniquement sur 12 mois ; ces probabilités provenant des résultats de l'essai FIX-HF-5 dont la période de suivi est de 1 an. Au-delà de cette période, l'état de santé des patients va se détériorer à partir du stade NYHA observé à la fin de l'essai à 1 an à un taux constant de 0,5% par mois sur toute la durée de la simulation (cf. point ci-dessus) ;
- Les évènements indésirables post opératoire liés au dispositif ne surviennent que la première année, au-delà aucun évènement indésirable n'est considéré.

Analyse de la HAS

Le choix d'un modèle de court terme et de long terme est cohérent avec la phase d'implantation du dispositif et la pathologie étudiée et sa progression.

Le choix des stades NYHA comme critère intermédiaire impactant les taux d'hospitalisation, la qualité de vie et les taux de décès est clairement justifié par l'industriel. Les auteurs se basent sur des études publiées pour justifier le caractère prédictif des stades NYHA sur le taux de mortalité, le taux d'hospitalisation et la qualité de vie.

L'hypothèse simplificatrice sur **l'évolution unique entre les stades de la classification NYHA ne semble pas réaliste** et est discutée dans l'analyse critique sur les répartitions des volumes de patients par stade NYHA. Les auteurs ont été contraints de poser cette hypothèse forte en raison de la méthodologie adoptée pour intégrer les données en fonction des stades de la classification NYHA.

4.4.3 Prise en compte de la dimension temporelle

Durée de simulation

La durée de simulation est sur la vie entière. Dans la pratique, la durée de simulation est de 30 ans avec 98,46% de la cohorte décédée dans le bras « traitement médical optimal seul » et 97,76% dans le bras « OPTIMIZER™ IV + traitement médical optimal ».

Durée des cycles du modèle

La durée du cycle du modèle de Markov est de 1 mois.

Extrapolation des volumes de patients dans les différents stades NYHA

La répartition des volumes de patients dans les différents stades NYHA est observée dans l'essai FIX-HF-5 jusqu'à 50 semaines, soit 1 an. Au-delà de cette période, la dernière répartition observée à 50 semaines est appliquée sur toute la durée de simulation restante.

Au-delà de cette période, la même répartition entre les stades NYHA est appliquée à chaque cycle, ce qui signifie que l'efficacité du dispositif est considérée comme constante sur toute la durée de simulation restante.

Pour prendre en compte la possible évolution de la pathologie au-delà d'1 an, l'industriel applique à chaque cycle un taux de régression de 0,5% entre les stades NYHA I et II, II et III, III et IV. Ce taux est appliqué de façon identique pour les deux bras du modèle.

Analyse de la HAS

L'industriel considère que le choix de ne pas favoriser le bras du dispositif sur le long terme et ainsi d'appliquer le même taux de régression quel que soit le bras est un choix conservateur.

Cependant, le fait de considérer un effet du dispositif constant sur le long terme pose question et ne prend pas en compte les éventuelles déposes du dispositif au cours de la simulation qui pourraient augmenter le volume de patients dans les stades NYHA plus sévères, le patient retournant alors sous traitement médical optimal seul.

4.4.4 L'estimation des probabilités

Estimation des probabilités en phase péri-opératoire (court terme)

Trois probabilités associées à la phase péri-opératoire sont introduites dans le modèle de court terme :

- *La probabilité de décès péri-opératoire* provient de l'essai clinique FIX-CHF-4 (2 décès observés sur une semaine après l'implantation, sur 178 patients implantés) et de l'essai clinique FIX-HF-5 (4 décès observés sur 12 semaines après l'implantation, sur 203 patients). Le taux appliqué dans le modèle de court terme est de 1,57%. Les auteurs estiment que ce taux est probablement surestimé du fait que le dispositif OPTIMIZER™ IV actuellement utilisé est deux fois plus petit que celui utilisé dans l'essai FIX-CHF-4 et que les taux de décès observés lors de l'implantation d'un dispositif de resynchronisation cardiaque s'élèvent autour de 0,8%.

Les auteurs font varier ce paramètre selon une loi bêta dans les analyses de sensibilité probabilistes.

- *La probabilité de complications liées à l'intervention* provient d'une moyenne des taux observés dans les essais FIX-CHF-4 (7 événements liés à l'implantation du dispositif, pour 5 dispositifs implantés sur 178 patients implantés en ITT, soit un taux d'évènement de 3,9%), FIX-HF-5 pilot (1 évènement sur 49, soit un taux de 2%) et FIX-HF-5 (4 événements sur 215 patients implantés en ITT, soit un taux de 1,9%). Le taux de complications lié à l'implantation du dispositif est ainsi de 2,71%. Les complications prises en compte dans les essais sont les saignements, les infections de la poche et les déplacements des électrodes.

Les auteurs font varier ce paramètre selon une loi bêta dans les analyses de sensibilité probabilistes.

- *La probabilité d'échec de l'implantation* provient de l'essai FIX-HF-5 sur la population globale de l'essai et est de 0,93% (2 échecs sur 215 patients).

Les auteurs font varier ce paramètre selon une loi bêta dans les analyses de sensibilité probabilistes.

Analyse de la HAS

Estimation de la probabilité de décès péri-opératoire

Les résultats de l'essai FIX-CHF-4 sont utilisés pour estimer les probabilités en phase péri-opératoire. Cependant, la population de l'essai FIX-CHF-4 n'est pas tout à fait identique à la population simulée dans l'évaluation économique puisque les patients recrutés dans FIX-CHF-4 peuvent avoir une insuffisance cardiaque plus modérée de stade NYHA II, alors que la population simulée a une insuffisance cardiaque avancée de stade III ou IV. L'impact de ce choix est supposé être faible.

Estimation des probabilités de long terme

Répartitions des volumes de patients dans les stades NYHA

L'effet du dispositif agit seulement sur une modification des volumes de patients entre les stades de la classification NYHA à chaque cycle et ce jusqu'à 1 an (durée de suivi dans l'essai FIX-HF-5). Les répartitions de patients entre les stades NYHA proviennent de l'essai FIX-HF-5, observées à 3 mois, 6 mois et 12 mois. Les répartitions entre les données de suivi de l'essai ont été obtenues par interpolation linéaire.

Durant la période de l'essai (jusqu'à 1 an), les changements des patients entre les différents états sont suivis exactement (pas d'utilisation de probabilités de transition). Dans la phase de projection à long terme il est supposé que l'état de santé des patients se détériore avec le temps à partir du dernier point d'observation de façon linéaire à un taux identique de 0,5% dans les deux bras et pour chaque stade NYHA.

Par conséquent, dans le modèle, le bénéfice supposé de l'intervention étudiée correspond uniquement aux données observées dans l'essai sur 1 an (absence de bénéfice au-delà de cette période) sachant que durant cette période les patients ne peuvent changer de stade de la classification NYHA qu'une seule fois dans le modèle médico-économique.

Tableau 4. Répartition observée dans l'essai FIX-HF-5 des patients dans les stades NYHA à différents temps de suivi

	CONTROL group (n=212) (FIX-HF-5 cohort)				OPTIMIZER group (n=215) (FIX-HF-5 cohort)			
NYHA CLASS	I	II	III	IV	I	II	III	IV
Baseline			183 (86,3%)	29 (3,7%)			196 (91,2%)	19 (8,8%)
12-week	4 (2,1%)	50 (26,7%)	106 (56,7%)	27 (14,4%)	15 (7,7%)	74 (38,1%)	96 (49,5%)	9 (4,6%)
24-week	9 (4,9%)	46 (25,1%)	106 (57,9%)	22 (12%)	13 (6,8%)	77 (40,3%)	87 (45,5%)	14 (7,3%)
50-week	11 (6,3%)	58 (33,3%)	82 (47,1%)	23 (13,2%)	25 (13,7%)	65 (35,5%)	77 (42,1%)	16 (8,7%)

Source : Rapport technique Industriel Février 2017

Tableau 5. Répartition des volumes de patients dans les stades NYHA, à chaque cycle

Cycle	OMT				CCM+OMT			
Month	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
0	0,000	0,000	0,863	0,137	0,000	0,000	0,912	0,088
1	0,007	0,089	0,764	0,139	0,026	0,127	0,773	0,074
2	0,014	0,178	0,666	0,142	0,052	0,254	0,634	0,060
3	0,021	0,267	0,567	0,144	0,077	0,381	0,495	0,046
4	0,031	0,262	0,571	0,136	0,074	0,389	0,482	0,055
5	0,040	0,257	0,575	0,128	0,071	0,396	0,469	0,064
6	0,049	0,251	0,579	0,120	0,068	0,403	0,455	0,073
7	0,052	0,265	0,561	0,122	0,079	0,395	0,450	0,076
8	0,054	0,279	0,543	0,124	0,091	0,387	0,444	0,078
9	0,056	0,292	0,525	0,126	0,102	0,379	0,438	0,080
10	0,059	0,306	0,507	0,128	0,114	0,371	0,432	0,083
11	0,061	0,320	0,489	0,130	0,125	0,363	0,427	0,085
12	0,063	0,333	0,471	0,132	0,137	0,355	0,421	0,087

Source : Rapport technique Industriel Février 2017

Probabilités d'hospitalisation toutes causes

Les probabilités d'hospitalisation dépendent du stade de la classification NYHA dans lequel se trouve le patient.

Les données de l'essai FIX-HF-5 sont utilisées pour estimer le nombre total mensuel d'hospitalisations. Un taux de 3,5% par mois est appliqué pour les patients dans le stade NYHA III, comprenant les hospitalisations toutes causes et les ré-hospitalisations.

Pour prendre en compte le fait que le stade NYHA est un prédicteur des hospitalisations et ainsi que la probabilité d'être hospitalisé augmente avec un stade NYHA plus sévère ou diminue avec un stade NYHA moins sévère, l'industriel applique un risque relatif aux stades NYHA I, II et IV par

rapport au stade III. Les risques relatifs proviennent de l'étude de Ahmed¹⁵ et al de 2006 (risques relatifs d'hospitalisation toutes causes des stades II, III et IV par rapport au stade I) et sont appliqués au taux d'hospitalisation toutes causes de 3,5% observé dans le stade NYHA III.

Tableau 6. Taux d'hospitalisation toutes causes par stade NYHA

Parameter	Rate
Monthly hospitalization rate of NYHA I	2.03%
Monthly hospitalization rate of NYHA II	2.50%
<u>Monthly hospitalization rate of NYHA III (baseline)</u>	<u>3.50%</u>
Monthly hospitalization rate of NYHA IV	6.92%
Hazard ratio of hospitalization of NYHA I versus III	0.581
Hazard ratio of hospitalization of NYHA II versus III	0.715
Hazard ratio of hospitalization of NYHA IV versus III	1.977
Percentage of patients hospitalised without complications	27,15%
Percentage of patients hospitalised with complications	72,85%

Source : Rapport technique Industriel Février 2017

Les pourcentages des patients hospitalisés avec ou sans complications proviennent des données du PMSI 2014. Les séjours du GHM 05M09 « Insuffisances cardiaques et états de choc circulaire » en court séjour ou de niveau 1 sont considérés comme des séjours sans complication et les séjours de niveau 2, 3 et 4 avec complications.

Taux de mortalité

Les taux de mortalité dépendent du stade NYHA et de l'âge des patients.

Un modèle prédictif de la mortalité chez les patients en insuffisance cardiaque a été utilisé (Seattle Heart Failure model). Ce modèle prend en compte différents paramètres tels que l'âge, le sexe, le poids, la fraction d'éjection, la durée QRS et les traitements médicamenteux pris.

Les taux annuels ainsi obtenus avec la modélisation en ligne sont mensualisés et appliqués dans les deux bras.

Les auteurs font varier ce paramètre selon une loi bêta dans les analyses de sensibilité probabilistes

Tableau 7. Taux annuels de mortalité pour les patients en insuffisance cardiaque

Age	NYHA Class I	NYHA Class II	NYHA Class III	NYHA Class IV
60	2%	3%	6%	10%
61-67	2%	3%	6%	11%
68-70	2%	4%	6%	11%
71-79	2%	4%	7%	12%
80+	2%	4%	7%	13%

Source : Rapport technique Industriel Février 2017

¹⁵ Ahmed A, Aronow WS, Fleg JL. Predictors of mortality and hospitalization in women with heart failure in the Digitalis Investigation Group trial. Am J Ther. 2006;13(4):325-31

Taux de mortalité pendant et après une hospitalisation

Les taux de mortalité pendant et après l'hospitalisation dépendent de l'âge du patient et du stade NYHA dans lequel était le patient avant l'hospitalisation. Les taux de mortalité par groupe d'âge proviennent d'un audit national anglais sur la période 2009-2013. Des risques relatifs de décès de 0,72 pendant l'hospitalisation et de 0,88 après l'hospitalisation sont appliqués pour les patients dans les stades NYHA I et II par rapport aux stades III et IV.

Les taux de mortalité post hospitalisation appliqués à chaque cycle (mensuel) prennent en compte la durée de suivi de l'audit. Ces taux de mortalité post hospitalisation sont appliqués pendant 1 an après l'hospitalisation, au-delà les taux de mortalité associés aux stades NYHA sont à nouveau appliqués.

Probabilité de survenue d'événements indésirables post-opératoire liés au dispositif

D'après les études observationnelles de long terme et les études sur d'autres dispositifs tel que le CRT, il apparaît que les principales complications liées au dispositif surviennent dans la première année post implantation. Un taux de 12,96% est appliqué la première année dans le bras OPTIMIZER. Ce taux est une moyenne des taux provenant de l'essai FIX-CHF-4 (6,1% sur 6 mois), de l'essai FIX-HF-5 (14,3% sur 12 mois), de l'essai FIX-HF-5 Pilot (8% sur 6 mois) et d'une étude observationnelle de long terme (22,2% sur 20 mois).

Taux de remplacement de la batterie

L'industriel prévoit un remplacement de la batterie et donc du dispositif au bout de 7 ans. Des durées de vie du dispositif de 5 ans et 9 ans sont testées en analyse de sensibilité.

Analyse de la HAS

1) Répartitions des volumes de patients dans les stades NYHA

La façon dont les auteurs intègrent dans leur modèle de Markov les données sur les stades de la classification NYHA n'est pas méthodologiquement acceptable, les amènent à poser des hypothèses très fortes non réalistes et rend impossible toute analyse de sensibilité sur ce paramètre reflétant l'efficacité du dispositif.

Les données sur les stades NYHA sont introduites sous forme de volumes de patients observés dans l'essai FIX-HF-5 dans chacun des stades NYHA à différents temps de suivi et non sous forme de matrice de transition. Afin de prendre en compte la répartition des patients dans les 6 états de santé intégrés dans le modèle médico-économique (4 stades NYHA, hospitalisation et décès), les auteurs simulent une cohorte de 1 000 patients démarrant tous dans le stade NYHA III, ce qui n'est pas conforme à la population simulée présentée dans le rapport (stades NYHA III et IV). A chaque cycle, les patients sont répartis dans les états NYHA I, II ou IV uniquement à partir du pool de patients restants dans le stade NYHA III en appliquant les volumes de patients observés dans l'essai FIX-HF-5, alors qu'en pratique rien ne garantit que les volumes de patients observés dans les stades NYHA I, II et IV dans l'essai clinique proviennent tous du stade III à tous les temps de suivi.

En utilisant cette méthode d'intégration des données par stade NYHA dans le modèle médico-économique, les auteurs sont dans l'obligation de poser une hypothèse très forte : les patients ne peuvent évoluer qu'une seule fois de stade NYHA ; toute régression des stades I, II et III ou amélioration des stades IV ne sont pas prises en compte. Or l'intégration des données sous forme de matrice de transition entre les différents états de santé aurait permis de ne pas poser cette hypothèse et de prendre en compte toutes les évolutions potentielles des patients.

De cette façon, il n'est pas possible dans le modèle médico-économique mis en œuvre de rendre compte de l'évolution des patients dans les stades NYHA : il est possible de dire que les patients évoluent mais pas de quel stade vers quel stade ; il n'est pas possible de connaître l'évolution d'un patient démarrant en stade NYHA III ou IV ; il n'est pas possible de savoir la probabilité qu'un patient passe d'un stade NYHA III à I, d'un stade NYHA III à II ou d'un stade III à IV, l'apport bénéfique pour le patient n'étant pas le même.

La répartition des volumes de patients par stade NYHA appliquée dans le modèle est l'unique élément qui rend compte de l'efficacité du dispositif OPTIMIZER IV. Tel que le modèle est structuré, tout découle de ces volumes de patients par stade NYHA ; les taux de mortalité, d'hospitalisation et la qualité de vie étant dépendants du stade de la classification NYHA.

Or, aucune analyse de sensibilité n'a été réalisée sur ce paramètre reflétant l'efficacité du dispositif, ni aucune analyse de validité interne.

Une analyse de la répartition de la cohorte de 1 000 patients à 1 an dans les 6 états de santé (Cf. tableau 8) montre une incohérence dans les résultats obtenus par le modèle : le pourcentage de patients dans le stade NYHA III est très faible par rapport à celui observé dans l'essai clinique FIX-HF-5 (7% versus 42,1% dans le groupe OPTIMIZER).

Tableau 8. Répartition de la cohorte de 1 000 patients à 1 an dans les 6 états de santé (analyse HAS)

	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV	Hospitalisation	Décès
OMT	4,6%	45,4%	7,5%	29,8%	3,6%	8,9%
CCM+OMT	11,9%	58,4%	7%	12,7%	2,8%	7,2%

En conséquence, la méthodologie adoptée par les auteurs pour élaborer le modèle ne peut donc pas être considérée comme acceptable, au vu des choix méthodologiques (absence de matrice de transition), des hypothèses posées et des incohérences obtenues dans les résultats et fait donc l'objet d'une réserve majeure.

2) Probabilités d'hospitalisation toutes causes

L'industriel utilise l'étude de Ahmed et al pour estimer les risques relatifs d'hospitalisation toutes causes. Cette étude analyse les taux de mortalité et de décès en fonction des stades NYHA chez les patients en insuffisance cardiaque

(78% dans les stades I et II, 22% dans les stades II et IV) avec une FEVG>45%. Ces risques relatifs sont donc estimés dans une population différente de celle simulée dans l'évaluation économique (les patients de cette étude ayant une insuffisance cardiaque beaucoup moins sévère). Cependant, l'impact du choix de cette source est supposé minime et conservateur car les même taux sont appliqués dans les deux bras et si les risques relatifs d'hospitalisation étaient plus élevés dans les stades avancés pour une population avec une insuffisance cardiaque plus sévère, ce serait en défaveur d'une proportion plus importante de patients du bras « traitement médical optimal seul ».

Les auteurs prennent en compte une répartition des hospitalisations avec / sans complications identique quel que soit le stade NYHA (27% sans complication, 73% avec complications). Or, il est attendu que la proportion d'hospitalisation avec complications augmente avec le stade NYHA qui se dégrade.

3) Probabilités de survenue d'évènements indésirables post-opératoire liés au dispositif

L'industriel fait une moyenne de taux provenant de plusieurs sources, notamment une étude observationnelle dont la source n'est pas mentionnée. Les auteurs s'appuient sur des études réalisées sur d'autres dispositifs cardiaques pour considérer que ce taux d'évènements indésirables liés au dispositif ne s'applique que sur la première année post implantation. Etant donné que les effets de l'OPTIMIZER sur le long terme ne sont pas connus de façon fiable, une analyse de sensibilité sur cette hypothèse aurait dû être réalisée.

4.4.5 Processus de validation du modèle

Les prédictions de survie observées dans le modèle sont comparées aux résultats observés dans différentes études.

La première source utilisée pour valider le modèle est l'essai FIX-HF-5 dans lequel les patients implantés ont continué à être suivis au-delà de la période de suivi de 50 semaines de l'essai et ce jusqu'à 10 ans. Les caractéristiques de la population et les données cliniques de l'essai FIX-HF-5, ont été intégrées dans le modèle afin de comparer les données observées dans l'essai et les prédictions du modèle pour le groupe de patient avec le dispositif. Les pourcentages de patients en vie à 10 ans sont relativement proches entre les prédictions du modèle et les résultats de l'essai FIX-HF-5. Cette comparaison n'a pas pu être effectuée dans le bras contrôle car l'essai FIX-HF-5 n'a pas été poursuivi au-delà de 1 an pour les patients n'ayant pas eu le dispositif.

De même, des résultats similaires sont retrouvés à partir de deux études :

- Une étude cas-contrôle sur 80 mois permettant de comparer, en termes de survie, les résultats observés dans l'étude et les prédictions du modèle pour le groupe de patient avec le dispositif ;
- Une étude observationnelle sur 34 mois permettant de comparer, en termes de survie, les résultats observés dans l'étude et les prédictions du modèle pour les groupes de patient avec le dispositif et sans le dispositif. Dans ce cas, les prédictions du modèle pour les patients sans le dispositif sont meilleurs que les résultats observés dans l'étude.

Analyse de la HAS

Les auteurs procèdent à une validation des prédictions du modèle sur la survie au travers de trois sources : le suivi des patients du bras Optimizer dans l'essai

FIX-HF-5, une étude cas-contrôle et une étude observationnelle. Cette analyse montre une bonne prédiction du modèle sur la survie pour les patients avec le dispositif. Aucune comparaison n'est réalisée entre les prédictions du modèle et la survie observée en France chez les patients en insuffisance cardiaque chronique.

Aucune validation du modèle n'est réalisée sur les répartitions des patients dans les différents stades NYHA pour les patients avec/sans dispositif, ni sur les taux d'hospitalisation, alors qu'il est attendu que le dispositif ait un impact favorable sur les hospitalisations et la qualité de vie. Cette absence de validation est d'autant plus problématique que des incohérences concernant la répartition des patients entre les stades de la classification NYHA ont été relevées.

Aucune validation interne n'est réalisée.

4.5 Mesure et valorisation des états de santé

► Utilités liées aux états du modèle

Source de données

Dans les essais cliniques, la qualité de vie est mesurée en fonction de la classe NYHA à partir d'un questionnaire spécifique – Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLWHFQ) – et d'un test de marche de 6 minutes¹⁶.

Un état des lieux des données d'utilité en fonction de la classification NYHA issu de 6 études étrangères publiées entre 2000 et 2005 est présenté sous forme de figure.

En complément, les données de l'étude de Griffiths¹⁷ et al. publiée en 2014 qui renseignent sur l'utilité en fonction des stades de la classification NYHA des patients en ICC non hospitalisés et sur les désutilités liées à une hospitalisation en fonction de cette même classification sont présentées dans le **Erreur ! Source du renvoi introuvable**.⁹ Les données de qualité de vie des patients en CC en fonction de la classification NYHA ont été estimées à partir de questionnaires EQ-5D. Les scores d'utilité ont été valorisés à partir d'une matrice de pondération anglaise.

¹⁶ Fox M, Mealing S, Anderson R, Dean J, Stein K, Price A, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of cardiac resynchronisation (biventricular pacing) for heart failure: systematic review and economic model. Health Technol Assess. 2007;11(47):iii-iv, ix-248

¹⁷ Griffiths A, Paracha N, Davies A, Branscombe N, Cowie MR, Sculpher M. The cost effectiveness of ivabradine in the treatment of chronic heart failure from the U.K. National Health Service perspective. Heart. 2014;100(13):1031-6.

Tableau 9. Valeurs d'utilité en fonction de la classe NYHA issues de l'étude de Griffiths (2014) (données industriel)

Table 2 Utility values predicted for SHIfT population heart rate ≥ 75 bpm	
Description	Utility value
No hospitalisation	
NYHA I	0.82
NYHA II	0.74
NYHA III	0.64
NYHA IV	0.46
Hospitalisation	
NYHA I	-0.04
NYHA II	-0.07
NYHA III	-0.10
NYHA IV	-0.29
Ivabradine	0.01
Regression equation for quality of life estimates reported in online supplementary technical appendix. Utility values estimated using EQ-5D data; UK tariff values. NYHA, New York Heart Association.	

Source : Rapport technique Industriel Février 2017

Les auteurs font ensuite le choix de retenir des valeurs d'utilité plus élevées pour les patients équipés du dispositif pour un même stade de la classification NYHA. Ils justifient leur choix par les données de l'essai FIX-HF-5 qui montrent pour un même stade de la classification NYHA que les patients équipés du dispositif améliorent leur qualité de vie à 1 an.

A partir des données reportées dans la population totale de l'essai FIX-HF-5 issues du questionnaire spécifique – Minnesota Living with Heart Failure (MLWHFQ) – la matrice de conversion publiée dans l'étude de Calvert¹⁸ et al. a permis de convertir les données brutes de qualité de vie en scores de préférence EQ-5D.

EQ-5D = 0.9554 - 0.00795 (95%CI: -0.00885, 0.00706) * MLWHFQ score

En raison d'une utilité plus faible dans le bras OPTIMIZER IV à l'initiation de l'étude, les scores d'utilité ont été ajustés ; la justification apportée par les auteurs étant d'éviter le biais potentiel contre la thérapie active de patients ayant débuté avec un niveau d'utilité plus faible. L'ajustement effectué n'est pas détaillé.

Données introduites dans le modèle

Les utilités prises en compte dans le modèle sont donc relatives au groupe OPTIMIZER IV en fonction de la classification NYHA et au groupe contrôle en fonction de la classification NYHA.

Tableau 10. Valeurs d'utilité prises en compte dans le modèle à partir de la population totale de l'essai FIX-HF-5

	CONTROL				OPTIMIZER				
Entire cohort									
	I	II	III	IV	I	II	III	IV	
Baseline			0,527				0,480		
12-week	0,836	0,588	0,557	0,442	0,745	0,680	0,574	0,363	
24-week	0,436	0,677	0,558	0,345	0,744	0,699	0,526	0,538	
50-week	0,775	0,662	0,487	0,373	0,733	0,663	0,566	0,432	
Mean	0,682	0,642	0,534	0,387	0,741	0,681	0,555	0,444	

¹⁸ Calvert MJ, Freemantle N, Cleland JG. The impact of chronic heart failure on health-related quality of life data acquired in the baseline phase of the CARE-HF study. Eur J Heart Fail. 2005;7(2):243-51

Source : Rapport technique Industriel Février 2017

► Désutilité liée au traitement

Source de données

Des décréments d'utilité sont pris en compte dans les trois cas suivants :

- à l'implantation du dispositif ;
- lors de la survenue d'événements indésirables associés au dispositif ;
- lors du remplacement du dispositif.

Ces désutilités sont appliquées sur un cycle, c'est-à-dire sur 1 mois. Le décrement d'utilité correspond à la valeur retrouvée dans l'étude de Griffiths *et al.*, en cas d'hospitalisation pour la classe NYHA III, soit -0,1, l'hypothèse sous-jacente étant qu'une hospitalisation est associée dans chacun des trois cas.

En plus des trois cas précédents, des décréments d'utilité sont également appliqués en cas d'hospitalisation et les données utilisées sont issues de l'étude de Griffiths *et al.* 2014 (cf. **Erreur ! source du renvoi introuvable.**9).

Enfin, pour les deux bras, il est supposé chaque mois un décrement d'utilité pour les patients de la même classe NYHA de -0,0001, choix présenté par les auteurs comme étant en défaveur du dispositif évalué.

► Résultats

Population totale de l'indication

Tableau 11. Résultats de la modélisation en années de vie et en QALYs

	LY	QALYs	Δ LY	Δ QALYs
OMT	6,24	3,23		
CCM+OMT	7,10	4,36	0,86	1,12

LY: life years; QALYs: quality-adjusted life years

Source : Rapport technique Industriel Février 2017

Aucune analyse de sensibilité n'a été effectuée sur les données d'utilité introduites dans le modèle.

Analyse de la HAS

En l'absence de modélisation directe de la survie et des hospitalisations à partir de données d'essais à long terme, le modèle simule la progression des patients au travers de quatre états de santé qui sont décrits par les stades de la classification NYHA. La classification NYHA est un critère intermédiaire dont les auteurs indiquent qu'il s'agit d'un facteur prédictif des taux d'hospitalisation, taux de mortalité et de la qualité de vie qui a été prouvé dans la littérature. Les effets du traitement peuvent par conséquent uniquement modifier les probabilités de transition entre les états de santé.

Le choix de retenir des valeurs d'utilités pour un même stade de la classification NYHA **différentes** selon que le patient soit équipé ou pas du dispositif n'est pas cohérent avec la structure du modèle dans lequel les stades de la classification NYHA déterminent entièrement les résultats : la qualité de vie étant fonction de l'état de santé des patients en ICC évalué par les stades de la classification NYHA et de leur évolution dans la maladie, un même niveau d'utilité pour chaque

stade de la classification NYHA aurait dû être retenu et appliqué dans le modèle en fonction de la répartition des patients dans chaque stade.

L'application d'un niveau d'utilité différent pour un même état de santé conduit à supposer que les effets du traitement modifient l'impact sur la qualité de vie indépendamment de la classe NYHA, ce qui n'a pas été prouvé par les auteurs. Les résultats de l'essai FIX-HF-5 montrent une amélioration significativement plus importante de la qualité de vie dans le groupe Optimizer à 24 semaines, cette amélioration significative de la qualité de vie est peut être liée à l'amélioration du stade NYHA. Les auteurs n'ont cependant pas testé si la qualité de vie était différente entre les deux bras en contrôlant par le stade NYHA.

Par conséquent, les données d'utilité introduites dans l'analyse de référence ne sont pas conformes aux états de santé pris en compte dans le modèle.

En outre, plusieurs choix tendent à montrer que les données d'utilité intégrées dans le modèle sont très favorables au produit évalué :

- les valeurs d'utilité attribuées aux patients avec Optimizer IV sont plus élevées que pour les patients sans dispositif pour un même stade de la classification NYHA avec en outre, des effectifs plus importants dans les états les moins graves de la classification ;
- à l'initiation du traitement, il est spécifié que les valeurs d'utilité du groupe Optimizer ont été ajustées car inférieures à celles du groupe de patients non équipés du dispositif sans apporter de détails, alors qu'il est montré dans l'essai FIX-HF-5 qu'il n'y a pas de différence significative sur ce paramètre à l'inclusion des patients. Ce choix n'est pas conservateur.
- la prise en compte de décréments d'utilité lors de la survenue d'événements indésirables associés au dispositif, appliqués sur un seul cycle d'un mois, semble limitée alors que les résultats des études cliniques rapportent des événements indésirables liés au fonctionnement du dispositif dans le temps : repositionnement de la sonde, recharge hebdomadaire, durée de vie de la batterie, remplacement, etc.

Au total, les données d'utilité introduites dans le modèle sont incohérentes avec les états de santé pris en compte dans la structure du modèle. Les choix effectués par l'industriel sont par ailleurs en faveur de l'intervention avec une conséquence majeure sur les résultats qui a pu être observée dans la première version du rapport technique (lorsque les données de Griffiths étaient utilisées, avec une valeur d'utilité par stade NYHA identique pour les deux bras, le RDCR était augmenté de 60%).

Considérant que les valeurs relatives à l'utilité ont un impact très important sur le niveau d'efficience, en l'absence d'analyses de sensibilité sur les paramètres d'utilité mis à jour dans la dernière version du modèle, l'incertitude sur la construction de la frontière d'efficience et sur les valeurs des RDCR n'est pas documentée.

Par conséquent, les données d'utilité introduites dans le modèle ne sont pas recevables et font l'objet d'une réserve majeure.

4.6 Mesure et valorisation des coûts

4.6.1 Coûts pris en compte

Pour les patients sous traitement optimal sont pris en compte le coût mensuel des traitements correspondant à leur stade dans la classification NYHA, le coût lié à la survenue d'hospitalisations et celui du décès.

Pour les patients équipés d'OPTIMIZER IV sont ajoutés, le coût de l'implantation initiale du dispositif et le coût des hospitalisations relatives aux événements indésirables en lien avec le dispositif.

Il est précisé également que pour tous les patients un coût supplémentaire de traitement en cas d'aggravation de leur état de santé mesuré par un stade plus élevé dans la classification NYHA était pris en compte.

4.6.2 Mesure, valorisation et calcul des coûts

► Coût du traitement médicamenteux optimal

Des entretiens d'experts¹⁹ ont été menés pour déterminer le type et la dose de médicaments qui sont habituellement prescrits pour chaque niveau de la classification NYHA.

Les coûts des médicaments identifiés ont été estimés sur la base des données Medic'AM pour 2014 (AMELI, Base de données publiques des médicaments). Le coût d'un traitement par catégorie et par marque a été estimé en divisant les dépenses d'assurance maladie par le nombre de boîtes vendues en 2014. Le coût moyen d'un traitement pour chaque catégorie a été calculé en pondérant le coût pour chaque traitement par sa part de marché correspondante. Le coût mensuel du traitement médicamenteux des classes I à IV de la NYHA était de 13,46 €, 32,11 €, 40,77 € et 46,19 € respectivement, selon la part, le type et la dose de médicaments utilisés.

Tableau 12. Coûts mensuels relatifs au traitement médicamenteux optimal

	NYHA				Drug	DDD	Pack	Cost	Monthly cost
	I	II	III	IV					
Loop Diuretics	30%	80%	90%	90%	Furosemide*	40mg	40mg * 30	2,69 €	2,69 €
Diuretics	0	0	20%	50%	Bendroflumethazide*	2,5mg	2,5mg * 24	1,84 €	2,30 €
ACEI or ARB	70%	85%	90%	95%	Ramipril *	10mg	10mg * 30	10,59 €	10,59 €
B Blocker	20%	60%	70%	65%	Carvendilol	50mg	25mg * 28	7,69 €	16,47 €
Aldosterone	0%	25%	50%	70%	Spironolactone*	50mg	50mg * 28	4,31 €	19,16 €
					Inspra (25% share)	50mg	50mg * 30	62,78 €	
Digoxin	10%	25%	35%	45%	Digoxin*	0,25mg	0,25mg * 30	2,59 €	2,59 €
Ivabradine	5%	15%	17,5%	20%	Procoralan	15mg	7,5mg * 56	49,32 €	52,84 €

¹⁹ Il est précisé que les experts ont été choisis parmi les centres de référence pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique en Europe. Des intervenants de centres ayant différents niveaux de volume d'activité ont été interrogés afin de s'assurer de la représentativité de cette enquête.

Cost per month (€)	13,46 €	32,11 €	40,77 €	46,19 €					
--------------------	---------	---------	---------	---------	--	--	--	--	--

Source : Rapport technique Industriel Février 2017

► Coût de l'implantation du dispositif

Le coût d'Optimizer IV et la procédure d'implantation est basée sur les données de coûts hospitaliers issues de l'ENCC, pour l'année 2014 (GHM v11g). Les GHM correspondants et les coûts associés ont été identifiés sur la base des codes de procédure CCAM pour l'implantation de dispositifs CRT, cette procédure étant la plus similaire à l'implantation d'Optimizer IV. Ce choix est jugé par l'industriel comme étant conservateur, la procédure d'implantation d'un dispositif de CCM étant moins complexe que pour un dispositif de CRT.

Pour calculer le coût du séjour pour l'implantation, les coûts détaillés de chaque section de l'ENCC 2014 relatif au GHM 05C15 ont été pris en compte par niveau de sévérité et en distinguant le secteur public et privé. Le poste de coût relatif aux dispositifs médicaux en sus de l'ENCC a été exclu. Les coûts ont été ajustés entre les hôpitaux des secteurs public et privé, en fonction du nombre de procédures CRT effectuées dans chaque centre et en supposant que la procédure d'implantation Optimizer suivrait une distribution comparable, 56,4% des patients étant traités dans le secteur public.

Le coût total de l'implantation a été estimé à 29 354,76 € dans le secteur public et à 28 171,80 € dans le secteur privé (intégrant les coûts liés aux dispositifs), soit un coût moyen pondéré de 28 874€ comprenant :

- Le coût du dispositif et des électrodes : 18 539€ TTC
- Le coût du séjour pour l'implantation : 10 816 € dans le secteur public et à 9 633 € dans le secteur privé, soit un coût moyen pondéré du séjour, hors frais liés aux appareils, estimé à 10 335,37 € pour les deux secteurs.

Un coût lié à la prise en charge post-interventionnelle a été pris en compte pour tous les patients après l'implantation à partir des coûts et durées de séjour en soins de suite et de réadaptation correspondants au GME 0512 «Insuffisance cardiaque» et valorisés selon l'ENCC SSR, 2014. Les niveaux de gravité ont été pris en compte dans le modèle tout en calculant de façon indépendante le coût de complication d'implantation, afin d'éviter tout double comptage.

Tableau 13. Coûts relatifs à l'implantation du dispositif

Items	Volume	Unit cost (€)	Source
Device Cost	1	17 000	Impulse Dynamics
Leads	3	513	Volume: OPTIMIZER implantation procedure Tariff: LPPR, code 3416340, from 01/09/2015
Device Implantation Procedure	1	567,08	ENC 2014: GHM v2016 05C15 "Dépenses medicotechniques"
Other Implantation disposables	1	71,65	ENC 2014: GHM v2016 05C15 « DMI non en sus »
Hospital Stay (incl. ICU, CCU)	1	2 006,83	ENC 2014: GHM v2016 05C15 « Dépenses cliniques, logistique générale et logistique médicale »
Other hospital cost			

- Staff		394,46	ENC 2014: GHM v2016 05C15 « Honoraires » / physician fees : ex-OQN sector only
- Capital		179,75	ENC 2014: GHM v2016 05C15 Structure
- Hospital drugs and other consumables		371,77	ENC 2014: GHM v2016 05C15 Drugs, within GHM
Preoperative care tests	1	135,14	
- Anesthesiologist consultation	1	46	AMELI, « C2 » consultation
- ECG	1	14,26	AMELI, CCAM DEQP003
- Thorax Rx	1	21,28	AMELI, CCAM ZBQK002
- Lab tests	1	53,69	AMELI, NABM codes for standard pre-op tests
Rehabilitation	30	220,29	ENC SSR 2014: GME 0512
Total implantation cost		28 874	

Source : Rapport technique Industriel Février 2017

► Coûts des complications suite à l'implantation

L'industriel a listé les complications les plus courantes pendant et après la phase d'intervention, chirurgicale liée à l'implantation du dispositif sans toutefois citer de sources : complications chirurgicales, déplacement d'une sonde, événement indésirable lié au dispositif, infections.

La fréquence de ces complications étant difficilement estimable au regard des études disponibles, il est admis dans le modèle qu'elles surviennent à la même fréquence.

Pour les complications chirurgicales, il est supposé qu'en moyenne le coût correspondait à une nouvelle hospitalisation, dans le GHM 05M09, avec un niveau de gravité 2 basé sur les diagnostics associés pour ce niveau de sévérité (valorisation ENCC 2014).

Pour le coût du déplacement d'une sonde, il est supposé la mise en place d'une nouvelle sonde et deux jours supplémentaires d'hospitalisations (prolongement du séjour hospitalier dans le GHM 05C15). La durée moyenne du séjour pour le GHM 05C15 a été utilisée pour calculer le coût journalier du séjour. Le coût estimé pour une journée supplémentaire d'hospitalisation a ainsi été évalué à 569,60 € dans le secteur public et 609 € dans le secteur privé et le coût total du déplacement de la sonde à 1 652 € dans le secteur public et 1 731 € secteur privé. Pour les deux secteurs, le coût d'une journée supplémentaire d'hospitalisation a été estimé à 586,80 € et le coût total du remplacement de la sonde à 1 686,59 € (2 jours supplémentaires d'hospitalisation + 1 sonde).

Pour les infections, le coût de la prise en charge a été supposé comme correspondant à une nouvelle hospitalisation dans le GHM 05M09, avec des niveaux de gravité 3 et 4 basés sur les diagnostics associés pour ces niveaux de gravité. Pour calculer le coût de la prise en charge des infections, les coûts des GHM 05M093 et GHM 05M094 ont été pondérés par la fréquence associée dans chaque secteur (public et privé).

Pour les événements indésirables liés aux dispositifs il est également supposé qu'en moyenne le coût correspondait à une nouvelle hospitalisation dans le GHM 05M09, avec un niveau de gravité 1 basé sur les diagnostics associés pour ce niveau de gravité. Les estimations de tous les événements ont été ajustées par secteur hospitalier.

Il est précisé par ailleurs, qu'aucune étude n'ayant mentionné le besoin de réimplantation du dispositif suite aux complications, cette éventualité n'a pas été prise en compte.

Enfin, en raison de la fréquence limitée de ces événements, une distribution uniforme des complications potentielles a été supposée.

Tableau 14. Coût des complications suite à l'implantation du dispositif

Items	% of cases	Unit Cost (€)	Source
Surgical complications	25%	1 839,73 €	ENC 2014: GHM v2016 05M092
Lead displacement	25%	1 686,59 €	ENC 2014: modified GHM v2016 05C15
Device related events	25%	3 348,84 €	ENC 2014: GHM v2016 05M091
Infections	25%	4 885,55 €	ENC 2014: GHM v2016 05M093 & 05M094
Average cost	100%	2 940,18 €	

Source : Rapport technique Industriel Février 2017

► Coûts des hospitalisations

L'estimation du coût des hospitalisations repose sur 2 hypothèses :

- 27,15% des patients hospitalisés sont moins complexes (GHM 05M09T et 05M091) ; leur coût atteint 2 254,40 € dans le secteur public, et 2 592,60 € dans le secteur privé (valorisation selon l'ENCC 2014) ;
- 72,85% des patients hospitalisés sont associés à des complications de la maladie (niveaux de sévérité 2 et plus du GHM 05M09) : leur coût est estimé à 5594,69€ dans le secteur public et à 5809,85€ dans le secteur privé.

Ces coûts ont été obtenus à partir de l'agrégation des coûts relatifs à chaque type d'hospitalisation des séjours identifiés dans les données du PMSI pour 2014 dans les établissements hospitaliers public et privés : le secteur public a représenté 83,2% des hospitalisations sans complications et 87,2% des hospitalisations avec complications en 2014.

Il est par ailleurs précisé que si la proportion d'hospitalisations avec complications est censée augmenter à mesure que le stade fonctionnel NYHA se dégrade, il n'a pas été possible de prendre en compte ce paramètre en raison d'un manque de documentation. Le modèle est donc basé sur une approche conservatrice, où les probabilités d'hospitalisations avec complications sont semblables pour tous les états de la classification NYHA, afin de ne pas surestimer les avantages du dispositif évalué en termes de coûts hospitaliers.

Tableau 15. Coût des hospitalisations selon le degré de sévérité

Items	% of cases	Unit Cost (€)	Ref. in submission
Without CC	27,15%	2 315,04	ENC MCO - GHM 05M09T and 05M091
With CC	72,85%	5 684,30	ENC MCO - GHM 05M092 to 05M094
Average cost	100%	4 769, 66	

Source : Rapport technique Industriel Février 2017

► Coûts liés au décès

Seuls les décès survenus au cours de l'hospitalisation ont été considérés pour l'analyse en raison des difficultés méthodologiques liées à l'estimation de ces coûts hors prise en charge hospitalière.

Le coût de patients décédés à l'hôpital a été estimé à partir d'une étude réalisée par l'ATIH et cette estimation a été utilisée pour estimer le coût des décès toutes causes. Il est précisé que ce coût est probablement sous-estimé dans les deux bras car il ne tient pas compte des décès survenus en dehors d'une hospitalisation.

Le coût du décès lié à l'insuffisance cardiaque a été estimé à partir de l'hypothèse selon laquelle tous les patients décèdent à l'hôpital : coût relatif aux hospitalisations avec complications (GHM 05M09, niveaux de sévérité 3 et 4) estimé à 7 827,13 €, pour les établissements du secteur public et privé. Cette estimation exclue tout coût potentiel dans les épisodes de traitement avant l'hospitalisation elle-même.

Tableau 16. Coût du décès

Items	Unit Cost (€)
In hospitalization	1 832,30 €
Due to HF	7 827,13 €

Source : Rapport technique Industriel Février 2017

► Coûts de la prise en charge en ambulatoire

Les coûts relatifs à la prise en charge ambulatoire des patients ont été modélisés sur la base des recommandations de la HAS 2014 pour la surveillance minimale du patient insuffisant cardiaque dans la pratique clinique et ont été distingués en fonction du stade de la classe NYHA : NYHA I et II, les patients ont été supposés avoir une consultation avec un médecin généraliste tous les 4 mois, et un cardiologue tous les 8 mois ; NYHA II et NYHA IV, deux consultations sont recommandées, une avec le médecin généraliste, l'autre avec le cardiologue au moins une fois dans un mois et demi, en plus de deux visites mensuelles par une infirmière.

Les dépenses de laboratoire et d'imagerie liées au suivi du patient selon le stade de la classification NYHA n'ont pas été prises en compte dans cette analyse en raison du manque de documentation. Selon les auteurs, bien que ces coûts soient vraisemblablement corrélés aux consultations externes, l'intégration de ces coûts nécessiterait des hypothèses additionnelles et probablement non fiables pour l'évaluation, car les distributions sont inconnues. En outre, les coûts de laboratoire et d'imagerie sont supposés varier fortement sur l'ensemble du territoire.

Ces coûts ont été valorisés sans compter les dépassements d'honoraires (conventionnement secteur I) et les visites hebdomadaires à domicile sont valorisées en tant que surveillance et prévention (4 actes infirmier de soins). Des coûts relatifs aux soins infirmiers post-intervention sont également inclus dans le modèle dans le premier cycle mensuel suivant l'hospitalisation, en utilisant des hypothèses identiques de valorisation des coûts

Tableau 17. Coût de la prise en charge en ambulatoire

Items	Resource use (NYHA I – II) per month	Resource use (NYHA III – IV) per month	Resource use (after hospitalisations)	Unit Cost (€)
Specialist visit	0,125	0,66	0	49
GP visits	0,25	0,66	0	31,49
Nurse	0	2	8	13,10
Rehabilitation	0	0	30	220,29

Source : Rapport technique Industriel Février 2017

► Coûts du remplacement du dispositif

Le coût d'Optimizer et de la procédure d'implantation sont basés sur les données de coûts hospitaliers issus de l'ENCC en 2014 (GHM v11g). Les GHM correspondants et les coûts associés ont été identifiés sur la base des codes de la procédure CCAM pour le remplacement des appareils CRT.

Les coûts ont été calculés à partir des éléments de coûts détaillés du GHM 05C22 «Remplacements de stimulateurs cardiaques permanents». Le calcul du coût de remplacement, est fondé sur les coûts moyens du GHM 05C22 pour chaque élément identifié dans le cas du remplacement d'un dispositif de CRT et tous les niveaux de gravité ont été comptabilisés.

Les coûts ont été ajustés entre les hôpitaux des secteurs public et privé, en fonction du nombre de procédures CRT effectuées dans chaque centre et en supposant que la procédure de remplacement du dispositif suivrait une distribution comparable, 49,62% des patients étant traités dans le secteur public.

Le coût de production du séjour pour le remplacement a été estimé à 2 246,10 € dans le secteur public et à 1 657,56 € dans le secteur privé. Le coût de production du séjour, hors frais liés aux appareils, est estimé à 1 949,59 € pour les deux secteurs. En incluant le coût de l'appareil et des conducteurs, le coût total de l'implantation a été estimé à 20 785,10 € dans le secteur public et à 20 196,56 € dans le secteur privé, y compris les coûts liés aux dispositifs. Pour les deux secteurs, le coût global du remplacement du dispositif est de 20 523,73 €.

Tableau 18. Coûts liés au remplacement d'un dispositif de CRT

Items	Volume	Unit cost (€)	Source
Device Cost	1	17 000	Impulse Dynamics
Leads	3	513,00	Volume: OPTIMIZER implantation procedure Tariff: LPPR, code 3416340, from 01/09/2015
Device Replacement Procedure	1	281,21	ENC 2014: GHM v2016 05C22 "Dépenses médicotecniques"
Other Implantation disposables	1	84,04	ENC 2014: GHM v2016 05C22 « DMI non en sus »
Hospital Stay (incl. ICU, CCU)	1	899,16	ENC 2014: GHM v2016 05C22 « Dépenses cliniques, logistique générale et logistique médicale »
Other hospital cost			
- Staff		192,93	ENC 2014: GHM v2016 05C22 « Honoraires » / physician fees : ex-OQN sector only
- Capital		177,37	ENC 2014: GHM v2016 05C22 Structure
- Hospital drugs and other consumables		214,90	ENC 2014: GHM v2016 05C22 Drugs, within GHM
Preoperative care tests	1	135,14	
- Anesthesiologist consultation	1	46,00	AMELI, « C2 » consultation
- ECG	1	14,26	AMELI, CCAM DEQP003
- Thorax Rx	1	21,28	AMELI, CCAM ZBQK002
- Lab tests	1	53,69	AMELI, NABM codes for standard pre-op tests
Total implantation cost (including devices cost)		20 523,73	

Implantation cost (production of the stay)		1 984,73	
---	--	----------	--

Source : Rapport technique Industriel Février 2017

► **Récapitulatif des coûts pris en compte dans le modèle**

Tableau 19. Récapitulatif des coûts pris en compte dans le modèle pour chaque groupe de patients

Items	Individual costs			
	CCM + OMT group		OMT group	
Hospitalization Cost	4 769,66 €		4 769,66 €	
Cost of worsening health State	2 315,46 €		2 315,46 €	
Death Cost	9 659,43 €		9 659,43 €	
Implantation Procedure Cost	28 874,37 €			
- Devices costs	18 539 €		-	
- Cost of production of the stay	10 337,37 €			
Implantation Complication Costs	2 940,18 €		-	
Post-Implantation Costs	2 940,18 €		-	
Device Replacement Cost	20 523,76 €		-	
- Devices costs	18 539 €			
- Cost of production of the stay	1 984,73 €			
ICD Original Replacement Cost	17 916,46 €		17 916,46 €	
Drug Acquisition Cost	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
	13.46 €	32.11 €	40.77 €	46.19 €
Visits costs	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
	11,88 €	11,88 €	74,20 €	74,20 €
	6 713,50 €	6 713,50 €	6 713,50 €	6 713,50 €

Analyse de la HAS

D'une façon générale, la mesure et la valorisation des coûts ont été effectuées en conformité avec les demandes effectuées par la HAS lors de l'change technique.

Seuls quelques manques de précision sur les données utilisées ou les sources peuvent être formulés.

4.7 Présentation des résultats et analyses de sensibilité

Compte tenu des réserves majeures formulées sur la modélisation et les données d'utilité les résultats ne peuvent pas être considérés comme valides et ne sont pas présentés.

5. Annexe 5 – Echange avec l'industriel

La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel le 15 novembre 2016 et les réponses ont été reçues le 6 février.

L'industriel a souhaité présenter les réponses aux questions techniques auprès de la sous-commission économie du 15 mars 2017

Analyse économique du dispositif de modulation de la contractilité cardiaque avec OPTIMIZER™ IV chez les patients en insuffisance cardiaque

Échange technique

L'échange technique sur l'étude d'efficience est présenté en deux parties distinctes.

PARTIE I

Certaines informations fournies actuellement dans le dossier de l'évaluation économique ne sont pas suffisantes pour évaluer l'efficience d'Optimizer IV. La question suivante constitue un prérequis à l'analyse de la conformité de l'évaluation économique proposée.

Par ailleurs, d'une façon générale, le rapport technique est difficilement compréhensible, en raison, d'un manque de clarté générale dans la rédaction et de l'insuffisance d'explications des choix effectués. Enfin, de nombreuses discordances ont été constatées entre les éléments du rapport technique et les éléments introduits dans le modèle Excel.

L'évaluation de l'efficience telle que présentée repose sur les données d'une analyse en sous-groupe de l'essai FIX-HF-5 ; les résultats obtenus sur ce sous-groupe ne peuvent être utilisés qu'à titre exploratoire, l'essai n'ayant pas été stratifié sur le niveau de sévérité de l'insuffisance cardiaque (stade NYHA) et sur le pourcentage de la fraction d'éjection.

Il est attendu qu'une nouvelle analyse de référence soit conduite à partir de données suffisamment robustes pour permettre de démontrer l'efficience d'Optimizer IV dans la population dans laquelle l'industriel demande une inscription sur la liste des produits et prestations remboursables par l'Assurance maladie, à savoir : les patients en insuffisance cardiaque chronique présentant des symptômes avancés - classe NYHA $\geq$ III et FEVG $\leq$ 35% - insuffisamment contrôlés par un traitement médical optimal et ayant une durée de QRS normale (< 120 ms).

Si une nouvelle analyse de référence tenant compte de cet élément peut être proposée auprès de la CEESP, il est attendu que cette nouvelle analyse respecte les indications fournies ci-après et prenne en considération de la liste des questions présentées dans la Partie II.

Dans ce cas seulement, l'envoi d'une nouvelle version complète en français du rapport technique et du modèle Excel mis à jour est indispensable.

Dans le cas contraire, il est inutile de répondre aux questions de la Partie II.

PARTIE II

Les éléments **en gras** doivent être traités en priorité. Lorsque des modifications de la modélisation sont demandées, l'ensemble des analyses mises à jour doit être fourni (y compris les analyses de sensibilité).

Tous les choix et hypothèses doivent être justifiés et les auteurs doivent mentionner l'impact de ces choix sur les résultats (en faveur ou en défaveur du produit évalué).

Nouvelle analyse de référence

Il est attendu qu'une nouvelle analyse de référence soit réalisée en tenant compte des éléments suivants :

- La population simulée doit correspondre à la demande l'inscription sur la LPPR : patients en insuffisance cardiaque chronique présentant des symptômes avancés - classe NYHA $\geq$ III et FEVG $\leq$ 35% - insuffisamment contrôlés par un traitement médical optimal et ayant une durée de QRS normale (< 120 ms). Elle doit être composée d'hommes et de femmes et non uniquement d'hommes.
- Les données cliniques intégrées sont issues d'une étude clinique dont le design permet la production de données robustes sur cette population.
- La durée de vie de la batterie du dispositif est fixée à 7 ans comme indiqué dans le dossier déposé auprès de la Cnedimts.
- Les données d'utilité sont intégrées en utilisant une méthode adéquate (à savoir un niveau d'utilité par stade fonctionnel NYHA et la prise en compte de désutilités liées au dispositif).
- L'ensemble des coûts associés aux états de santé et au dispositif sont pris en compte selon une méthode adéquate.

Liste des questions à prendre en compte si une nouvelle analyse de référence est présentée.

Choix structurants de l'évaluation

Concernant la population d'analyse

- 1) Dans votre analyse, si les caractéristiques de la population d'analyse sont différentes des caractéristiques de la population ciblée par le remboursement, il est attendu que ces différences soient expliquées et leur impact sur les résultats évalué.
- 2) Il est également attendu que soient précisés la taille de la population cible ainsi que le calcul pour y parvenir : patients en insuffisance cardiaque (stade NYHA >III), ayant une FEVG<35%, une durée de QRS normale et étant en échec de traitement médical optimal ?

Modélisation

Concernant la population simulée

- 3) Pourriez-vous préciser les caractéristiques de la population simulée en fonction des données cliniques prises en compte ? Un tableau d'effectifs sur les principales caractéristiques est attendu.

Explicitation de la question : dans la version actuelle de l'étude économique, il semblerait que les patients ayant une FEVG jusqu'à 45% soient inclus. Il est attendu que les différences potentielles entre la population simulée et la population demandée au remboursement soient clairement identifiées et leur impact évalué.

- 4) Pourriez-vous justifier que la population est en échec du traitement médical optimal dans les essais retenus pour documenter l'efficacité ? Quels sont les critères qui permettent de montrer que les patients sont en échec du traitement médical optimal ?
- 5) Il est attendu que soit discutée la représentativité de la population simulée par rapport à la population de patients à traiter en France ?
- 6) Pourriez-vous indiquer l'utilité d'introduire dans les caractéristiques de la population à l'initiation, la répartition des traitements médicamenteux pris ? Cette répartition a-t-elle un impact sur les données introduites par la suite dans le modèle ?

Concernant les hypothèses simplificatrices

Si le nouveau modèle proposé repose sur les mêmes hypothèses simplificatrices, certaines explications sont attendues afin de clarifier les choix retenus.

- 7) **Pourriez-vous expliciter davantage l'hypothèse simplificatrice sur la transition unique du stade NYHA III à un autre stade NYHA ?**

Explicitation de la question : dans le dossier initialement déposé, si les patients ne pouvaient effectuer qu'une seule transition alors les volumes de patients devraient être uniquement croissants dans les stades I, II et IV et uniquement décroissants dans le stade III, ce qui n'est pas le cas. Par ailleurs, ce ne sont pas des probabilités de transition entre chaque stade NYHA qui sont prises en compte, mais des répartitions de volume de patients entre les stades NYHA à chaque cycle ; un volume identique de patients dans un stade entre deux cycles ne signifie pas que les patients sont restés dans le même stade au cycle suivant, il peut s'agir uniquement de nouveaux patients.

- 8) Pourriez-vous expliciter l'hypothèse de stabilité dans les stades NYHA au-delà de 1 an de simulation ? Le taux de détérioration appliqué au-delà de 1 an n'entraîne-t-il pas un chan-

gement de stade NYHA afin de prendre en compte l'évolution de l'état de santé des patients ? Une analyse de sensibilité est attendue pour tester l'impact de cette hypothèse.

- 9) Pourriez-vous préciser quel taux de détérioration du stade NYHA est appliqué dans les deux groupes ? Dans le modèle Excel, il apparaît que le taux de 0,5% est utilisé dans le groupe CCM+OMT et le taux de 1% dans le groupe OMT.

Concernant la dimension temporelle

- 10) Vous indiquez dans le rapport technique qu'il n'y a plus d'effet du dispositif au-delà de 1 an. Cependant, dans le modèle, la répartition des volumes de patients n'est plus modifiée au-delà de 1 an et ce jusqu'à la fin de l'horizon temporel, ce qui revient de fait à considérer que l'effet bénéfique du dispositif perdure sur tout l'horizon temporel. Pourriez-vous justifier le fait de considérer comme constants au-delà de 1 an les bénéfices du dispositif obtenus sur la première année ? Une analyse de sensibilité est attendue pour tester l'impact de cette hypothèse.**

Explicitation de la question : le fait de considérer les bénéfices du dispositif constants au-delà de 1 an pose question et ne prend pas en compte l'absence d'effet traitement au-delà de 1 an. Par ailleurs, cela ne prend pas en compte les éventuelles déposes du dispositif au cours de la simulation qui pourraient augmenter le volume de patients dans les stades NYHA plus sévères, le patient retournant alors sous traitement médical optimal seul.

Concernant l'estimation des probabilités en phase péri-opératoire

- 11) Pourriez-vous justifier le fait ne pas avoir utilisé les taux de décès péri-opératoire observés dans l'essai FIX-HF-5 (4 décès observés avant 12 semaines sur 203 patients pour lesquels l'implantation a été un succès, soit un taux de 1,97%) ?
- 12) Concernant le taux de complications liées à l'implantation :
- Pourriez-vous expliciter les sources de données utilisées pour estimer les taux de complications péri-opératoire ? S'agit-il de nombre de patients ayant une complication ou d'un nombre d'événements ? Il est attendu qu'un nombre d'événements soit pris en compte.
 - Pourriez-vous faire la distinction entre les complications liées au dispositif et les complications liées à l'intervention ? Ces dernières sont-elles prises en compte dans le taux de 2,24% appliqué dans le modèle ?

Concernant l'estimation des probabilités de long terme

- 13) Concernant la répartition des volumes de patients dans les stades NYHA, il est attendu que la source de données soit modifiée dans le cadre de la nouvelle analyse de référence.**
- 14) Pourriez-vous envisager ou du moins discuter l'utilisation de données françaises pour estimer les taux de mortalité (par exemple CepiDC) ?
- 15) Concernant la probabilité de survenue d'événements indésirables post-opératoires liés au dispositif :
- Pourriez-vous préciser la façon dont s'applique ce taux de 0,878% au-delà d'1 an ?

- d. Pourriez-vous indiquer l'endroit où s'applique ce taux dans le modèle Excel ?
- e. Dans le tableau 44 (paramètres utilisés dans l'analyse de sensibilité déterministe), il semblerait que le taux de 12,96% soit utilisé. Pourriez-vous éclaircir ce point ?

16) Pourriez-vous expliciter la façon dont la durée de vie du dispositif impacte les résultats du modèle?

Explicitation de la question : lorsque l'on passe à une durée de 7 ans, les coûts totaux du bras CCM + OMT diminuent, alors que potentiellement plus de dispositifs vont être remplacés, ce qui conduirait à une augmentation du coût total de traitement alors que les auteurs mettent en évidence que le coût total moyen de traitement est « soutenu en majorité par le coût du dispositif et de son remplacement »; en outre, le nombre de QALY n'est pas modifié dans la mesure où aucune désutilité ne semble associée au remplacement du dispositif, ce qui n'est pas acceptable.

Concernant la validation du modèle

- 17) Pourriez-vous comparer les résultats en termes de répartition des volumes de patients dans les différents stades NYHA générés par le modèle à différents temps aux données disponibles dans la pathologie ?
- 18) Pourriez-vous préciser si une validation interne du modèle a été réalisée ?

Estimation des résultats de santé

Concernant les utilités

- 19) Les auteurs présentent tout d'abord les données issues de l'étude de Griffiths *et al.*, 2014 qui renseignent sur l'utilité en fonction du stade fonctionnel NYHA des patients en insuffisance cardiaque non hospitalisés et sur les désutilités en fonction du stade fonctionnel NYHA liées à une hospitalisation. Ils font par la suite le choix de retenir des valeurs d'utilité pour un même stade de la classification NYHA différentes selon que le patient soit équipé ou pas du dispositif, issues de l'étude en sous-groupe de l'essai FIX-HF-5 dont la publication d'Abraham *et al.* 2011 ne permet pas d'apporter de précisions relatives à l'obtention de ces données d'utilité. Par ailleurs, ils font le choix d'ajuster les scores à l'initiation pour le bras du dispositif sans qu'aucune justification ne soit apportée.

Le choix de retenir des valeurs d'utilités différentes pour un même stade fonctionnel NYHA selon que le patient soit équipé ou pas du dispositif n'est pas cohérent avec la structure du modèle : la qualité de vie étant fonction de l'état de santé des patients en insuffisance cardiaque évalué par le stade fonctionnel NYHA, un même score d'utilité pour chaque stade de la classification NYHA aurait dû être retenu et appliqué dans le modèle. L'amélioration ou la dégradation de la qualité de vie dépend de l'évolution de la maladie et donc de la répartition des patients de chaque groupe selon les niveaux de la classification NYHA. Il est donc attendu que les données introduites dans l'analyse de référence soient conformes aux états de santé pris en compte dans le modèle et que les sources des données soient détaillées.

- 20) Aucune désutilité liée au traitement n'est pris en compte alors que les études cliniques rapportent des événements indésirables suite à l'implantation du dispositif et à plus long terme, et que par ailleurs son fonctionnement peut impacter la qualité de vie du patient : reposi-

tionnement de la sonde, recharge hebdomadaire, durée de vie de la batterie et remplacement du dispositif.

Il est donc attendu que les désutilités liées au dispositif soient prises en compte dans l'analyse de référence et que les sources des données soient détaillées : désutilités liées à l'implantation, aux complications post-implantation, aux événements indésirables sur le long terme, au changement du dispositif. Des analyses de sensibilité sur ces paramètres doivent également être réalisées.

Estimation des coûts

Concernant les coûts pris en compte

21) Pourriez-vous repréciser la perspective retenue pour l'évaluation des coûts dans l'analyse de l'efficience ?

Explication de la question : dans le dossier CNEDIMTS, il est précisé que les coûts directs induits et évités par l'acte sont évalués du point de l'Assurance maladie et le cas échéant du point de vue des établissements (notamment si des investissements sont nécessaires).

22) Concernant les coûts mensuels du traitement médical optimal, un manque de clarté important est noté, tant sur les ressources consommées que sur la valorisation. Pourriez-vous préciser et prendre en compte les points suivants :

- f. Pourriez-vous également apporter davantage de précisions sur les experts consultés pour estimer les médicaments pris en compte en fonction du stade NYHA ?
- g. Concernant la valorisation (chaque étape doit être détaillée avec les sources de données correspondantes) :
 - Il est attendu que l'ensemble des médicaments de chaque classe soit pris en compte, en fonction de leur part de marché ;
 - Il est attendu que l'honoraire de dispensation soit pris en compte.

23) Concernant le coût de l'implantation, comment sont pris en compte les niveaux de sévérité ? Pourriez-vous nous fournir l'estimation du coût de l'implantation dans le secteur public et dans le secteur privé et indiquer la répartition public-privé ? Il est attendu que le coût de l'implantation correspondent au coût de production du séjour pour l'implantation en soustrayant les coûts de dispositifs en sus.

24) Concernant le coût des complications suite à l'intervention :

- h. Pourriez-vous préciser les sources des données qui justifient les hypothèses sur les niveaux de sévérité retenus ?
- i. Pourriez-vous expliciter les méthodes utilisées et les étapes de calcul pour estimer les coûts unitaires indiqués dans le tableau 40 ? Ces coûts ne sont pas retrouvés dans l'ENCC 2013 et des différences importantes sont notées.

25) Concernant l'estimation des coûts des hospitalisations :

- j. L'estimation du coût des hospitalisations repose sur deux hypothèses – 32% des patients hospitalisés ne sont pas complexes et 68% des patients hospitalisés sont

associés à des complications de la maladie- pourriez-vous préciser les sources à partir desquelles ont été établies ces hypothèses ? Les pourcentages de 32% et 68% ne sont pas retrouvés, pourriez-vous expliciter votre calcul (pour 2014, les taux de 27,2% et 72,8% sont retrouvés sur les données du PMSI) ?

- k. **Pourriez-vous également expliciter comment le statut fonctionnel NYHA des patients est pris en compte dans l'estimation du coût des hospitalisations ? Il est attendu que la proportion d'hospitalisations avec complications augmente lorsque le stade fonctionnel NYHA se dégrade.**
- l. Pourriez-vous expliciter la méthode de calcul pour la valorisation des hospitalisations en fonction du niveau de sévérité et du statut public-privé, en indiquant les répartitions utilisées ? Il est attendu que les ressources consommées soient valorisées par les coûts de production (ENCC 2013) – les coûts indiqués dans le rapport n'étant pas retrouvés dans l'ENCC 2013.

26) Concernant les coûts associés aux décès :

- m. Seul le coût du décès pour insuffisance cardiaque survenant lors d'une hospitalisation est pris en compte ; pourriez-vous apporter des éléments de précision sur l'impact de ce choix sur les résultats ?
- n. Comment justifiez-vous de prendre en compte un coût de décès pour insuffisance cardiaque alors que le modèle ne distingue pas les décès pour insuffisance cardiaque de ceux toutes causes ?
- o. Pourriez-vous indiquer la source du rapport ATIH utilisé ?

27) Pourriez-vous apporter des explications sur la prise en compte dans le modèle d'un coût supplémentaire de traitement en cas d'aggravation de l'état de santé des patients mesuré par un stade plus élevé NYHA ? Quelle est la méthode utilisée pour estimer ce coût et à quelle classe NYHA est-il appliqué ?

28) Pourriez-vous apporter des explications sur le calcul du coût de remplacement du dispositif ?

29) Pourriez-vous intégrer dans le cadre du suivi des patients les examens biologiques et d'imagerie en fonction des stades NYHA ?

30) Pourriez-vous présenter dans un tableau l'ensemble des volumes consommés et le coût unitaires par poste de coût pour chaque groupe de patients ?

Résultats et analyses de sensibilité

Il est attendu que l'ensemble des analyses de sensibilité déterministe et probabiliste soit réalisé suite à la nouvelle analyse de référence.

Concernant la présentation des résultats

D'une façon générale, il est également attendu que les résultats soient discutés afin d'éclairer et de justifier l'impact revendiqué par l'industriel sur les prises en charge des

patients. Il est attendu que l'industriel, par l'intermédiaire des résultats de l'évaluation économique, montre les impacts du dispositif en termes de meilleur état de santé, meilleure qualité de vie et coûts évités.

- 31) Pourriez-vous fournir, en compléments des figures 43 et 44, les répartitions des patients dans les stades NYHA et décès à 1 an, 5 ans, 10 ans, 20 ans et 30 ans ? Pourriez-vous également indiquer la fréquence des hospitalisations observée à ces différents pas de temps dans les deux groupes ?
- 32) Pour les résultats des analyses de sensibilité déterministes, pourriez-vous fournir pour chaque borne des paramètres testés, en plus de la valeur du RDCR obtenu, la variation relative par rapport au RDCR de l'analyse de référence ?

Concernant les analyses de sensibilité déterministes

- 33) Les valeurs des bornes retenues doivent être présentées et justifiées, ainsi que leur source. Il est attendu que les bornes et valeurs choisies permettent de refléter toute l'incertitude.
- 34) Les répartitions des volumes de patients dans les différents stades NYHA étant le seul paramètre permettant de rendre compte de l'efficacité du dispositif, il est attendu qu'une analyse de sensibilité déterministe soit réalisée sur ce paramètre.**
- 35) Pourriez-vous réaliser une analyse de sensibilité sur un horizon temporel plus court (1 an, 5 ans, 10 ans), étant donné l'incertitude de l'efficacité du dispositif sur le long terme ?
- 36) Pourriez-vous réaliser une analyse de sensibilité en appliquant dans le bras CCM+OMT au-delà de 1 an, les répartitions des volumes de patients dans les stades NYHA observées au-delà de 1 an dans le bras OMT ?
- 37) A quoi correspond le paramètre « utility weights rates » dans la figure 45 ?

Concernant les analyses de sensibilité probabiliste

- 38) Une présentation et une justification de la méthodologie adoptée pour choisir les différentes distributions et estimer les paramètres des lois est attendue. Dans ce cadre, pourriez-vous nous fournir un tableau récapitulatif présentant pour chaque paramètre les lois de distribution testées ainsi que les indicateurs statistiques de la distribution choisie permettant d'apprécier la pertinence de ce choix au regard de l'incertitude existante sur les valeurs possibles du paramètre (par ex intervalle intercentile, intervalle interquartile, médiane).
- 39) Les répartitions des volumes de patients dans les différents stades NYHA étant le seul paramètre permettant d'introduire l'efficacité du dispositif, il est attendu que ce paramètre soit intégré dans l'analyse de sensibilité probabiliste.**

Bibliographie

HAS. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. Saint-Denis la Plaine 2011: HAS.
Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr