



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS D'EFFICIENCE

UrgoStart (pansement TLC NOSF)

Dans l'ulcère du pied diabétique neuro-ischémique
Laboratoires URGO

Date de validation par la CEESP : 13 novembre 2018

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

Sommaire

1. Avis de la CEESP	5
1.1. Sur le contexte.....	5
1.2. Sur l'analyse de l'efficience	5
1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique.....	5
1.2.2. En ce qui concerne l'efficience	5
1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire	6
1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique.....	6
1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire.....	6
1.4. Conclusion de la commission.....	6
1.5. Données complémentaires attendues.....	6
2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	7
3. Annexe 1 – Contexte de la demande	9
3.1. Contexte administratif.....	9
3.2. Contexte clinique	10
3.3. Essais cliniques en cours	10
4. Annexe 2 – Synthèse de l'analyse critique de l'étude d'efficience	11
5. Annexe 2 – Synthèse de l'analyse critique de l'analyse d'impact budgétaire.....	15
6. Annexe 3 – Analyse critique détaillée de l'étude d'efficience.....	18
6.1. Objectif de l'étude d'efficience.....	18
6.2. Choix structurants.....	18
6.3. Modélisation.....	19
6.3.1. Population simulée	19
6.3.2. Structure du modèle	21
6.3.3. Prise en compte de la dimension temporelle.....	24
6.3.4. Estimation des probabilités de transition	24
6.4. Mesure et valorisation des états de santé.....	29
6.5. Mesure et valorisation des coûts.....	31
6.5.1. Coûts pris en compte.....	31
6.5.2. Mesure, valorisation et calcul des coûts.....	32
6.6. Validation	34
6.7. Résultats présentés par l'industriel	35
6.7.1. Résultats de l'étude d'efficience	35
6.7.2. Résultats de l'analyse de coût.....	35
6.7.3. Résultats de santé.....	36
6.8. Analyse de l'incertitude.....	36
6.8.1. Incertitude liée aux données entrées dans le modèle	38
6.9. Discussion et conclusion	42
6.9.1. Discussion par l'industriel des résultats.....	42
6.9.2. Analyse et conclusion de la HAS.....	42
7. Annexe 5 – Analyse critique détaillée du modèle d'impact budgétaire	43
7.1. Objectif de l'analyse proposée	43
7.2. Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire.....	43
7.3. Méthode et hypothèses	46
7.4. Mesure et valorisation des coûts.....	48

7.5.	Résultats de l'analyse d'impact budgétaire.....	52
7.5.1.	Coûts des scénarios.....	52
7.5.2.	Impact budgétaire.....	54
7.6.	Analyses de sensibilité du modèle d'impact budgétaire	55
8.	Annexe 6 – Echange avec l'industriel	59
	Documents support de l'analyse critique.....	71
	Bibliographie	71

1. Avis de la CEESP

1.1. Sur le contexte

L'évaluation, présentée par le laboratoire Urgo, soutient une demande d'extension des pansements de la gamme UrgoStart (UrgoStart Interface et UrgoStart Border) (pansement TLC-NOSF) sur la liste des spécialités remboursables (LPRR), pour la population des patients adultes ayant un ulcère du pied diabétique neuro-ischémique.

L'industriel revendique dans cette indication une amélioration du SA suffisant et une ASA II.

Cette gamme de pansements est déjà commercialisée à un prix de 6,66€ par pansement Urgostart (conditionnement 12x13 cm, boîte de 16), aux prix de 5,997€ et 6,017€ par pansement Urgostart Interface (conditionnement 12x13 cm, boîtes de 16 et 10) et aux prix de 6,49€ et 6,512€ pour le pansement Urgostart Border (conditionnement 13x13 cm, boîtes de 16 et 10). Le taux de remboursement est de 60% dans la prise en charge de l'ulcère veineux de jambe. Une demande de renouvellement de remboursement dans cette indication a été déposée en parallèle de la demande d'extension.

L'industriel revendique une réévaluation à la hausse des tarifs de remboursement, dans l'objectif de proposer un prix unique commun aux deux indications, quel que soit le type de présentation du pansement. Le prix revendiqué est de ■■■ € pour un pansement de 12x13 cm (soit une augmentation de plus ■■■%).

Le chiffre d'affaires annuel prévisionnel a été estimé à ■■■ d'euros, toutes indications confondues, après deux années de commercialisation.

1.2. Sur l'analyse de l'efficience

L'objectif de l'étude déposée est de modéliser les données, notamment issues de l'étude clinique Explorer 2017, pour évaluer l'intérêt médico-économique de la gamme de pansements UrgoStart dans le traitement de l'ulcère de pied diabétique d'origine neuro-ischémique en France.

1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat de la gamme UrgoStart dans le traitement de l'ulcère de pied diabétique d'origine neuro-ischémique soulève deux réserves majeures (cf. tableau de synthèse des réserves) portant sur :

- une modélisation non adaptée de la prise en charge, générant en particulier une incertitude majeure sur les ressources hospitalières ;
- le recours à une approche de valorisation des coûts hospitaliers non recommandée et insuffisamment justifiée.

1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

Compte-tenu des réserves majeures émises sur la modélisation et la valorisation des hospitalisations, l'évaluation de l'efficience déposée par l'industriel ne peut être validée.

1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse de l'impact budgétaire de la gamme UrgoStart dans le traitement de l'ulcère de pied diabétique d'origine neuro-ischémique soulève deux réserves majeures (cf. tableau de synthèse des réserves) portant sur :

- une modélisation non adaptée de la prise en charge, générant en particulier une incertitude majeure sur les ressources hospitalières ;
- le recours à une approche de valorisation des coûts hospitaliers non recommandée et insuffisamment justifiée.

1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire

Compte-tenu des réserves majeures émises sur la modélisation et la valorisation des hospitalisations, l'évaluation de l'impact budgétaire déposée par l'industriel ne peut être validée.

1.4. Conclusion de la commission

Considérant les deux réserves méthodologiques majeures émises, la CEESP conclut que les prérequis méthodologiques qui permettraient, d'une part, d'établir les conditions de l'efficience et, d'autre part, d'estimer l'impact budgétaire de la gamme de pansement UrgoStart dans l'indication pour laquelle une ASA II est revendiquée, ne sont pas réunis.

Selon l'industriel, l'enjeu principal pour cette gamme de pansements dans l'ulcère du pied diabétique, tant en termes d'efficience que d'impact budgétaire, est la réduction des hospitalisations. Or, les deux réserves majeures émises, portant sur la modélisation et la valorisation des hospitalisations ne permettent pas d'estimer le nombre de jours d'hospitalisations évités et les montants associés.

En conséquence, la CEESP conclut que rien ne garantit que le niveau de prix unitaire revendiqué soit plus que compensé par les économies générées par des hospitalisations évitées dans cette indication.

L'impact budgétaire global sur les deux indications ne peut être évalué, en raison des réserves majeures émises dans l'indication de l'ulcère du pied diabétique.

1.5. Données complémentaires attendues

Une étude en condition réelle d'utilisation de la gamme de pansements UrgoStart devrait être mise en œuvre, afin de démontrer l'impact de ce produit sur le nombre et la durée des hospitalisations pour ulcère du pied diabétique.

Une mise à jour de l'analyse de l'efficience et de l'analyse de l'impact budgétaire est attendue, sur la base de ces données, adoptant une méthodologie de valorisation des coûts conforme aux recommandations en vigueur.

2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

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

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

Tableau : synthèse des réserves sur l'étude d'efficience

Libellé de la réserve	-	+	++
Choix structurants			
Absence d'analyse en sous-population sur l'ancienneté de la plaie (impact démontré sur la cicatrisation)	-		
Modélisation			
Absence d'analyse critique de l'étude Whitehead publiée en 2011, dont sont extraites de nombreuses données intégrées dans la modélisation (probabilités de transition, utilité, valorisation des jours d'hospitalisation).		+	
Absence d'analyse de la représentativité de la population simulée au regard des caractéristiques des patients adultes ayant un ulcère du pied diabétique neuro-ischémique en France.	-		
Modélisation non adaptée de la prise en charge, générant une incertitude majeure sur les estimations des ressources consommées, en particulier les ressources hospitalières. - 100% des patients hospitalisés. - Méthode d'estimation de la durée mensuelle non détaillée			++
Hypothèse insuffisamment justifiée de stabilité dans le temps des taux de récurrence, d'amputation, d'infection, de guérison de l'infection et de mortalité spécifique.	-		
Méthodologie de sélection du modèle paramétrique non conforme aux recommandations standards.		+	
Validation insuffisante, en particulier pour vérifier la cohérence des durées simulées.		+	
Mesure et valorisation des états de santé			
Absence de présentation des données d'utilité par état de santé issues de l'essai et d'argument valable pour ne pas les prendre en compte (publication par l'Euroqol d'une formule transitoire permettant l'application en France de l'EQ5D 5L).	-		
Mesure et valorisation des coûts			
Approche retenue pour estimer les coûts hospitaliers non recommandée par la HAS sans justifier de l'impossibilité d'appliquer l'approche recommandée.			++
En l'absence d'une information plus précise sur les calculs effectués dans l'étude source Whitehead 2011, la HAS n'est pas en mesure de valider les valorisations qui en sont extraites.		+	
Résultats et analyses de sensibilité			
Absence d'analyses de sensibilité déterministes réalisées simultanément sur les postes permettant de tester l'impact d'une variation de paramètres associés entre eux (coûts en milieu hospitalier ou ambulatoire, postes de coûts).	-		
Compte tenu de l'incertitude générée par plusieurs données entrées dans le modèle, d'autres analyses auraient pu être réalisées (scénarios extrêmes, analyse de seuil).	-		
Absence d'interprétation et de discussion sur les analyses de sensibilité réalisées alors que certains résultats sont surprenants.		+	

Tableau : synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire

Libellé de la réserve	-	+	++
Estimation de la population cible et de la population rejointe			
Nombreuses erreurs identifiées dans l'estimation de la population cible		+	
Scénarios comparés			
Absence d'explicitation de la méthode d'estimation des parts de marché et de leur évolution sur 5 ans dans le rapport technique.	-		
Modélisation			
Modélisation non adaptée de la prise en charge, générant une incertitude majeure sur les estimations des ressources consommées, en particulier les ressources hospitalières. - 100% des patients hospitalisés. - Méthode d'estimation de la durée mensuelle non détaillée			++
Estimation du coût moyen fondé sur le nombre de simulations alors que cela devrait être le nombre de trajectoires-patients simulées (1000 patients initiaux+ nouveaux patients entrés).		+	
Incohérence est identifiée : les coûts moyens estimés pour les années 2 à 4 intègrent une proportion de patients qui ne présentent pas d'UPD-NI ouvert au cours de l'année (application de coûts nuls).		+	
Absence de validation des durées simulées par le modèle d'impact budgétaire.		+	
Mesure des coûts			
Approche retenue pour estimer les coûts hospitaliers non recommandée par la HAS et absence de présentation des éléments permettant de justifier l'impossibilité d'appliquer l'approche recommandée.			++
En l'absence d'une information plus précise sur les calculs effectués dans l'étude source Whitehead 2011, la HAS n'est pas en mesure de valider les valorisations qui en sont extraites		+	
Variabilité des prix des pansements neutres non discuté pour fixer le prix du comparateur.	-		
Résultats et analyses de sensibilité			
Analyses et résultats insuffisamment discutés.	-		

3. Annexe 1 – Contexte de la demande

3.1. Contexte administratif

Objet	Description (source industrielle)
Traitement	Gamme de pansement UrgoStart (pansement TLC NOSF) : UrgoStart / UrgoStart Interface / UrgoStart Border
Laboratoire	Urgo
Domaine thérapeutique	Traitement des plaies
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Liste des produits remboursables (LPRR)
Indication marquage CE	Traitement local des plaies chroniques peu exsudatives à exsudatives.
Indication revendiquée au remboursement	Traitement de l'ulcère du pied d'origine neuro-ischémique chez le patient diabétique.
SA revendiqué	Suffisant
ASA revendiquée	II
Statut particulier	Aucun
Marquage CE	UrgoStart 18/02/2009 ; UrgoStart interface 21/08/2006 ; UrgoStratBorder 08/04/2014 Commercialisation en ville en 2008 pour UrgoStart, en septembre 2015 pour UrgoStart interface et UrgoStart Border.
Prix revendiqué	Coût par pansement : ■■■ € TTC par pansement (prix moyen Allemagne et Pays-Bas)
Historique du remboursement	France : Remboursement au taux de 60% dans l'ulcère veineux de la jambe. Prix par pansement compris entre 6,00€ et 6,66€ selon la présentation (conditionnement 12x13 cm ou 13x13 cm). Allemagne et Pays-Bas : commercialisation avec remboursement dans les 2 indications). Italie, Royaume-Uni, Espagne : commercialisation avec remboursement uniquement dans l'ulcère veineux de la jambe.
Estimations (industriel) - Population cible - Montant remboursable - CA annuel	- 78 750 patients avec un UPD neuro-ischémique en 2017 - ■■■■ €TTC à 5 ans - ■■■■ €TTC, toutes indications en 2 ^e année de commercialisation

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

3.2. Contexte clinique

Demande	Description (source industrielle)
Pathologie concernée	L'ulcère du pied diabétique est une complication grave et fréquente du diabète (19 à 34% des personnes diabétiques, au moins une fois) qui peut engager le pronostic vital (risque de décès à 5 ans 2,5 fois supérieur à un patient exempt de plaie). Les risques associés sont l'infection et l'amputation. Les ulcères neuro-ischémiques ont une probabilité moindre de guérison, un temps de guérison plus long, une plus grande probabilité de récurrence, un risque majoré d'infection et d'amputation et une mortalité potentiellement plus élevée.
Population concernée	Patients adultes atteints d'un ulcère du pied diabétique d'origine neuro-ischémique. Cette étiologie est présentée aujourd'hui comme la plus fréquente dans les pays développés, plus de 50% selon les auteurs.
Prise en charge thérapeutique	La stratégie de prise en charge de ces patients repose sur : - un geste de revascularisation si nécessaire ; - un traitement rapide des infections associées ; - la décharge pour diminuer la pression de contact sous la plaie ; - le soin local de la plaie.
Produit évalué	La matrice TLC-NOSF est une matrice lipido-colloïde non occlusive contenant un mélange de CarboxyMéthylCellulose dispersée dans un réseau lipophile et de polymères, associée au NOSF. Le NOSF (Nano Oligo Saccharide Factor) est un composé qui inhibe les Métallo Protéases Matricielles (MMPs) présentes en excès dans les plaies chroniques et qui sont responsables de retards de cicatrisation. L'environnement colloïdal de contact permet la non-adhérence du pansement à la plaie (retrait indolore, environnement humide favorable à la cicatrisation, espacement des renouvellements de pansements). Cette matrice est utilisée dans une gamme de trois pansements. - Urgostart : pansement avec compresse absorbante (gestion des plaies exsudatives). - UrgoStart Border : version adhésive du pansement UrgoStart. - UrgoStart Interface : version non absorbante du pansement UrgoStart. L'industriel considère ces trois pansements comme équivalents sur les critères techniques, biologiques et cliniques.
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	Traitement de 1^{re} intention dans l'indication en substitution aux pansements neutres.

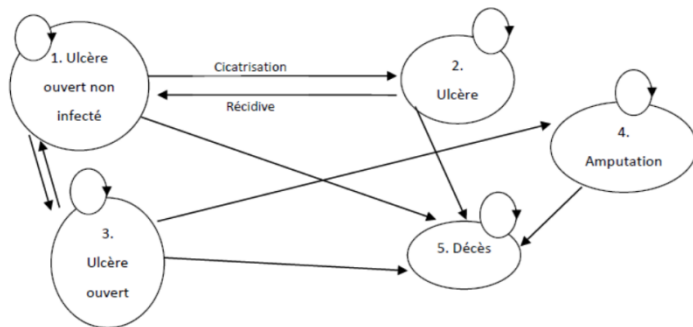
3.3. Essais cliniques en cours

L'industriel déclare ne pas avoir d'essais en cours sur cette gamme de pansements dans cette indication ou dans toute autre indication.

4. Annexe 2 – Synthèse de l'analyse critique de l'étude d'efficience

Contexte : demande d'extension dans le traitement de l'ulcère de pied diabétique d'origine neuro-ischémique. L'industriel revendique une amélioration du SA suffisant et une ASA II.

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP
Objectif	
Modéliser les données, notamment issues de l'étude clinique Explorer 2017, pour évaluer l'intérêt médico-économique de la gamme de pansements UrgoStart dans le traitement de l'ulcère de pied diabétique d'origine neuro-ischémique en France.	Adapté
Choix structurants	
Type d'analyse : ACU	Adapté
Perspective : financeurs des soins (Assurance maladie et patients)	Adapté
Horizon temporel : 10 ans (1 an, 5 ans, 15 ans en AS)	Adapté
Actualisation : 4% (0%, 2.5% et 6% en AS)	Adapté
Population d'analyse : Adultes atteint d'un ulcère du pied diabétique neuro-ischémique. Sous-populations d'analyse : selon l'ancienneté de l'ulcère (<6 mois ou >6 mois).	La population d'analyse ne correspond pas à l'indication éligible au remboursement. Les caractéristiques de cette population en France ne sont pas décrites. L'absence d'analyse en sous-population est critiquable (impact de l'ancienneté de la plaie sur la cicatrisation)
Options comparées	
Intervention : Gamme de pansement UrgoStart (pansement TLC NOSF) : UrgoStart / UrgoStart Interface / UrgoStart Border Compareurs : pansements modernes neutres (représentés par le pansement UrgoTul). Hypothèse : tous les pansements modernes neutres sont équivalents en efficacité à UrgoTul.	Adapté
Modélisation	
Population simulée : population de l'essai EXPLORER. Décrit des patients non dialysés et plutôt observant, ischémie modérée, plaie non infectée de grade IC ou 2C dont la surface est comprise entre 1cm ² et 30 cm ² , avec une ancienneté inférieure à 24 mois (âge moyen 64 ans, 85,7% d'hommes, ancienneté moyenne de la plaie 7,3 mois).	Aucune analyse de la représentativité de la population simulée n'a été présentée par l'industriel. L'essai EXPLORER inclut 80% de patients au stade de bourgeonnement (cohérent avec l'indication obtenue). L'industriel n'a pas été en mesure d'estimer la part que représente en condition réelle d'utilisation ce profil de patients dans la population d'analyse.

Evaluation déposée par l'industriel**Modèle** : micro-simulation de Markov (1000 simulations de 1^{er} ordre).**Etats du modèle** : 5 états**Analyse critique SEESP**

Non modélisation des événements après amputation (récidive d'ulcère et récidive d'amputation).

Si l'argument avancé par l'industriel s'entend (moins d'amputation avec leur produit donc moins d'événements post-amputation), il aurait été plus rigoureux de l'appuyer sur des données si elles existent.

Evènements intercurrents

Aucun événement n'est considéré dans le modèle

La méthode de modélisation des hospitalisations est une limite majeure du modèle. Considérer une durée mensuelle moyenne de séjour hospitalier appliquée à chaque cycle, sans contrôler sur la durée passée dans l'état ni pondérer par le taux de patients hospitalisés, génère une incertitude majeure sur les durées de séjours hospitaliers.

La présentation insuffisamment détaillée de la méthode de calcul des taux mensuels à partir des données disponibles, empêche de garantir l'adéquation entre les données sources et les données modélisées.

Gestion de la dimension temporelle

Durée de simulation : 10 ans

Cycles : 1 mois

Hypothèses d'extrapolation :

- Les données de cicatrisation complète observées dans l'essai EXPLORER suivent une fonction paramétrique théorique de Gompertz, permettant leur extrapolation.
- Les risques de récidive, amputation, décès spécifique, infection, fin d'infection, sont stables dans le temps.

Aucune argumentation clinique n'est développée pour justifier l'hypothèse de stabilité dans le temps des taux de récidive, d'amputation, d'infection, de guérison de l'infection et de mortalité spécifique.

Evaluation déposée par l'industriel**Estimation des probabilités de transition**

Sources de données : Essai EXPLORER 2017 (cicatrisation), Etude Flack2008 (toutes les autres probabilités de transition), Données Insee (décès)

Méthode :

Cicatrisation : taux de cicatrisation à 20 semaines rapporté à un taux mensuel puis modélisation par une fonction paramétrique de Gompertz (plusieurs AS).

Infection : 0,036% / mois – fin de l'infection 0,082% / mois

Amputation : 0,011% / mois

Récidive : 0,140 % / mois

Décès : majoration des taux de mortalité Insee en population générale par des taux spécifiques (0,12% si amputation, 0,009% sinon)

Analyse critique SEESP

La pertinence des études dont sont issues la plupart des probabilités de transition (Apligraf, Dermagraft) pour représenter les comparateurs retenus dans la présente étude n'a pas été discutée.

L'hypothèse d'un risque de cicatrisation monotone ne repose sur aucune justification clinique.

La méthodologie de sélection du modèle paramétrique n'est pas conforme aux recommandations standards.

Valorisation de l'utilité (analyse complémentaire)

Source données : Redekop 2004 (repris de Whitehead 2011)

Scores d'utilité par état de santé		
1 Ulcère ouvert non infecté	0,75	Whitehead 2011
2 Ulcère cicatrisé	0,84	Whitehead 2011
3 Ulcère ouvert infecté	0,70	Whitehead 2011
4 Amputation	0,64	Whitehead 2011
5 Décès	0,00	Whitehead 2011

Les données d'utilité par état de santé, issues de l'essai, n'ont pas été présentées par l'industriel et leur exclusion de l'étude n'est pas recevable en l'état. Ne pas retenir l'EQ-5D-5L n'est pas acceptable dans la mesure où une formule transitoire, permettant son application en France, a été publiée par l'Euroqol.

La méthodologie utilisée dans Redekop 2004 est insuffisamment analysée.

Valorisation des coûts

Type de coûts pris en compte : acquisition des traitements, administration, suivi et complications (infection, amputation).

La méthodologie d'estimation des coûts des états « ulcère ouvert » avec ou sans infection est basée sur une description du parcours patient ville-hôpital à partir des résultats de l'étude Cemka Eval 2011.

L'étude de la CNAMTS 2017 et celle de Whitehead sont utilisées pour identifier les ressources consommées lors d'une amputation l'état amputation.

Les coûts hospitaliers ont été valorisés à partir des coûts unitaires de l'article de Whitehead puis actualisés en €2017.

L'approche retenue pour estimer les coûts hospitaliers (coût journalier+forfait+consommables+soins) n'est pas recommandée et, en l'absence d'une information plus précise sur les calculs effectués dans l'étude source Whitehead 2011, la HAS n'est pas en mesure de la valider.

Validation

Validation interne : tests de cohérence.

Validation externe : aucune

Validation croisée : comparaison des résultats avec d'autres modèles d'efficience.

Le processus de validation est très insuffisant.

Les données de suivi sur 12 semaines auraient dû être utilisées pour valider les sorties du modèle, ainsi que les données de CEMKA 2011.

Les vérifications réalisées par la HAS, à partir des simulations fournies par l'industriel, ont permis d'identifier plusieurs incohérences.

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP
Analyse de l'incertitude Choix structurants : Horizon temporel, Actualisation Hypothèse et choix méthodologiques de modélisation : population simulée (% hommes, Age initial), extrapolation (test des fonctions paramétriques exponentielle, weibull, log-logistique, et test du taux issu de l'essai), prix des pansements, Analyse déterministe sur les paramètres Probabilités de transition (infection, fin de l'infection, récurrence, amputation, décès spécifique aux états), scores d'utilité, Coûts unitaires (tests biologiques, antibiotiques, amputation, jour d'hospitalisation, soins infirmiers), durée d'hospitalisation moyenne par mois). Analyse probabiliste sur les paramètres Méthode 1 : Echantillonnage de Gibbs Méthode 2 : simulation de Monte Carlo d'ordre 2	

Absence d'analyses de sensibilité déterministes réalisées simultanément sur les postes permettant de tester l'impact d'une variation de paramètres associés entre eux (coûts en milieu hospitalier ou ambulatoire, postes de coûts).

Compte tenu de l'incertitude générée par plusieurs données entrées dans le modèle, d'autres analyses auraient pu être réalisées (scénarios extrêmes, analyse de seuil).

Absence d'interprétation et de discussion sur les analyses de sensibilité réalisées alors que certains résultats sont surprenants.

5. Annexe 2 – Synthèse de l'analyse critique de l'analyse d'impact budgétaire

Contexte : demande d'extension d'indication des pansements de la gamme UrgoStart (pansement TLC-NOSF) sur la liste des spécialités remboursables (LPRR), pour la population des patients adultes ayant un ulcère du pied diabétique neuro-ischémique, en phase de bourgeonnement (traitement séquentiel). L'industriel revendique un SR important et une ASA II.

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP										
Objectif											
L'objectif est d'estimer l'incidence financière sur le budget de l'assurance maladie obligatoire de la diffusion et du remboursement de la gamme de pansements UrgoStart (pansements TLC-NOSF) dans la prise en charge de l'ulcère du pied diabétique neuro ischémique (UPD-NI).	Conforme										
Choix structurants											
Perspective : Assurance Maladie Obligatoire (AMO et patient en AS)	Conforme										
Horizon temporel : 4 ans (2018 – 2021)	Conforme										
Actualisation : Aucune	Conforme										
Estimation de la population cible	Population d'analyse est conforme à la revendication de l'industriel mais ne prend pas en compte la restriction à la phase de bourgeonnement.										
L'estimation de la population cible repose sur une estimation de la population diabétique diagnostiquée en France de 3 millions (InVS, BEH 2008) à laquelle est appliquée la valeur centrale du taux de prévalence de l'UPD issu de la littérature (HAS et Entred).	Le calcul de la population cible n'est pas compréhensible à partir des données et des explications fournies par l'industriel.										
Sur la base de la littérature relative à la proportion d'UPD d'origine neuro-ischémique, le taux de 70% a été retenu.	Les données issues de la littérature pour estimer la prévalence ne sont pas de même nature (plaies non cicatrisées versus pour toutes les plaies).										
Pour estimer la croissance de la population cible sur la période, un taux moyen annuel estimé à +1,66% est appliqué (INSEE) est utilisé pour estimer l'accroissement annuel du nombre de patients (1 311). Cet accroissement absolu est ensuite appliqué tous les ans.	Hypothèse des 70% d'UPD d'origine neuro-ischémique non validée.										
<table><tr><th>Année 0</th><th>Année 1</th><th>Année 2</th><th>Année 3</th><th>Année 4</th></tr><tr><td>78 750</td><td>80 061</td><td>81 372</td><td>82 683</td><td>83 994</td></tr></table>	Année 0	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	78 750	80 061	81 372	82 683	83 994	Sous-estimation importante de la population cible considérant : l'estimation du nombre de patients diabétiques de 2008 non actualisée, le taux de croissance estimé à partir de la population générale des plus de 64 ans et non à partir de la population des patients diabétiques, l'erreur dans le calcul du taux de croissance qui est de 2,02% et non de 1,66%, l'application d'un accroissement absolu estimé sur l'année 0 et non d'un taux relatif estimer d'une année sur l'autre.
Année 0	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4							
78 750	80 061	81 372	82 683	83 994							
Scénarios comparés	L'estimation de la population cible est fragile.										
L'AIB compare deux scénarios : avec ou sans l'introduction des pansements TLC-NOSF.	Conforme										

Evaluation déposée par l'industriel**Parts de marché**

Scénario sans les pansements TLC-NOSF : les pansements modernes neutres (sans NOSF) ont 100% des parts de marché.

Scénario avec les pansements TLC-NOSF :

Scénario avec TLC-NOSF	A0 (2017)	A1	A2	A3	A4
TLC-NOSF	XXXX	XX%	XX%	XX%	XX%
neutres	XXXX	XX%	XX%	XX%	XX%

Population rejointe

	A 1	A 2	A 3	A 4	Cumul
Population cible	80 061	81 372	82 683	83 994	328 110
Pansements TLC-NOSF	XXXX	XX%	XX%	XX%	XX%
Pansements neutres	XXXX	XX%	XX%	XX%	XX%

Méthodologie**Méthode générale**

Etape 1 : estimation des coûts moyens individuels pour chacune des années considérées de l'année 1 à l'année 4 à partir du modèle d'efficience avec les corrections suivantes :

- Mise à jour de la valorisation dans une perspective assurance maladie.
- Afin de prendre en compte, dans la population traitée, la coexistence de patients ayant une ancienneté différente de traitement, tout patient simulé qui décède est remplacé au cycle suivant par un nouveau patient dans l'état « ulcère ouvert non infecté ».

L'industriel a réalisé 4 simulations de 1000 patients, sur des durées respectives de 4 ans, 3 ans, 2 ans, 1 an. Le coût pour chaque année considérée est estimé par soustraction (cf. ci-dessous pour exemple).

Coût total moyen année n = Coût total moyen simulé sur n ans – Coût total moyen simulé sur (n-1) ans.

Etape 2 : estimation budgétaire sur la population cible prévalente en intégrant les parts de marché. Les coûts pour chaque année sont simplement estimés en multipliant les coûts par patients ci-dessus par la population cible pondérée des parts de marché.

Analyse critique SEESP

Scénario sans les pansements TLC-NOSF : l'hypothèse de part de marché stable à 5 ans avec 100% des patients sous pansements neutres modernes est acceptable.

Scénario avec les pansements TLC-NOSF : la méthode d'estimation des parts de marché et de leur évolution sur 5 ans n'est pas explicitée dans le rapport technique.

La critique portant sur le manque de clarté de la méthode appliquée et les limites méthodologiques émises dans le cadre du dossier d'efficience s'appliquent à l'AIB, notamment celle concernant la modélisation non adaptée de la prise en charge, en particulier les ressources hospitalières.

Trois limites méthodologiques supplémentaires sont identifiées :

- 1) S'agissant d'une cohorte ouverte, les 1000 simulations permettent de simuler un nombre plus important de trajectoires-patient puisque chaque patient de la cohorte est remplacé par un nouveau patient. L'effectif à considérer pour estimer le coût moyen annuel d'une trajectoire-patient devrait être le nombre de trajectoires-patients simulées (1000 patients initiaux+ nouveaux patients entrés) et non le nombre de simulations.
- 2) L'estimation du coût annuel moyen simulé dépend de la fiabilité de la distribution des durées de traitement simulées sur un an. Or, la distribution des durées simulées de prise en charge n'a pas été présentée par l'industriel et leur crédibilité n'a pas été discutée.
- 3) Les coûts moyens estimés pour les années 2 à 4 intègrent une proportion de patients qui ne présentent pas d'UPD NI ouvert traités au cours de l'année (application de coûts nuls), alors que la population cible est définie sur des patients traités.

Evaluation déposée par l'industriel

Validation

Aucune validation

Analyse critique SEESP

Aucune analyse de validation n'a été réalisée, en particulier sur les durées de prise en charge.

Valorisation des coûts (coûts unitaires)

Les postes de coûts se fondent sur la méthode retenue dans les analyses de l'efficience.

La méthodologie est la même, la perspective adoptée est celle de l'assurance maladie.

L'approche retenue pour estimer les coûts hospitaliers n'est pas recommandée et la nécessité du recours à celle-ci n'est pas suffisamment justifiée.

Analyse de l'incertitude

Paramètres testés :

Les analyses de sensibilité déterministes testent les paramètres de coûts, les probabilités transitions et les caractéristiques de la population (% femme, âge) avec des variations arbitraires de +/-30%, à l'exception du prix des pansements neutres et TLC-NOSF avec une variation testée de 50%/-120%.

Les scénarios testés :

- les parts de marché avec +/-10% ;
- la taille de la population cible +/-30% ;
- un allongement de la durée de cicatrisation de +30%.

Les analyses et les résultats n'ont pas été suffisamment discutés par l'industriel.

Les paramètres testés générant le plus d'incertitude sur l'impact budgétaire sont les coûts en particuliers hospitaliers, dont la méthode d'estimation soulève des limites majeures. Le sens des conclusions, en faveur d'une réduction des coûts globaux de prise en charge, ne peut être confirmé.

Autres remarques :

- Le choix des variations testées de +/-30% n'est pas justifié.
- Il aurait été intéressant que l'industriel explique pourquoi les variations des bornes haute et basse de certains paramètres vont dans le même sens.
- Il n'est pas précisé si la variation de prix testée pour le comparateur est suffisante pour couvrir la variabilité des prix des pansements disponibles sur le marché.
- Le scénario testant l'allongement de la durée de cicatrisation n'a pas été fait à partir de l'analyse de référence post-échange technique

6. Annexe 3 – Analyse critique détaillée de l'étude d'efficience

6.1. Objectif de l'étude d'efficience

L'objectif de l'étude médico-économique est de modéliser les données, notamment issues de l'étude clinique Explorer 2017 (2), pour évaluer l'intérêt médico-économique de la gamme de pansements UrgoStart dans le traitement de l'ulcère de pied diabétique d'origine neuro-ischémique en France.

Analyse HAS

L'objectif est cohérent avec la demande de remboursement.

6.2. Choix structurants

Le Tableau 1 présente les choix structurants tels que présentés par l'industriel dans l'analyse de référence et dans les analyses complémentaires.

Tableau 1. Choix structurants tels que présentés par l'auteur

Choix structurant	Analyse de référence	Analyses complémentaires Analyses de sensibilité
Type d'analyse	Analyse coût-utilité (année de vie pondérée par la qualité de vie)	Nombre d'années de vie Nombre d'années de vie sans ulcère Nombre d'amputations
Perspective	Collective « tous payeurs », comparable à celle l'AMO (100% des patients en ALD 8- diabète type 1 et 2).	
Horizon temporel	10 ans	
Actualisation	4%	
Population d'analyse	Adultes atteint d'un ulcère du pied diabétique neuro-ischémique.	
Comparateurs	Pansements neutres modernes (type hydrocellulaires, interfaces, etc.) <i>Hypothèse : UrgoTul est représentatif de ces pansements (aucune donnée n'a fait la preuve d'une différence d'efficacité).</i>	

Analyse de la HAS

Type d'analyse

L'intérêt de l'ACU est justifié compte tenu des objectifs des interventions qui sont d'améliorer la cicatrisation de la plaie du pied diabétique qui est présentée par l'industriel comme ayant un impact sur la qualité de vie du patient.

Perspective

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

La perspective adoptée est qualifiée de collective sans lien véritable avec cette définition, puisqu'elle n'est justifiée qu'en référence aux coûts inclus dans l'analyse.

Le choix d'une perspective « financeur » est acceptable dans le cadre de ce dossier.

Horizon temporel et actualisation

Le choix d'un horizon sur 10 ans est cohérent avec la structure du modèle, lequel ne comptabilise que les événements survenus avant amputation (à l'exclusion du décès).

Le taux d'actualisation annoncé de 4% est conforme au guide HAS.

Population d'analyse

La définition de la population d'analyse est cohérente avec l'indication. Les caractéristiques de cette population en France ne sont pas décrites.

L'absence d'analyse en sous-population est critiquable, d'autant que les données cliniques montrent un impact de l'ancienneté de la plaie sur la cicatrisation et que le modèle prévoit cette possibilité.

Comparateurs

Le choix de comparer le pansement TLC-NOSF avec des pansements modernes neutres est cohérent avec la prise en charge actuelle de l'ulcère du pied diabétique et la place attendue du produit dans la prise en charge thérapeutique.

6.3. Modélisation

6.3.1. Population simulée

Description de la population simulée

La population simulée correspond aux patients inclus dans l'essai Explorer, à savoir des patients non dialysés, avec une ischémie modérée, présentant un ulcère du pied neuro-ischémique non infecté de grade IC (plaie superficielle) ou IIC (exposition tendon ou capsule) ayant une surface comprise entre 1cm² et 30cm² avec une ancienneté inférieure à 24 mois. L'âge moyen de la population est de 64 ans, 85,7% des patients sont des hommes et l'ancienneté moyenne de l'ulcère est de 7,3 mois.

Selon l'industriel, les critères de sélection retenus dans cette étude ne devraient pas limiter de façon sensible la population diabétique présentant une plaie neuro-ischémique et pouvant justifier d'un traitement par le pansement TLC-NOSF.

Tableau 2 : Caractéristiques des patients

	Groupe Contrôle (N=114)	Groupe Traitement (N=126)
Statut des patients, lors du recrutement		
Ambulatoire	107 (94%)	117 (93%)
Hospitalisé	7 (6%)	9 (7%)
Sexe		
Homme	93 (82%)	108 (86%)
Femme	21 (18%)	18 (14%)
Age (années)	64·9 (10·7)	64·2 (11·2)
Age ≥ 70 years	39 (34%)	44 (35%)
IMC (kg/m²)*	29·8 (5·9)	30·4 (5·7)
IMC ≥ 30 kg/m ²	48 (42%)	59 (48%)
Type de Diabète		
Type 1	8 (7%)	12 (10%)
Type 2	104 (91%)	114 (90%)
Autre	2 (2%)	0 (0%)
Ancienneté du Diagnostic du Diabète (années)	17·7 (10·6)	17·7 (10·3)
HbA1c		
HbA1c (%)	7·3 (1·3)	7·4 (1·3)
HbA1c (mmol/mol)	57 (14)	58 (14)
Valeur Médiane (IQR) (%)	7·2 (6·3 – 8·4)	7·4 (6·5 – 8·2)
Valeur Médiane (IQR) (mmol/mol)	55 (45 – 68)	57 (48 – 66)
Traitement du Diabète		
Hypoglycémisants Oraux	67 (59%)	74 (59%)
Metformine †	58 (58%)	57 (53%)
Insulino-Requérants	69 (61%)	92 (73%)
Complications du Diabète		
Retinopathie ‡	51 (46%)	72 (57%)
Non proliférative	26/51 (51%)	35/72 (49%)
Proliférative	22/51 (43%)	31/72 (43%)
Autres	3/51 (6%)	6/72 (8%)
Néphropathie #	48 (42%)	50 (40%)
Microalbuminurie	17/46 (37%)	17/50 (34%)
Macroalbuminurie	3/46 (7%)	7/50 (14%)
Insuffisance Renale	26/46 (57%)	26/50 (52%)
Créatinine Sérique (mg/l) **	10·2 (4·5)	10·4 (4·8)
Antécédant de Revascularisation	52 (46%)	64 (51%)
Antécédant d'Amputation	63 (55%)	84 (67%)
Amputation Mineure	57/63 (90%)	78/84 (93%)
Amputation Majeure	6/63 (10%)	6/84 (7%)
Sur un membre inférieur	47/63 (75%)	61/84 (73%)
Sur les deux membres inférieurs	16/63 (25%)	23/84 (27%)
Comorbidités		
Hypertension	101 (89%)	109 (87%)
Antécédants Cardiaques †	46 (40%)	56 (45%)
Fumeurs actifs	18 (16%)	23 (18%)
Autres traitements associés		
Anti-hypertenseurs	98 (86%)	108 (86%)
Hypolipémiants	86 (75%)	98 (78%)
Antiplaquettaires	82 (72%)	96 (76%)

Tableau 3 : Caractéristiques des plaies

	Groupe Contrôle		Groupe Traitement	
Neuropathie confirmée	114 (100%)		126 (100%)	
Maladie Artérielle Périphérique confirmée	114 (100%)		126 (100%)	
Indice de Pression Systolique à la Cheville (IPSC) †	0.88 (0.27)	111	0.88 (0.24)	126
Pression Artérielle Systolique à l'Orteil (PASO) (mmHg)	83.2 (24.8)	68	81.2 (30.2)	75
Pression Artérielle Systolique à la Cheville (PASC) (mmHg)	124.6 (42.2)	81	125.9 (40.5)	88
Indice de Pression Systolique à l'Orteil (IPSO)	0.58 (0.14)	45	0.59 (0.16)	53
Pression transcutanée partielle d'Oxygène (TcPO2)	38.7 (17.7)	27	42.2 (18.0)	43
Antécédant d'Amputation	57 (50%)		75 (60%)	
Antécédant de Revascularisation	42 (37%)		57 (45%)	
Localisation de la plaie à l'étude				
Plante du pied	57 (50%)		56 (44%)	
Orteil	10 (9%)		10 (8%)	
Bord latéral du pied	18 (16%)		26 (21%)	
Dos du pied	5 (4%)		11 (9%)	
Autre	24 (21%)		23 (18%)	
Grade de l'Ulcère (Classification Texas)				
IC: ischémique, non infecté, plaie superficielle	99 (87%)		96 (76%)	
IIC: ischémique non infecté, touchant le tendon, la capsule	15 (13%)		30 (24%)	
Ancienneté de la plaie (mois)	7.1 (6.5)		7.3 (6.5)	
Ancienneté médiane de la plaie (IQR)	4.0 (2.0 – 11.0)		5.0 (2.0 – 11.0)	
Ancienneté de la plaie ≥ 6 mois	46 (40%)		55 (44%)	
Surface de la plaie (cm²)	4.2 (6.0)		5.3 (9.1)	
Aspect Clinique du lit de la plaie				
Valeur médiane (IQR) du tissu de granulation (%)	80 (40-100)		80 (50-100)	
Valeur médiane (IQR) du tissu fibrineux (%)	20 (0-60)		20 (0-50)	
Valeur médiane (IQR) du tissu nécrotique (noir), en %	0 (0-0)		0 (0-0)	
Etat de la peau péri-lésionnelle				
Peau péri-lésionnelle saine	20 (18%)		23 (18%)	
Hyperkératose	76 (67%)		78 (62%)	

Analyse de la HAS

Aucune analyse de la représentativité de la population simulée n'a été présentée par l'industriel.

Comme tout essai clinique, l'efficacité a été estimée sur des patients sélectionnés : patient non dialysé et plutôt observant, ischémie modérée, plaie non infectée de grade IC ou 2C dont la surface est comprise entre 1cm² et 30 cm², avec une ancienneté inférieure à 24 mois. L'industriel n'a pas été en mesure d'estimer la part que représente en condition réelle d'utilisation ce profil de patients dans la population d'analyse (cf. adultes atteint d'un ulcère du pied diabétique neuro-ischémique).

L'essai EXPLORER inclut 80% de patients au stade de bourgeonnement ; la population simulée est donc relativement cohérente sur ce critère avec la population éligible au remboursement.

6.3.2. Structure du modèle

► Type de modèle et états modélisés

Une revue de la littérature a été conduite pour identifier les modèles médico-économiques dans la pathologie. Le modèle retenu est une version simplifiée du modèle de Whitehead 2011, à 5 état au lieu de 7 (suppression sur avis d'experts des deux états post-amputation : ulcère cicatrisé et ulcère infecté). Selon l'industriel, cette simplification est défavorable à son produit.

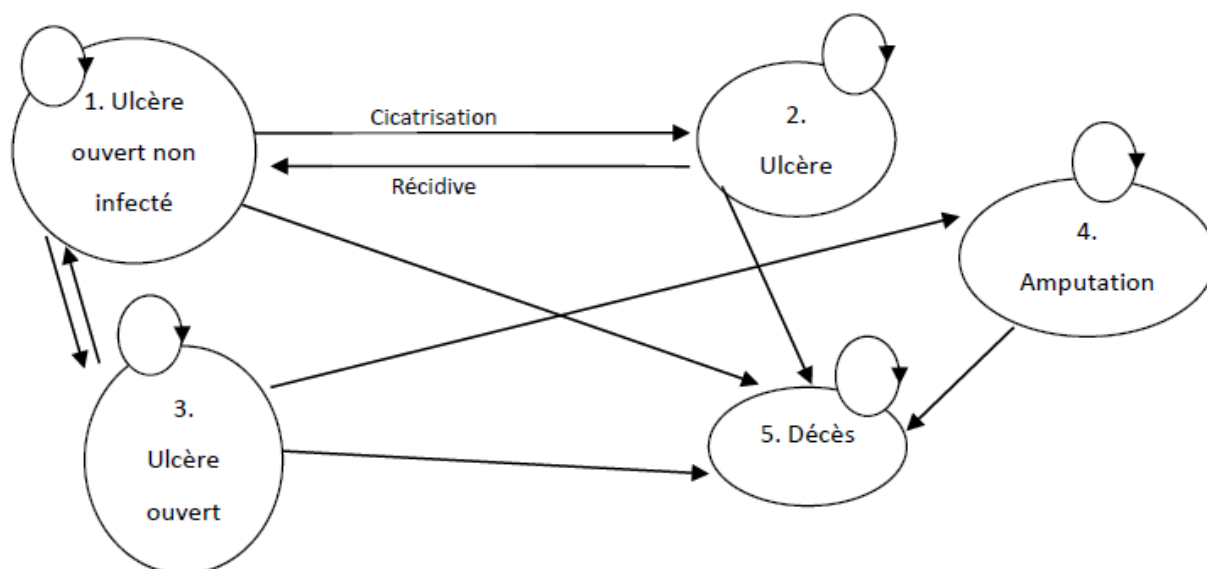
Il a été choisi de développer un modèle de type microsimulation de Markov. Il s'agit d'une simulation de Monte Carlo par chaîne de Markov d'ordre 1 (1000 simulations, cf. 33).

Le modèle comprend 5 états :

- ulcère du pied diabétique ouvert non infecté ;
- ulcère du pied diabétique cicatrisé,
- ulcère du pied diabétique ouvert infecté
- amputation ;
- Décès.

Les patients entrent dans le modèle avec un ulcère du pied diabétique ouvert non infecté. Le modèle décrit sa trajectoire dans le temps selon l'évolution de l'ulcère.

Figure 1. Structure du modèle tel que présentée par l'industriel



Analyse de la HAS

La simplification du modèle conduit à ne pas modéliser les événements pouvant survenir post-amputation (récidive d'ulcère, infection, voire récidive d'amputation).

Si l'argument avancé par l'industriel s'entend (moins d'amputations avec leur produit donc moins d'événements post-amputation), aucune donnée n'a été présentée pour le soutenir.

► Événements intercurrents du modèle

Aucun événement intercurrent n'est considéré dans le modèle

Analyse de la HAS

La modélisation des hospitalisations génère une incertitude majeure sur les durées d'hospitalisation.

L'hospitalisation est intégrée dans le modèle en considérant une durée mensuelle moyenne de séjour hospitalier appliquée à chaque cycle (4 jours pour l'état ulcère, 6 jours pour l'état ulcère infecté et 15 jours pour l'état amputation). D'une part, il est considéré que tous les patients vont subir une hospitalisation. D'autre part, la durée d'hospitalisation va être directement estimée en fonction de la durée passée dans les états du modèle.

Cette méthode, appliquée sans contrôler la durée ni pondérer par le taux de patients hospitalisés, génère des durées de séjours hospitaliers très importantes. Or, considérant le coût d'un séjour hospitalier, le résultat de l'évaluation dépend fortement de la vraisemblance de la modélisation des hospitalisations.

Selon l'étude CEMKA 2011, citée par l'industriel, 52% des patients suivis en ville ont été hospitalisés pour 1,6 séjour en moyenne. Seules 66% des plaies infectées et 28% des plaies non infectées nécessitaient une hospitalisation.

Selon les simulations fournies par l'industriel (feuille gTraj_Indiv (2)), la durée moyenne dans l'état ulcère ouvert non infecté est de 31,8 cycles pour UrgoStart et 37,8 cycle pour UrgoTul, soient des durées d'hospitalisation associées respectivement de 127 jours et 151 jours sur 10 ans. La durée moyenne rapportée dans l'étude de CEMKA 2011 pour des patients non infectés est de 24 jours. Le même constat est fait pour l'ulcère infecté, avec une moyenne de 19 cycles passés dans cet état correspondant à 114 jours d'hospitalisation. La durée observée dans l'étude de CEMKA 2011 pour des patients infectés est de 43 jours.

Une limite des données, rapportées par l'industriel sur l'étude CEMKA 2011, est qu'il ne précise pas la durée de suivi dans l'étude. Les données identifiées par le SEESP ne permettent pas de vérifier la cohérence des durées de séjour modélisées.

Selon une étude de la DREES en 2003, la durée moyenne de séjour pour une plaie du pied diabétique était de 18,1 jours (16,1 jours pour les séjours non chirurgicaux et 18,9 jours pour les séjours chirurgicaux).

Selon une étude de l'InVS¹ sur les données ENTRED 2007, la durée moyenne d'hospitalisation complète était de 27,6 jours pour une plaie du pied [17,4-37,9] et 31,3 jours pour une amputation [18,0-44,6].

La ré-hospitalisation est courante, mais ne permet pas d'expliquer les durées de séjour simulées. Selon une étude de l'InVS², avec un suivi à 4 ans, seules 53% des personnes hospitalisées pour une plaie du pied en 2010 avaient été ré-hospitalisées au moins une fois pour une plaie du pied.

Le rapport Charges et Produits CNAMTS 2017 relatives au pied diabétique indique une durée moyenne d'hospitalisation de 122 jours dans l'année

¹ F. Assogba ; F. Penfornis et al. (2013). Facteurs associés à l'hospitalisation des personnes diabétiques adultes en France. Entred 2007. BEH n°37-38

² S. Fosse-Edorh, L. Mandereau-Bruno, A. Hartmann-Heurtier (2015). Les hospitalisations pour complications podologiques chez les personnes diabétiques traitées pharmacologiquement en France en 2013. BEH n°34-35.

pour les patients hospitalisés pour une plaie du pied. Cette estimation correspond à l'ensemble des séjours dans l'année d'un patient ayant eu un séjour relié à un ulcère du pied. Les autres séjours ne sont pas nécessairement en lien avec la plaie. Il n'est pas possible de savoir quelle part de cette durée moyenne est imputable à la prise en charge d'un ulcère du pied.

6.3.3. Prise en compte de la dimension temporelle

Durée de simulation

La durée de simulation est de 10 ans.

Durée des cycles du modèle

La durée d'un cycle est de 1 mois.

Hypothèses d'extrapolation des données disponibles

- L'extrapolation des probabilités de transition vers la cicatrisation a été réalisée, en supposant que les données observées dans l'essai EXPLORER suivent une distribution statistique théorique, permettant leur extrapolation au-delà de la période de suivi.
- L'extrapolation des taux mensuels de récurrence d'un ulcère, des taux d'amputation, des taux d'infection et des taux de guérison de l'infection, a été réalisée en supposant leur stabilité dans le temps.
- L'extrapolation des probabilités de décès spécifique aux différents états du modèle a été réalisée en supposant leur stabilité dans le temps.

Analyse de la HAS

Aucune argumentation clinique n'est développée pour justifier l'hypothèse de stabilité dans le temps des taux de récurrence, d'amputation, d'infection, de guérison de l'infection et de mortalité spécifique.

6.3.4. Estimation des probabilités de transition

► Sources de données

Les données nécessaires pour estimer le processus de cicatrisation sont issues de l'étude EXPLORER³.

Les données nécessaires pour estimer le risque de récurrence, le risque d'infection, le risque d'amputation sont issues d'une revue de la littérature (étude Whitehead 2011, sur la base d'un modèle développé aux Etats-Unis, Flack 2008).

Les données nécessaires pour estimer le taux de décès en population générale sont issues de l'INSEE. Les données nécessaires pour estimer le risque de mortalité spécifique à un état de santé sont issues d'une revue de la littérature (étude Whitehead 2011, sur la base d'un modèle développé aux Etats-Unis, Flack 2008).

³ Les critères secondaires étudiés dans l'étude EXPLORER mais non utiles à la modélisation ne sont pas repris ici.

Etude EXPLORER

Essai contrôlé, randomisé, mené en double aveugle et en groupes parallèles, dans 43 services hospitaliers disposant d'une unité spécifique de prise en charge du pied diabétique (France, Espagne, Italie, Allemagne, Royaume-Uni). La période de traitement de 20 semaines (ou jusqu'à fermeture de la plaie) a été précédée d'une période de run-in de deux semaines⁴.

La randomisation a été stratifiée par centre investigateur et sur le paramètre « surface des plaies » (Petites plaies de surface comprise entre 1 et 5 cm² et Grandes Plaies de surface comprises entre 5 et 30 cm²).

L'essai a été réalisé sur 240 patients diabétiques présentant un ulcère du pied neuro-ischémique non infecté (grade IC ou IIC, Classification du Texas), dont 114 dans le groupe contrôle (Urgotul, pansement sans NOSF) et 126 dans le groupe traitement (Urgostart Interface, pansement avec NOSF).

Le critère de jugement principal (Cicatrisation complète à 20 semaines) a été analysé en utilisant une régression logistique binaire incluant les co-variables suivantes : le groupe (traitement, contrôle), le pays, la surface de la plaie (1-5 cm², 5-30 cm²), la classe d'âge (<70 ans, ≥70 ans), l'ancienneté de la plaie (<6 mois, ≥ 6 mois) et les antécédents d'amputation du membre (oui/non).

Cicatrisation complète à 20 semaines (critère principal de l'essai, utilisé pour estimer la probabilité de transition vers l'état ulcère cicatrisé dans l'analyse de référence)

La fermeture de la plaie⁵ au terme de la période de traitement de 20 semaines, a été atteinte chez 30% des patients (34/114) du groupe contrôle et chez 48% des patients (60/126) du groupe traitement (odds ratio ajusté de 2,60 [IC95% 1,43 à 4,73, p=0,002]).

L'odds ratio ajusté est de 2,79 [IC 95%, 1,33 à 5,89] pour les plaies dont l'ancienneté est inférieure à six mois et 1,90 [IC à 95%, 0,63 à 6,16] pour les plaies dont l'ancienneté est supérieure à six mois.

Délai d'obtention d'une cicatrisation (critère secondaire de l'essai, utilisé pour estimer la probabilité de transition vers l'état ulcère cicatrisé en analyse de sensibilité)

Le délai moyen jusqu'à cicatrisation complète était de 180 jours [IC 95% 163 - 198] dans le groupe contrôle et de 120 jours dans le groupe traitement [IC 95% 110 à 129 ; p=0,029].

⁴ Toutes les plaies éligibles pour cette étude ont été prises en charge par un protocole standard de soins de bonne qualité incluant le pansement du groupe contrôle, UrgoTul,

⁵ La fermeture de la plaie est définie comme 100% d'épithélialisation sans exsudat et devait être confirmée deux semaines plus tard.

Survenue d'une infection, d'une amputation ou d'un décès

Analyses	Résultats à Semaine 20	Cohorte	Groupe Contrôle	Groupe Traitement	Odds ratio Ajusté (95% CI; p) ou p
Analyse de Tolérance	Événements Indésirables* – nombre d'événements		66	64	
	Événements indésirables – nombre de patients	ITT	47 (41%)	40 (32%)	p=0.140
	Probable / possible relation avec la procédure ou le pansement – nombre d'événements		6	2	
	Événements indésirables graves				
	Décès	ITT	4 (4%)	3 (2%)	
	Hospitalisation > 24 h – nombre d'événements		19	22	
	Hospitalisation > 24 h – nombre de patients	ITT	16 (14%)	19 (15%)	
	Infection locale de la plaie traitée				
	Nombre d'événements		36	33	
	Nombre de patients	ITT	32 (28%) [20% to 36%]	25 (20%) [13% to 27%]	p=0.171
	Amputation du membre à l'étude				
	Nombre d'événements		2	1	
	Nombre de patients	ITT	2 (1.8%)	1 (0.8%)	

Etude Whitehead 2011

L'étude de Whitehead et al. 2011 a été jugée comme étant la plus adaptée au contexte français. Les probabilités de transitions intégrées dans ce modèle sont issues d'une étude américaine de Flack et al. 2008.

Les probabilités de transition intégrées dans le modèle de Flack et al. 2008 sont elles-mêmes issues de deux sources publiées, correspondant aux pansements Apligraf (Novartis) et Dermagraft (Smith & Nephew).

Analyse de la HASEssai Explorer

Les courbes de Kaplan-Meier ont été fournies sans précision du nombre de patients à risque, ce qui en limite fortement l'interprétation.

Revue de littérature

L'étude de Flack (2008) retenue pour documenter la majorité des probabilités de transition n'a pas fait l'objet d'une analyse critique. Il aurait été nécessaire de vérifier que les études originelles (Apligraf, Dermagraft) sont représentatives des comparateurs retenus dans la présente étude.

► Méthode*Probabilité de transition de l'état ulcère ouvert à l'état ulcère (cicatrisation).*

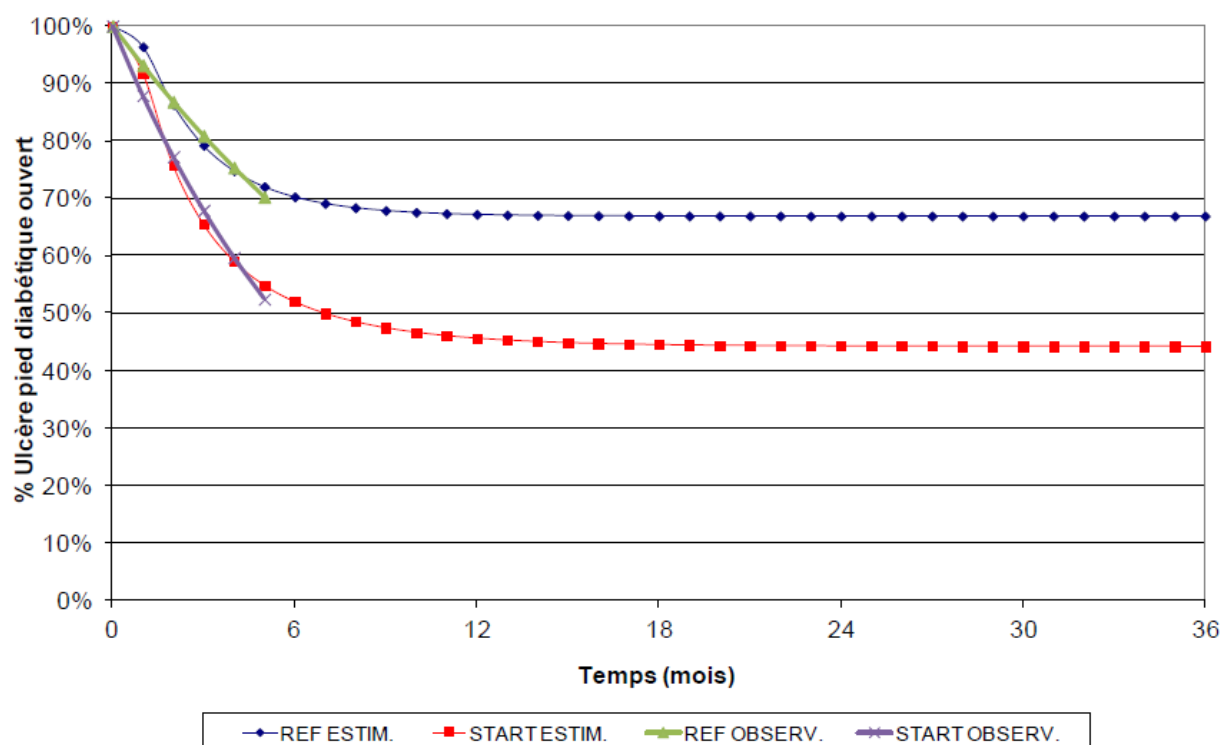
L'estimation des probabilités de transition dans le temps doit tenir compte les caractéristiques du processus de cicatrisation décrites par l'industriel : (1) le taux de cicatrisation est supposé monotone dans le temps ; (2) la possibilité que certaines plaies ne cicatrisent pas.

Parmi les modèles décrivant une fonction de risque monotone (Weibull, Gamma, Gompertz), l'industriel retient le modèle de Gompertz. Les paramètres du modèle tiennent compte de l'hétérogénéité de la durée de cicatrisation induite par la surface initiale de l'ulcère à traiter et de la vitesse de cicatrisation de l'ulcère.

La qualité d'ajustement des lois paramétriques aux données observées a été évaluée par la méthode des moindres carrés ordinaires (LES, Least Error Square) ; la distribution statistique qui ajuste le mieux les données observées étant celle qui minimise le LES ($LES = \sum((Obs-Est)^2)$). Si l'on suppose que tous les ulcères de pied diabétique peuvent cicatriser, la loi Exponentielle est celle qui ajuste le mieux les données observées.

Tableau 4 : Evaluation de la qualité d'ajustement des lois paramétriques

	LES bras Ref	LES bras Urgostart
Gompertz	0,003000871	0,004986573
Exponentielle	1,05127E-13	5,12781E-15
Weibull	8,10787E-11	1,57139E-10
Log Logistic	3,06837E-05	0,00014682

Figure 2 : Courbe de survie sur le critère de cicatrisation (modèle paramétrique de Gompertz)

Probabilité de transition de l'état ulcère à l'état ulcère ouvert (récidive).

Le taux mensuel de récurrence est issu d'une étude de Flack (2008). Le taux mensuel de récurrence appliqué est 0,140% dans les deux bras. Il est mentionné que ce taux est compris entre les bornes identifiées lors de la revue de littérature [0,0033 ; 0,0194].

Probabilité de transition vers l'état infection

Le taux mensuel de récurrence est issu d'une étude de Flack (2008). Le taux mensuel d'infection appliqué est 0,036% dans les deux bras.

Probabilité de transition vers l'état amputation.

Le taux mensuel de récurrence est issu de l'étude de Flack (2008). Le taux mensuel d'amputation appliqué est 0,011%.

Probabilité de transition vers l'état décès

Dans le modèle, la mortalité générale en fonction de l'âge et du sexe est prise en compte (données INSEE), majorée par la mortalité attribuable à chacun des états de santé du modèle à partir de l'étude de Flack et al. Il est considéré que la surmortalité d'une population diabétique par rapport à la population générale est prise en compte via les données de mortalité spécifique qui concernent des patients diabétiques atteints d'ulcère de pied.

Le taux mensuel de décès appliqué est 0,12% depuis l'état amputation et 0,009% depuis les autres états.

Analyse de la HAS

L'hypothèse d'un risque de cicatrisation monotone ne repose sur aucune justification clinique.

La méthodologie de sélection du modèle paramétrique n'est pas conforme aux recommandations standards : (1) il est impossible de juger visuelle-

ment de la qualité de l'ajustement en regardant si la courbe modélisée suit suffisamment la courbe de Kaplan-Meier lorsque les courbes ne sont pas présentées sur un même graphique (cf. réponses à l'échange technique) ; (2) les courbes "log-cumulative hazard plots" permettant en particulier de tester le caractère monotone des risques ne sont pas présentées ; (3) aucun des tests statistiques identifiés dans le DSU 14 pour comparer la qualité d'ajustement des différents modèles n'a été réalisé.

La production d'analyses de sensibilité testant les modèles paramétriques disponibles n'est pas adaptée pour la sélection des modèles. Elle ne vise qu'à mesurer l'impact de la sélection sur le résultat de l'évaluation.

► Données introduites dans le modèle

Probabilités de transition stratégie URGOSTART					
Etat 1					
	1	2	3	4	5
	0,864	0,091	0,036	0,000	0,009
Etat 2					
	1	2	3	4	5
	0,014	0,977	0,000	0,000	0,009
Etat 3					
	1	2	3	4	5
	0,082		0,898	0,011	0,009
Etat 4					
	1	2	3	4	5
				0,880	0,120
Etat 5					
	1	2	3	4	5
					1,000

Probabilités de transition stratégie REFERENCE					
Etat 1					
	1	2	3	4	5
	0,897	0,058	0,036	0,000	0,009
Etat 2					
	1	2	3	4	5
	0,014	0,977	0,000	0,000	0,009
Etat 3					
	1	2	3	4	5
	0,082		0,898	0,011	0,009
Etat 4					
	1	2	3	4	5
				0,880	0,120
Etat 5					
	1	2	3	4	5
					1,000

6.4. Mesure et valorisation des états de santé

Au cours de l'essai EXPLORER, le questionnaire EQ-5D-5L a été administré aux patients des deux bras de traitement à l'inclusion et à 20 semaines.

A l'inclusion, un score de qualité de vie moyen de 0,63 (SD 0,30) dans le groupe contrôle et de 0,58 (SD 0,31) dans le groupe traitement ($p=0,184$) ont été observés. Parmi les cinq dimensions du questionnaire de qualité de vie, les dimensions « Mobilité » et « Activités habituelles » étaient les plus affectées. Le fait d'améliorer la cicatrisation de leur plaie, même si elle réduit le risque potentiel d'infection, et donc d'amputation, n'améliore pas significativement la qualité de vie de ces patients.

Tableau 6. Questionnaire de Qualité de Vie, à l'inclusion et au terme de la période de traitement

	A l'inclusion			Au terme de la période de traitement		
	Groupe Contrôle n=110 [#]	Groupe Traitement n=124 [*]	p	Groupe Contrôle n=95 [§]	Groupe Traitement n=100 [¶]	p
Mobilité	2.43 ± 1.13	2.57 ± 1.14	0.328	2.25 ± 1.19	2.34 ± 1.09	0.593
Autonomie	1.60 ± 0.85	1.81 ± 1.10	0.113	1.44 ± 0.91	1.71 ± 1.04	0.061
Activités	2.12 ± 1.18	2.47 ± 1.42	0.041	2.07 ± 1.19	2.26 ± 1.30	0.298
Douleur	2.05 ± 1.07	2.03 ± 1.00	0.922	1.91 ± 1.19	1.89 ± 0.92	0.920
Anxiété	1.58 ± 0.83	1.78 ± 0.97	0.092	1.53 ± 0.89	1.64 ± 0.88	0.370
Index de Qualité de Vie	0.63 ± 0.30	0.58 ± 0.31	0.184	0.69 ± 0.32	0.63 ± 0.30	0.245
EVA, mm	63 ± 18	62 ± 19	0.724	69 ± 22	67 ± 21	0.539

Les données sont exprimées en moyenne (SD). # n=109 pour l'EVA. * n=123 pour Activités et Index de Qualité de Vie et 122 pour les EVAs. § n=94 pour EVA. ¶ n=99 pour l'Autonomie, Index de Qualité de Vie et EVA.

Selon l'industriel, l'essai ne permet pas de distinguer les scores d'utilité en fonction des états de santé. Une revue des modèles médico-économiques publiés a été réalisée, à la suite de laquelle l'industriel a retenu les scores issus de Redekop 2004, utilisés dans Whitehead 2011.

L'étude de Redekop 2004 a été réalisée auprès d'un échantillon de 96 répondants, non diabétiques, recrutés dans la population générale aux Pays-Bas. L'échantillon a été constitué par la méthode des quotas de manière à assurer la représentativité des répondants par rapport à la population générale en termes d'âge et de sexe. Treize états pathologiques ont été identifiés pour être présentés. Les participants ont ensuite été interrogés sur leur perception de la nuisance engendrée par chacun de ces états et la valorisation des réponses en scores d'utilité est basée sur la méthode du Time-Trade Off.

Tableau 5 : Scores d'utilité issus de la littérature

	Redekop 2004	Revue des modèles publiés
Ulcère ouvert		
<i>non infecté</i>	0,75	0,31 – 0,60*
<i>infecté</i>	0,70	0,45 – 0,70
Ulcère cicatrisé	0,84	0,60 – 0,84
Amputation	0,64	0,44 – 0,70

* Ulcère non cicatrisé, sans précision sur l'existence ou non d'une infection.

Analyse de la HAS

Les données par état de santé issues de l'essai n'ont pas été fournies par l'industriel et aucune analyse n'a été proposée pour expliquer que l'essai ne permet pas de distinguer les scores d'utilité en fonction des états de santé.

L'argument avancé pour ne pas retenir l'EQ-5D-5L n'est pas acceptable dans la mesure où une formule transitoire a été publiée par l'Euroqol.

La méthodologie utilisée dans Redekop 2004 est insuffisamment analysée. L'affirmation d'un échantillon représentatif de la population générale néerlandaise en 2004 comparable à la population française en 2018 ne repose sur aucun élément. Les standards méthodologiques en termes de méthode d'échantillonnage, de techniques d'analyse, de vérification de la représen-

tativité ne sont pas explorés. La taille de l'échantillon (n=96) n'est pas discutée.

6.5. Mesure et valorisation des coûts

6.5.1. Coûts pris en compte

Les coûts pris en compte sont : le coût d'acquisition des interventions comparées, le coût d'administration et de suivi, le coût des complications (ulcères infectés, amputations).

6.5.2. Mesure, valorisation et calcul des coûts

Tous les coûts sont valorisés en Euro₂₀₁₇⁶. Le coefficient euro 2010/2017 entré dans le modèle est 0,9796.

Tableau 6 : volumes consommés et coûts unitaires

Ressource	Volume/fréquence		Coûts unitaires	Sources valorisation (source : rapport technique)
	Hôpital	Ambula- toire		Valeur Whitehead 2011 entre parenthèse
Ulcère non infecté				
Jours d'hospitalisation	4,2 jours ^(a)		822,22€ + 18€ (forfait)	ENC (790€)
Soins infirmiers	4,2 ^(a)	23,5 ^(a)	23,51€ à l'hôpital 14€ à domicile	ENC, expert (24€) TR (14€ ou 22€)
Pansement	4,2 ^(a)	17,9 ^(a)	3,04€ (UrguTul) ; ■■■€ (UrgoStart)	LPPR ; URGO
Décharge	1	1	134,49€	LPPR, Fravimed 2010 (132€)
Consultation spécialiste		0,8 ^(a)	25€	TR+CNAMTS (28€)
Consultation généraliste		0,8 ^(a)	25€	TR+CNAMTS (28€)
Ulcère infecté				
Jours d'hospitalisation	6,1 jours ^(a)		822,22€ + 18€ (forfait)	ENC (790€)
Soins infirmiers	6,1 ^(a)	24,3 ^(a)	23,51€ à l'hôpital 14€ à domicile	ENC, expert (24€) TR (14€ ou 22€)
Pansement	6,1 ^(a)	21,7 ^(a)	3,04€ (UrguTul) ; ■■■€ (UrgoStart)	LPPR ; URGO
Décharge	1	1	134,49€	LPPR, Fravimed 2010 (132€)
Antibiotiques	1	1	418,74€	ENC, expert (411€/cure)
Tests biologiques		1	125,39€	TNB (128€)
Consultation spécialiste		0,9 ^(a)	25€	TR+CNAMTS (28€)
Consultation généraliste		1 ^(a)	25€	TR+CNAMTS (28€)
Amputation				
Jours d'hospitalisation	14,9jours ^(b)		822,22€ + 18€ (forfait)	ENC (790€)
Soins infirmiers	30,4 ^(c)	1 ^(c)	23,51€ à l'hôpital 14€ à domicile	ENC, expert (24€) TR (14€ ou 22€)
Pansement	30,4 ^(c)	1 ^(c)	3,04€ (UrguTul) ; ■■■€ (UrgoStart)	LPPR ; URGO
Décharge	1	1	134,49€	LPPR, Fravimed 2010 (132€)
Chirurgie	1		6 804,78€	ENC, expert clinique (6 679€)
Prothèse	1		901,67€	ENC, expert clinique (885€)
Consultation spécialiste		1 ^(c)	25€	TR+CNAMTS (28€)
Consultation généraliste		1 ^(c)	25€	TR+CNAMTS (28€)

Sources : (a) Etude Cemka Eval 2011 ; (b) : Cnamts 2017 ; (c) : Whitehead et al. 2011, sur avis d'experts

Descriptif

En l'absence de données publiées, l'industriel fait l'hypothèse d'une homogénéité des coûts associés à une infection, quel que soit le mode de prise en charge (hospitalisation, consulta-

⁶ Selon l'indice INSEE COICOP santé (Indice des prix à la consommation harmonisé annuel - Base 100 en 2015 - Ensemble des ménages - France - Nomenclature Coicop : 06 - Santé). L'indice base 100 est fixé en 2015 selon les dernières données Insee disponibles à la date de l'étude.

tion externe, ambulatoire) et d'une homogénéité des coûts associés à une amputation, quelle qu'en soit la sévérité (orteils, pieds, jambe, cuisse).

Ressources consommées

- Les ressources consommées pour les états ulcères infectés ou non infectés sont issues de l'étude CEMKA EVAL 2011, sauf pour les tests biologiques, les décharges et les antibiotiques. Cette étude a été réalisée auprès d'un échantillon de 102 infirmières libérales et 71 infirmières hospitalières sur la base de cas patients (282 cas patients ville, 280 cas patients hôpital).
- Les ressources consommées pour l'état amputation, sont issues de CNAMTS 2017 pour la durée d'un séjour hospitalier et de Whitehead 2011.

Valorisation des ressources

La valorisation des ressources ambulatoires est issue directement des nomenclatures (LPPR, NGAP, Vidal).

Pour la valorisation des coûts hospitaliers, une revue de la littérature a permis de sélectionner l'article de Whitehead comme source la plus pertinente. L'industriel précise qu'il ne dispose pas de données suffisamment précises (GHM, co-morbidités, niveau de sévérité...) pour évaluer les coûts associés à la prise en charge hospitalière des patients à partir de la base de données PMSI. Les informations suivantes ont été apportées lors de l'échange technique.

- « Les coûts des procédures à l'hôpital (amputation) et des séjours de rééducation ont été extraits de l'échelle nationale des coûts (ENC).
- Les coûts du personnel hospitalier, pour les médecins et les infirmières, ont été calculés en fonction de l'échelle nationale des salaires annuels et de l'estimation des heures travaillées sur une année.
- Les coûts des médicaments, pour le traitement des patients avec des infections, ont été documentés à partir du Vidal (pour les médicaments remboursés en nom de marque) ou de la liste nationale des prix des médicaments génériques.
- Les prix des consommables tels que les pansements étaient obtenus de la Liste des Produits et Prestations Remboursables.
- Les coûts journaliers des patients hospitalisés sont fondés sur la moyenne des tarifs journaliers facturés par les hôpitaux et calculés à partir de diverses listes de coûts issues d'une sélection d'hôpitaux français qui étaient publiquement disponibles (ENC).
- Les tarifs pour les visites en ambulatoire et les tests biologiques de laboratoires ont été obtenus auprès des listes de prix des autorités nationales ».

Analyse de la HAS

L'estimation des ressources consommées peut être fondée sur une publication, dès lors qu'un argumentaire rigoureux en fonde la pertinence. Les ressources issues de Whitehead pour l'amputation sont estimées par avis d'experts pour 2008. La validation de ces données repose sur des « avis médicaux ». Aucun élément n'a été fourni sur ces « avis médicaux ».

La valorisation des ressources hospitalières se fonde sur une méthode non recommandée. Les informations présentées par l'industriel sont insuffisantes, d'une part, pour justifier le recours à cette méthode et, d'autre part, pour expertiser la méthodologie appliquée.

L'impossibilité d'appliquer la méthode recommandée aurait dû être démontrée dans le rapport technique. Par ailleurs, le recours à une publication pour valoriser les ressources ne peut se faire que si la source est suffisamment détaillée pour expertiser la méthode appliquée. Les informations disponibles dans la publication de Whitehead sont extrêmement parcellaires et ne permettent pas de comprendre sur quoi reposent les estimations. Les éléments supplémentaires apportés par l'industriel lors de l'échange technique ne font que traduire les quelques éléments présents dans la publication.

Par ailleurs, la mise à jour des tarifs de l'ENCC 2008/2009 pour tenir compte de l'inflation ne suffit pas, il peut y avoir eu des changements dans les grilles tarifaires. Ce point n'a pas été documenté par l'industriel.

6.6. Validation

Vérification technique (validation interne)

L'industriel indique avoir suivi la recommandation (section 5.6. Validating patient-level simulations) du document technique publié par le NICE (NICE DSU Technical Support Document 15: Cost-Effectiveness Modelling Using Patient-Level Simulation) pour tester l'existence d'erreurs de programmation, en vérifiant la stabilité de la simulation sur plusieurs itérations.

Validation externe

La survie globale des patients simulés traités par les pansements neutres modernes (REF) et la technologie évaluée (START) a été comparée aux données INSEE.

Validation croisée

Les simulations du modèle France 2017 ont été comparées aux simulations issues des modèles médico-économiques disponibles, à horizon temporel comparable. Le modèle France 2017 présente des taux de cicatrisation et des taux d'amputation inférieurs pour les deux technologies comparées par rapport aux autres modélisations.

Les résultats du modèle France 2017 ont été comparés aux résultats des évaluations médico-économiques suffisamment comparables (Gilligan 2015, Whitehead 2011). L'industriel conclut que les résultats de coût par patient sont comparables à ceux du modèle France 2017, et les résultats en QALYs sont relativement comparables.

Analyse de la HAS

Le processus de validation est très insuffisant.

Le travail de validation n'a été réalisé que par rapport à des simulations issues d'autres modélisations (validation croisée). Aucune validation n'a été apportée sur des données cliniques issues d'essais ou de données observationnelles (validation externe). La comparaison aux données de survie globale de l'INSEE n'apporte aucun élément de validation.

Les patients de l'essai ont été suivis pendant une période de 12 semaines. Ces données, bien que non publiées, auraient dû être utilisées pour valider les sorties du modèle.

La HAS a procédé à quelques vérifications simples à partir des simulations fournies par l'industriel (feuille gTraj_Indiv (2)), en reprenant les données issues de l'étude CEMKA 2011.

- La durée moyenne simulée pour ulcère non infecté ou infecté est de 42 mois pour UrgoStart et 50 mois pour UrgoTul, contre 6 mois de traitement observé dans l'étude CEMKA.
- Le taux d'amputation simulé à 10 ans est de 10% pour UrgoStart et 12% pour UrgoTul contre 36% dans l'étude CEMKA.
- Le taux de cicatrisation à 30 jours simulé est de 2,9% pour UrgoStart et 1,7% pour UrgoTul contre des taux de cicatrisation à 20 jours respectivement de 48% et 30% dans l'essai EXPLORER.
- Le délai moyen avant cicatrisation simulé est de 4,39 mois pour UrgoStart (132 jours) contre 120 jours dans l'essai EXPLORER.
- Tous les patients simulés avec une amputation (état 4) sont décédés dans le cycle suivant, ce qui indique une erreur dans le modèle.

Ces points auraient dû être vérifiés et discutés par l'industriel, en l'état et sans justification, cela semble indiquer des incohérences dans le modèle.

6.7. Résultats présentés par l'industriel**6.7.1. Résultats de l'étude d'efficience**

	Coûts totaux (€)	AVs	QALYs	Coûts/AV	Coûts/QALY
UrgoStart	188 761	4,46	3,46		
UrgoTul	199 043	4,31	3,29	Dominé	Dominé

6.7.2. Résultats de l'analyse de coût

Dans l'analyse de référence, au prix revendiqué, le coût moyen total par patient atteint d'ulcère du pied diabétique et traité par un pansement de la gamme UrgoStart sur l'horizon

temporel de 10 ans est de 219 074€, dont 20 164€ de coût d'acquisition de traitement (environ 9%).

Tableau 7 : Coûts moyens par poste estimés sur 10 ans

	UrgoTul	UrgoStart
Coûts ambulatoires		
Décharge	6 254	5 484
Consultations spécialistes	928	814
Consultations généralistes	953	837
Soins infirmiers	15 374	13 488
Tests biologiques	1 443	1 284
Pansements	2 657	
Antibiotiques	4 818	4 287
Coûts hospitaliers		
Séjour	179 690	157 635
Soins infirmiers	5 183	4 540
Pansements	670	
Antibiotiques	4 818	4 287
Amputation	912	680
Prothèse	121	90
Décharge	6 254	5 484

6.7.3. Résultats de santé

Dans l'analyse de référence, l'utilisation de la gamme de pansements Urgostrat représente sur un horizon temporel de 10 ans un gain de 1,02 Qaly et d'une année de vie par rapport à l'utilisation des pansements neutres.

Tableau 8 : résultats de santé estimés sur 10 ans

	UrgoStart	UrgoTul
Années de vie	4,46	3,46
QALYS	4,31	3,29
Années de vie sans ulcères	1,94	1,52
Amputations (pour 100 patients)	10	13

6.8. Analyse de l'incertitude

Hypothèses de modélisation et d'extrapolation des courbes de survie

Différentes analyses de sensibilité ont été réalisées afin de tester l'impact du choix de la fonction de Gompertz pour ajuster les données de cicatrisation issues de l'essai. Les fonctions testées sont la fonction exponentielle, la fonction de Weibull et la fonction Log-Logistique.

Une analyse de sensibilité a été réalisée sans ajustement paramétrique, en appliquant le taux de cicatrisation à 20 semaines observé dans l'essai.

Aucune de ces analyses ne modifie les conclusions.

Tableau 9 : Analyses de sensibilité sur les méthodes d'extrapolation

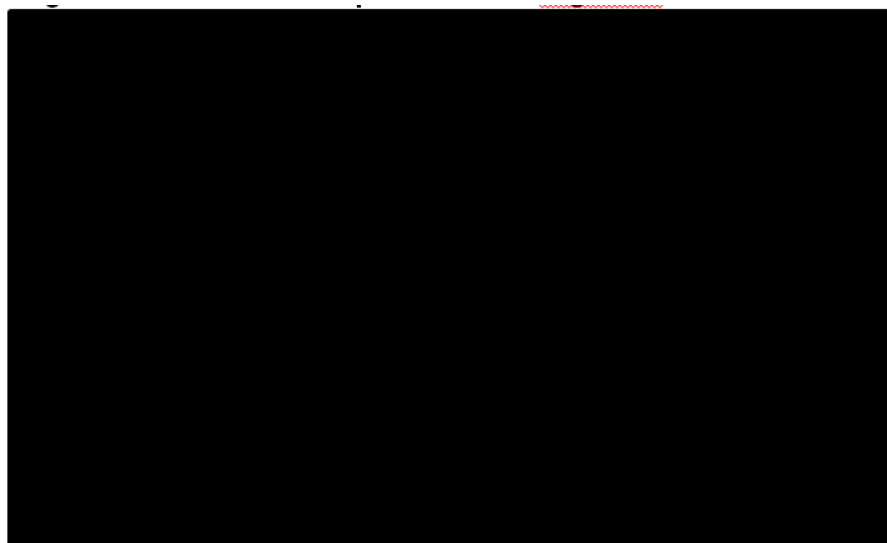
	UrgoTul	UrgoStart	Différentiel
Coûts totaux			
Gompertz (référence)	199 043€	188 761€	-10 282€
Exponentielle	114 718€	94 564 €	- 20 154 €
Weibull	118 840€	98 110€	-20 729€
Log-logistique	138 706€	124 746€	-13 959€
Taux observé	118 299€	97 312€	-20 987€
QALYs			
Gompertz (référence)	3,29	3,46	0,17
Exponentielle	3,57	3,69	0,12
Weibull	3,69	3,79	0,11
Log-logistique	3,48	3,61	0,13
Taux observé	3,63	3,72	0,09

Impact du prix des pansements sur l'estimation des coûts totaux

Les analyses de sensibilité sur les prix des pansements ne modifient pas le différentiel de coût en faveur d' UrgoStart, qui reste donc dominant.

	UrgoStart		UrgoTul	
Référence	■		3,04€	
Hyp testées	■ €	■ €	1,52€	3,65€
Coûts	-30 094€	-26 233€	-29 600	-30 844€

Une analyse spécifique a été réalisée pour étudier la relation entre le prix unitaire d'UrgoStart et le différentiel de coût par patient à 10 ans en faisant tourner 30 simulations (prix de ■ €) de 1000 patients.

Figure 3 : relation entre le prix unitaire d'UrgoStart et le différentiel de coût par patient

6.8.1. Incertitude liée aux données entrées dans le modèle

L'impact de l'incertitude paramétrique inhérente à l'estimation des variables d'efficacité, de coût unitaire et de score d'utilité, est exploré par des analyses de sensibilité déterministes et probabilistes.

► Analyse de sensibilité déterministe

Aucune des variations testées ne modifie la conclusion de l'évaluation.

Les résultats des analyses de sensibilité en scénario sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 10 : analyses de sensibilité déterministes

				Résultats	
	Nom	AR	AS	Diff. QALY Diff. Coûts	
Choix structurants	Horizon temporel	10 ans	1 an	-1 010€ NR Qaly	Dominant
			5 ans	- 9 926€ NR Qaly	Dominant
			15 ans	-24 877€ NR Qaly	Dominant
	Actualisation	4%	0%	-15 942€ NR Qaly	Dominant
			2,5%	-12 666€ NR Qaly	Dominant
			6%	-13 889€ NR Qaly	Dominant
Modélisation	Population simulée	86% hommes	70%	-27 313€ NR Qaly	Dominant
	Transition vers état cicatrisation	Explorer + Gompertz	Application du taux observé dans Explorer	-20 987€ NR Qaly	Dominant
			Loi de Weibull	-20 729€ NR Qaly	Dominant
	Prob récidive	0,014%	0,010%	-17 862€ 0,09Qaly	Dominant
	Mortalité spécifique (proba transition)	UOI, UC et UOI vers DC : 0,009% amputation vers DC 0,120%	UOI, UC et UOI vers DC : 0,012% amputation vers DC : 0,156%	Entre -32 856€ et -24 531 Entre 0,02 Qaly et 0,23 Qaly	Dominant
	Prob amputation	0,011	0,014	-21 077€ NR Qaly	Dominant
Utilités et coûts	Utilité	UO 0,750	0,68	0,20Qaly	Dominant
		UC 0,840	0,76	0,02Qaly	Dominant
		UOI 0,700	0,630	0,12Qaly	Dominant
		Amp. 0,640	0,58	0,14Qaly	
	Antibio (ambu)	418,74€	293,12€	-31 416€	Dominant
	Coût tests	125 €	88€	-30 102€	Dominant
	Amputation	6 804,78€	4 763,35€	-22 760€	Dominant
	Hospitalisation (par jour)	822,88€	576,01€	-26 839€	Dominant
	Soin infirmier	14€	10€	-13 004€	Dominant
	Durée hospitalisation	6,1 jours	4 jours	-21 475€	Dominant

Analyse de la HAS

Certaines analyses de sensibilité déterministes n'ont pas de sens lorsqu'elles sont réalisées séparément. Elles n'ont pas été reprises dans ce rapport.

- Faire varier indépendamment le coût des antibiotiques à l'hôpital et en ambulatoire. Si le prix du produit facial varie, il variera dans les deux secteurs.
- Faire varier indépendamment les probabilités de transition. Par exemple, si on teste une variation de la probabilité d'infection, les probabilités de guérison et de stabilité doivent varier pour avoir la somme égale à 1.
- Faire varier indépendamment les probabilités spécifiques de mortalité, puisqu'une hypothèse d'homogénéité a été posée.

Compte tenu de l'incertitude générée par plusieurs données entrées dans le modèle, d'autres analyses auraient pu être réalisées (scénarios extrêmes, analyse de seuil).

Les analyses de sensibilité réalisées ne sont ni interprétées ni discutées par l'industriel alors que certains résultats sont surprenants (p.ex. variation dans le même sens des analyses de sensibilité avec les bornes extrêmes testées pour les coûts hospitaliers tels que les amputations ou les soins infirmiers).

► Analyses de sensibilité probabiliste

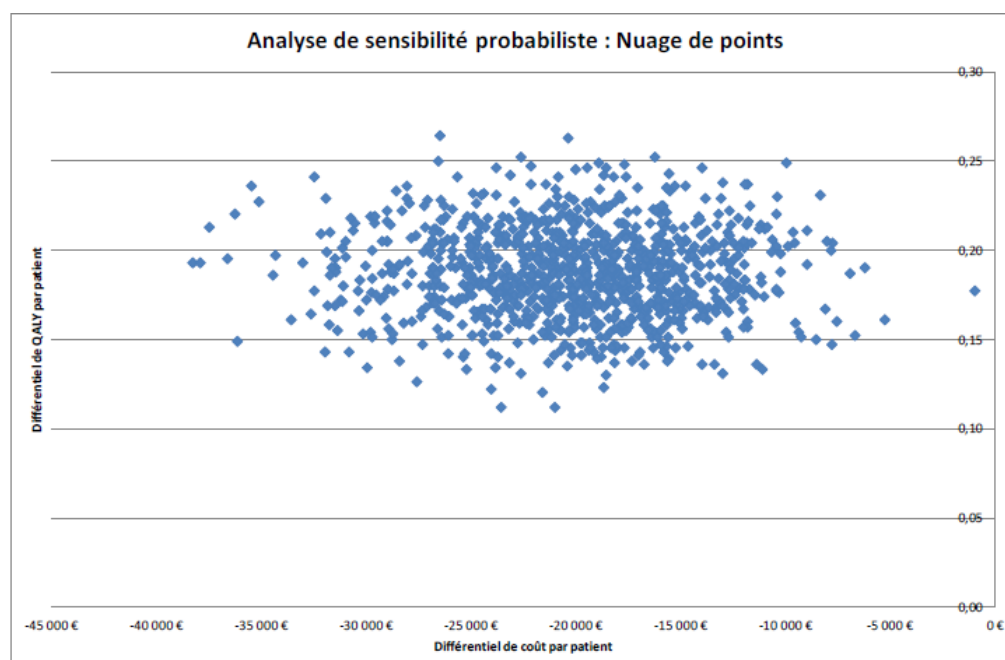
L'analyse de sensibilité probabiliste a été présentée en adoptant deux méthodes.

Méthode 1 : Echantillonnage de Gibbs

Une analyse de sensibilité probabiliste a été réalisée à partir de 1000 simulations MCMC (Markov Chain Monte Carlo) de 1000 patients, soit 1 000 000 de trajectoires individuelles testées dans chaque stratégie comparée. Pour atteindre cet objectif, l'échantillonnage de Gibbs, qui est un cas particulier de l'algorithme de Metropolis-Hastings, a été utilisé. L'algorithme de Metropolis-Hastings est une méthode de Monte Carlo par chaîne de Markov (MCMC) permettant d'obtenir une séquence d'échantillons aléatoires à partir d'une distribution de probabilité pour laquelle l'échantillonnage direct est difficile. Il est similaire à l'algorithme d'échantillonnage par rejet, mais ici la fonction de distribution auxiliaire change avec le temps. L'algorithme Metropolis-Hastings permet d'échantillonner n'importe quelle fonction de distribution. Cette analyse inclut implicitement tous les paramètres d'entrée du modèle de microsimulation.

Selon l'industriel, cette approche est plus adaptée aux modèles individuels à transition d'état, en ne faisant pas d'hypothèses *a priori* sur la distribution des paramètres.

Il conclut que « le nuage de point résultant est bien dispersé, ce qui montre que toute l'information est capturée, l'incertitude est donc bien considérée. La relation graphique entre les différentiels de QALY et les différentiels de coût montre qu'il n'y a pas de lien entre le différentiel de QALY et le différentiel de coût. Pour cette ASP non paramétrique, la probabilité pour UrgoStart de maximiser le BMN est de 1 quelle que soit la DAP ».



Méthode 2 : simulation de Monte Carlo d'ordre 2

Les différentes variables intégrées dans l'analyse de sensibilité probabiliste sont :

- Les utilités : loi bêta
- Les coûts : loi gamma
- Les paramètres de la fonction Gompertz : loi bêta
- Les probabilités de transition : loi bêta.

Pour cette ASP paramétrique, la probabilité pour Urgostart de maximiser le BMN est de 1 jusqu'à une DAP de 15 000 € par QALY.

Figure 4 : plan Δ coût- Δ résultat

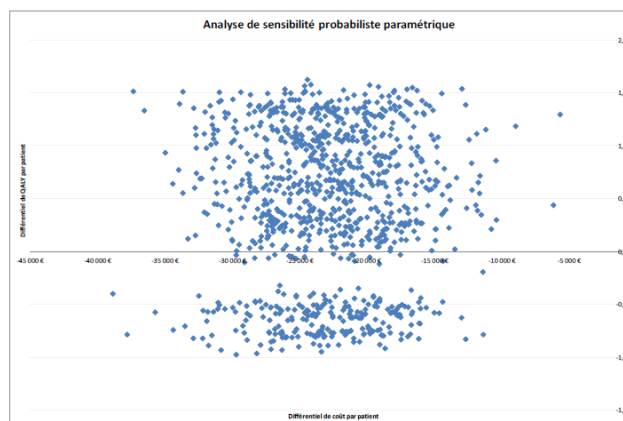
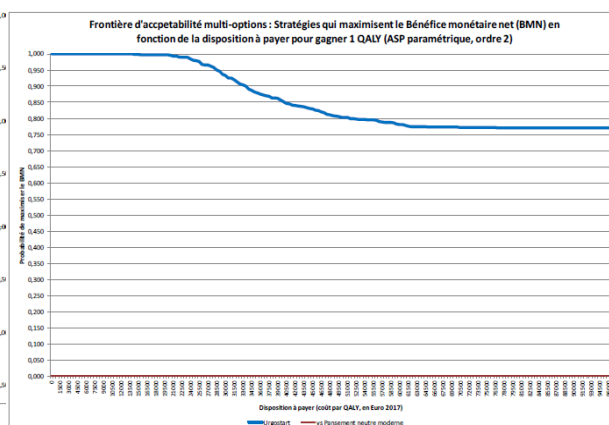


Figure 5 : courbes de maximisation du bénéfice net



Analyse HAS

Les courbes de maximisation du bénéfice net présentées ci-dessus ne pas cohérentes, dans la mesure où la somme des probabilités devrait être égale à 1.

6.9. Discussion et conclusion

6.9.1. Discussion par l'industriel des résultats

L'industriel conclut que la stratégie UrgoStart est toujours plus efficace et moins coûteuse que le comparateur.

6.9.2. Analyse et conclusion de la HAS

Compte-tenu des limites majeures établies sur la modélisation présentée (intégration des hospitalisations entraînant une mésestimation des coûts hospitaliers, valorisation non conforme des coûts hospitaliers, validation insuffisante des sorties du modèle), le SEESP n'est pas en mesure de valider l'évaluation de l'efficience déposée par l'industriel.

7. Annexe 5 – Analyse critique détaillée du modèle d'impact budgétaire

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

7.1. Objectif de l'analyse proposée

L'objectif de l'analyse d'impact budgétaire est d'estimer l'incidence financière sur le budget de l'assurance maladie obligatoire de la diffusion et du remboursement de la gamme de pansements UrgoStart (pansements TLC-NOSF) dans la prise en charge de l'ulcère du pied diabétique neuro-ischémique (UPD-NI).

Analyse HAS

L'objectif est conforme avec la conduite d'une analyse d'impact budgétaire.

7.2. Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire

► Perspective et horizon temporel

L'analyse d'impact budgétaire est réalisée selon la perspective de l'Assurance maladie obligatoire (AMO).

L'horizon temporel considéré est de 4 ans, de 2018 à 2021, avec comme année de référence l'année 2017.

Analyse HAS

La perspective et l'horizon temporel sont conformes aux recommandations.

► Population d'analyse et population cible

► Population d'analyse

La population d'analyse intègre l'ensemble des patients atteints d'un UPD d'origine neuro-ischémique.

► Population cible

L'estimation de la population cible repose sur une estimation de la population diabétique diagnostiquée en France de 3 millions (InVS, BEH 2008).

Les données de prévalence retenues pour l'UPD sont issues de la HAS de Richard et al. (1,5% à 4,5%) et de l'étude ENTRED (1,5% à 6%). Ces taux, appliqués à la population des

patients diabétiques, permettent d'estimer une amplitude comprise entre 45 000 et 180 000 patients atteints d'un UPD, dont la valeur centrale est 112 500.

Sur la base de la littérature relative à la proportion d'UPD d'origine neuro-ischémique, le taux de 70% a été retenu.

La population cible est estimée à 78 750 patients à l'année 0.

Selon l'industriel, cette estimation est cohérente avec les résultats issus du Rapport Charges et Produits 2014 de la CNAMTS qui a estimé que 75 952 patients étaient atteints d'ulcères du pied diabétique en 2012 (données SNiRAM).

Tableau 11. Evolution de la population cible sur l'horizon temporel (données industriels).

Population	Année 0	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4
Patients UDP-NI	78 750	80 061	81 372	82 683	83 994

Pour estimer la croissance de la population cible sur la période, l'industriel a retenu les données prévisionnelles de l'INSEE entre 2017 et 2021 chez les 64 ans et plus (13 598 213 à 14 730 137), soit une croissance de 1 131 924 personnes sur 5 ans. Il estime le taux moyen annuel estimé à +1,66%).

Le taux de croissance annuel estimé est appliqué sur la population cible de l'année 0 pour estimer l'accroissement annuel du nombre de patients (1 311). Cet accroissement absolu est ensuite appliqué tous les ans.

Analyse HAS

La définition de la population d'analyse correspond aux patients présentant un UDP-NI, ce choix est conforme à la revendication de l'industriel. Cependant, elle ne prend pas en compte la restriction retenue par la CNEDIMTS à la phase de bourgeonnement.

Le calcul de la population cible n'est pas compréhensible à partir des données et des explications fournies par l'industriel.

Pour estimer la prévalence de l'UDP dans la population des patients diabétiques, l'industriel se réfère à plusieurs sources pour estimer une fourchette comprise entre 1,5% et 6%. Ces chiffres ne sont pas de même nature et ne peuvent être considérés sur un même niveau. Les sources citées indiquent : (1) entre 1,5% et 4,5% pour les plaies non cicatrisées ; (2) et entre 1,5% et 6% pour toutes les plaies (cicatrisées ou non), selon qu'elles sont déclarées par des médecins ou les patients.

Les sources mentionnées pour corroborer l'hypothèse des 70% d'UPD d'origine neuro-ischémique restent insuffisante pour la valider. Pour corroborer l'hypothèse des 70% d'UPD d'origine NI, il est fait référence à « un taux supérieurs à 50% » qui serait évoqué dans les publications récentes, sans plus de précision

Plusieurs erreurs sont notées conduisant à une sous-estimation importante de la population cible.

- Le calcul de la population cible en 2017 repose sur une estimation du nombre de patients diabétiques de 2008, non actualisée (3,7 millions en 2018).
- Le taux de croissance sur cette population cible est estimé à partir de la population générale des plus de 64 ans et non à partir de la population des patients diabétiques.
- Une erreur dans le calcul du taux de croissance qui est de 2,02% et non de 1,66% (le taux de croissance global couvre 4 périodes entre 2017 et 2021).
- Application d'un accroissement absolu estimé sur l'année 0, alors qu'il aurait fallu appliquer un taux relatif.
- La référence du taux de 4% de patients diabétiques souffrant d'un UPD n'a pas été explicitée et n'est pas cohérente avec les données présentées dans le contexte.

La variabilité des estimations de la prévalence des UPD et la non disponibilité de données permettant d'estimer de façon robuste la proportion d'UPD-NI laissent supposer que l'estimation de la population cible est fragile. Les analyses de sensibilité sur ce paramètre devront être prises en compte dans l'interprétation des résultats.

Le choix d'utiliser le sex ratio de l'étude Explorer n'a pas été justifié au regard de données de vie réelle françaises. Ce taux est pris en compte dans la simulation de la mortalité générale, mais ne l'a pas été dans la simulation des amputations, alors que le fait d'être un homme est un facteur pronostic très important.

► Scenarios comparés

Scénario 1 : Situation sans l'intervention étudiée UrgoStart. Les pansements neutres modernes sont les seuls traitements utilisés.

Scénario 2 : Situation avec l'intervention étudiée UrgoStart. Les pansements neutres modernes et l'intervention étudiée UrgoStart (NOSF) sont utilisés.

Analyse HAS

Les scénarios sont clairement définis et le choix de la situation de référence est adapté.

Le choix d'associer les pansements neutres modernes aux pansements UrgoTul sans NOSF dans le cadre de l'AIB aurait dû être davantage justifié. La simplification de ne considérer qu'une seule alternative regroupant l'ensemble des pansements modernes neutres (sans composantes TLC-NOSF) disponibles sur le marché pourrait avoir une incidence sur l'estimation de l'impact budgétaire selon les différences de prix existant entre ces produits. Ce point aurait dû être discuté par l'industriel pour justifier que son choix n'est pas favorable au produit.

7.3. Méthode et hypothèses

► Description générale

La méthode comprend 2 étapes : (1) l'estimation des coûts moyens individuels pour chacune des années considérées de l'année 1 à l'année 4 ; (2) l'estimation budgétaire sur la population cible prévalente en intégrant les parts de marché.

Etape 1 : Estimation des coûts de prise en charge pour un patient pour chaque année considérée, à partir du modèle d'efficience

L'évaluation des coûts totaux moyens individuels pour chacune des années considérées (année 1 à 4), estimés à partir du même modèle que pour l'étude d'efficience. Plusieurs corrections ont été apportées :

- Mise à jour de la valorisation dans une perspective assurance maladie.
- Afin de prendre en compte, dans la population traitée, la coexistence de patients ayant une ancienneté différente de traitement, tout patient simulé qui décède est remplacé au cycle suivant par un nouveau patient dans l'état « ulcère ouvert non infecté ».

L'industriel a réalisé 4 simulations de 1000 patients, sur des durées respectives de 4 ans, 3 ans, 2 ans, 1 an. Le coût pour chaque année considérée est estimé par soustraction (cf. ci-dessous pour exemple).

Coût total moyen année n = Coût total moyen simulé sur n ans – Coût total moyen simulé sur (n-1) ans.

Etape 2 : Evaluation des coûts totaux sur la population pour chaque année considérée

Les coûts pour chaque année sont simplement estimés en multipliant les coûts par patients ci-dessus par la population cible pondérée des parts de marché.

Analyse HAS

La modélisation repose sur les mêmes sources de données et les mêmes méthodes que celles utilisées dans les analyses de l'efficience. Les réserves énoncées dans le cadre de ces analyses de l'efficience, s'appliquent à l'analyse d'impact budgétaire.

Trois limites méthodologiques supplémentaires sont identifiées.

Premièrement, s'agissant d'une cohorte ouverte, les 1000 simulations permettent de simuler un nombre plus important de trajectoires-patient puisque chaque patient de la cohorte est remplacé par un nouveau patient. L'effectif à considérer pour estimer le coût moyen annuel d'une trajectoire-patient devrait être le nombre de trajectoires-patients simulées (1000 patients initiaux+ nouveaux patients entrés) et non le nombre de simulations.

Deuxièmement, dans ce modèle, l'estimation du coût annuel moyen simulé dépend de la fiabilité de la distribution des durées de traitement simulées sur un an. Or, la distribution des durées simulées de prise en charge n'a pas été présentée par l'industriel et leur crédibilité n'a pas été discutée.

Troisièmement, un manque de cohérence est identifié entre la population de l'étape 1 (estimation des coûts individuels moyens) et la population de l'étape 2 (estimation de l'impact budgétaire).

Les coûts estimés pour l'année 1 correspondent à des patients présentant un UPD ouvert en début de période, suivis sur une année, et à des nouveaux patients avec UPD ouvert « entrés » au cours de l'année 1. La population simulée est donc cohérente avec la population d'intérêt de l'impact budgétaire, à savoir des patients traités pour UPD ouvert.

Les coûts estimés pour l'année 2, en revanche, correspondent à des patients ayant eu un UPD ouvert l'année précédente (dont 39% sont cicatrises en début de période 2 mais peuvent récidiver, et 49% sont non cicatrises infectés ou non infectés) et à des nouveaux patients avec UPD ouvert « entrés » au cours de l'année 2.

De fait, les coûts moyens estimés pour l'année 2 intègrent une proportion de patients qui ne présentent pas d'UPD ouvert et qui ne sont donc pas traités au cours de l'année. Ce raisonnement s'applique également à l'estimation des coûts moyens des années 3 et 4.

A partir des simulations fournies par l'industriel (gTraj_Indiv (2)), le SEESP a estimé que les coûts moyens associés à UrgoStart pour l'année 2 sont calculés en intégrant 28,8% de patients qui restent toute l'année dans l'état ulcère cicatrisé (coûts nuls) contre 19,2% associés à UrgoTul.

► Parts de marché et population rejointe

Dans ce scénario, les pansements modernes neutres (sans NOSF) ont 100% des parts de marché.

Tableau 4. Parts de marché dans le scénario sans pansement TLC-NOSF

Parts de marché	Année 0	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4
Pansements neutres	100%	100%	100%	100%	100%

Dans ce scénario, les pansements modernes neutres (sans NOSF) voient leurs parts de marché diminuer progressivement pour atteindre 53% en année 4.

Tableau 5. Parts de marché dans le scénario avec pansement TLC-NOSF

Parts de marché	Année 0	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4
Pansements TLC-NOSF	0%	18%	24%	37%	47%
Pansements neutres	100%	82%	76%	63%	53%

La population rejointe est estimée à partir de la population cible et des parts de marché.

Tableau 12. Population rejointe- scénario avec les pansements TLC-NOSF

	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Cumul
Population cible	80 061	81 372	82 683	83 994	328 110
Pansements TLC-NOSF					
Pansements neutres					

Analyse HAS

Dans le scénario avec les pansements TLC-NOSF, les parts de marché prévisionnelles et leur évolution sur 5 ans ne sont pas justifiées.

7.4. Mesure et valorisation des coûts

Les ressources consommées identifiées correspondent à celles présentées dans le cadre des analyses de l'efficience.

Pour rappel, les coûts intégrés dans l'AIB correspondent aux coûts :

- d'acquisition des traitements,
- d'administration,
- de suivi,
- des complications (infection, amputation).

La mesure des ressources consommées et les sources utilisées sont similaires à celles mises en œuvre dans les analyses coût-résultat. Ces éléments ne seront pas de nouveau décrits ici.

Dans l'AIB, à la différence des analyses coût-résultats, la perspective adoptée est celle de l'assurance maladie.

► Coûts totaux et désagrégés par poste

Tableau 13. Coûts mensuels par états de santé

	Pansements neutres	Pansements TLC-NOSF
Ambulatoires		
Ulcère ouvert non infecté	534 €	727 €
Ulcère cicatrisé	0 €	0 €
Ulcère ouvert infecté	1 105 €	1 339 €
Amputation	200 €	211€

Décès	0 €	0 €
Hospitaliers		
Ulcère ouvert non infecté	3 691€	3 736€
Ulcère cicatrisé	0 €	0 €
Ulcère ouvert infecté	5 727€	5 793€
Amputation	20 886€	21 213€
Décès	0 €	0 €

Tableau 14. Coûts annuels par patients par poste de coût pour les pansements neutres

Neutres	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4
Ambulatoire				
Décharge du pied	1 292 € [1233;1351]	1 160 € [1096;1224]	1 133€ [1076;1190]	1 299 € [1249;1349]
Consultations spécialistes	190 € [181;199]	172 € [162;182]	170 € [161;178]	194 € [186;201]
Soin infirmier à domicile	3 158 € [3024;3293]	2 814 € [2672;2957]	2 711 € [2586;2835]	3 144 € [3030;3258]
Tests biologiques	163 € [143;184]	243 € [222;263]	275 € [258;293]	294 € [279;310]
Pansements	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████
Antibiotiques	546 € [477;614]	810 € [741;879]	920 € [862;977]	982 € [930;1034]
Consultations généralistes	191 € [181;200]	176 € [166;187]	175 € [166;184]	199 € [191;207]
<i>Total ambulatoire</i>	<i>5 861 € [5546;6176]</i>	<i>5 666 € [5335;5997]</i>	<i>5 665 € [5378;5952]</i>	<i>6 438 € [6178;6698]</i>
Hospitaliers				
Séjours hospitaliers	35 571 € [33485;37657]	33 973 € [31611;36335]	34 850 € [32757;36943]	38 623 € [36832;40414]
Soins infirmiers	1 032 € [959;1105]	1 019 € [933;1106]	1 092 € [1015;1170]	1 170 € [1107;1234]
Pansements	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████
Antibiotiques	546 € [477;614]	810 € [741;879]	920 € [862;977]	982 € [930;1034]
Chirurgie (amputation)	293 € [46;539]	912 € [558;1265]	1 803 € [1475;2132]	1 245 € [1013;1478]
Prothèses	39 € [6;71]	121 € [74;168]	239 € [195;282]	165 € [134;196]
Décharge du pied	1 292 € [1233;1351]	1 160 € [1096;1224]	1 133 € [1076;1190]	1 299 € [1249;1349]
<i>Total hospitalier</i>	<i>38 852 € [36282;41423]</i>	<i>38 074 € [35085;41062]</i>	<i>40 122 € [37459;42784]</i>	<i>43 575 € [41350;45801]</i>
Total	44 713 €	43 740 €	45 787 €	50 013 €

Tableau 15. Coûts annuels par patients par poste de coût pour les pansements TLC-NOSF

Neutres	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4
Ambulatoire				
Décharge du pied	1 139 € [1079;1198]	922 € [859;984]	1 075 € [1021;1130]	1 027 € [976;1078]
Consult. de spécialistes	167 € [158;176]	137 € [128;147]	161 € [152;169]	154 € [146;162]

Visites infirmières à domicile	2 778 € [2643;2912]	2 241 € [2100;2383]	2 582 € [2458;2706]	2 471 € [2360;2582]
Tests biologiques	137 € [117;156]	209 € [188;229]	247 € [231;263]	276 € [260;293]
Pansements	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████
Antibiotiques	456 € [392;521]	697 € [628;765]	824 € [770;879]	922 € [868;977]
Consult. de médecins généralistes	168 € [158;177]	141 € [131;151]	165 € [156;174]	160 € [151;168]
<i>Total ambulatoire</i>	<i>6 794 € [6401;7188]</i>	<i>5 951 € [5534;6368]</i>	<i>6 906 € [6550;7262]</i>	<i>6 795 € [6465;7125]</i>
Hospitaliers				
Séjours hospitaliers	31 388 € [29296;33481]	27 116 € [24879;29352]	32 590 € [30665;34515]	31 607 € [29691;33523]
Visites infirmières	916 € [843;990]	810 € [731;889]	1 010 € [942;1078]	977 € [906;1049]
Pansements	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████
Antibiotiques	456 € [392;521]	697 € [628;765]	824 € [770;879]	922 € [868;977]
Chirurgie (amputation)	361 € [102;619]	660 € [372;948]	1 477 € [1230;1723]	1 388 € [1072;1704]
Prothèses	48 € [14;82]	87 € [49;126]	196 € [163;228]	184 € [142;226]
Décharge du pied	1 139 € [1079;1198]	922 € [859;984]	1 075 € [1021;1130]	1 027 € [976;1078]
<i>Total hospitalier</i>	<i>34 799 € [32178;37420]</i>	<i>30 726 € [27911;33541]</i>	<i>37 713 € [35295;40132]</i>	<i>36 630 € [34141;39119]</i>
Total	41 593 €	36 677 €	44 619 €	43 425 €

Analyse HAS

La critique portant sur le manque de clarté de la méthode appliquée et les limites méthodologiques émises dans le cadre du dossier d'efficience s'appliquent à l'AIB.

En particulier, deux limites majeures ont été identifiées concernant :

- Une modélisation non adaptée de la prise en charge, en particulier les ressources hospitalières qui génère une incertitude majeure ;
- L'approche retenue pour estimer les coûts hospitaliers n'est pas recommandée et la nécessité du recours à celle-ci n'est pas suffisamment justifiée.

7.5. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

7.5.1. Coûts des scénarios

Tableau 16. Résultats des coûts pour la population UDP-NI

	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Cumul
Pansements neutres					
Coûts ambulatoires					
Ulcère ouvert	4 412 € [4285;4540]	3 502 € [3363;3641]	3 185 € [3059;3311]	3 808 € [3693;3924]	14 907 € [14399;15415]
Ulcère cicatrisé	0 €	0€	0€	0€	0€
Ulcère infecté	1 440 € [1260;1621]	2 137 € [1956;2319]	2 427 € [2276;2578]	2 593 € [2455;2730]	8 597 € [7946;9249]
Amputation	9 € [1;16]	27 € [16;37]	53 € [43;63]	37 € [30;43]	125 € [91;159]
Total ambulatoire	5 861 € [5546;6176]	5 666 € [5335;5997]	5 665 € [5378;5952]	6 438 € [6178;6698]	23 630 € [22437;24823]
Coûts hospitaliers					
Ulcère ouvert	30 492 € [29612;31371]	24 198 € [23237;25160]	22 010 € [21140;22880]	26 317 € [25518;27116]	103 017 € [99506;106527]
Ulcère cicatrisé	0€	0€	0€	0€	0€
Ulcère infecté	7 463 € [6528;8398]	11 077 € [10134;12019]	12 577 € [11793;13361]	13 436 € [12724;14149]	44 553 € [41179;47927]
Amputation	898 € [142;1654]	2 799 € [1714;3883]	5 535 € [4527;6543]	3 822 € [3109;4535]	13 054 € [9492;16615]

<i>Total hospitaliers</i>	38 852 € [36282;41423]	38 074 € [35085;41062]	40 122 € [37459;42784]	43 575 € [41350;45801]	160 623 € [150176;171070]
Total	44 713 €	43 740 €	45 787 €	50 013 €	184 253 €
Pansements TLC-NOSF					
Coûts ambulatoires					
Ulcère ouvert	5 323 € [5143;5504]	3 702 € [3513;3891]	4 223 € [4048;4397]	3 802 € [3655;3948]	17 050 € [16360;17740]
Ulcère cicatrisé	0 €	0€	0€	0€	0€
Ulcère infecté	1 460 € [1255;1665]	2 229 € [2009;2448]	2 637 € [2463;2811]	2 951 € [2777;3124]	9 276 € [8504;10048]
Amputation	11 € [3;19]	20 € [12;29]	46 € [38;53]	43 € [33;53]	121 € [86;155]
<i>Total ambulatoire</i>	6 794 € [6401;7188]	5 951 € [5534;6368]	6 906 € [6550;7262]	6 795 € [6465;7125]	26 447 € [24950;27944]
Coûts hospitaliers					
Ulcère ouvert	27 360 € [26433;28287]	19 029 € [18058;19999]	21 704 € [20806;22601]	19 540 € [18787;20293]	87 633 € [84085;91181]
Ulcère cicatrisé	0€	0€	0€	0€	0€
Ulcère infecté	6 314 € [5426;7203]	9 640 € [8692;10588]	11 407 € [10654;12159]	12 762 € [12011;13514]	40 123 € [36783;43463]
Amputation	1 124 € [318;1931]	2 058 € [1161;2954]	4 603 € [3834;5372]	4 328 € [3343;5312]	12 113 € [8657;15569]
<i>Total hospitaliers</i>	34 799 € [32178;37420]	30 726 € [27911;33541]	37 713 € [35295;40132]	36 630 € [34141;39119]	139 868 € [129524;150212]
Total	41 593 €	36 677 €	44 619 €	43 425 €	166 315 €

7.5.2. Impact budgétaire

Selon les estimations de parts de marché de l'industriel, pour 105 207 patients atteints d'un UDP-NI traités par les pansements TLC-NOSF sur 4 ans, au prix revendiqué, l'impact budgétaire par rapport aux pansements neutres est estimé négatif. L'introduction des pansements TLC-NOSF représenteraient une économie de 484 450 223 €.

Tableau 17. Résultats en termes d'impact budgétaire par scénario

	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Cumul à 4 ans
Total scénario sans TLC-NOSF	3 594,46 M€	3 587,80 M €	3 830,80 M€	4 266,38 M€	15 279,44 M€
Total scénario avec TLC-NOSF	3 549,32 M€	3 448,83 M€	3 794,66 M€	4 002,26 M€	14 795,07 M€
<i>Pansements neutres</i>	<i>2 947,46 M€</i>	<i>2 726,78 M€</i>	<i>2 413,40 M€</i>	<i>2 261,18 M €</i>	<i>10 348,82 M€</i>
<i>TLC-NOSF</i>	<i>601,86 M€</i>	<i>722,05 M€</i>	<i>1 381,26 M€</i>	<i>1 741,08 M€</i>	<i>4 446,25M€</i>
Impact Budgétaire en €	- 45,15 M€	- 139, 04 M€	- 36,14 M€	- 264,13 M€	- 484,45 M€

Selon les estimations de l'industriel, l'impact budgétaire sur 4 ans par rapport aux pansements neutres est estimé négatif. L'introduction des pansements TLC-NOSF représenteraient une économie par patient de 17 938 €.

Tableau 18. Impact budgétaire par patient cumulé à 4 ans

	Pansements neutres	Pansements TLC-NOSF	Différentiel
Ambulatoire			
Ulcère ouvert	14 907 € [14399;15415]	17 050 € [16360;17740]	2 143 €
Ulcère cicatrisé	0 €	0€	0€
Ulcère infecté	8 597 € [7946;9249]	9 276 € [8504;10048]	679 €
Amputation	125 € [91;159]	121 € [86;155]	-5 €
Total ambulatoire	23 630 € [22437;24823]	26 447 € [24950;27944]	2 817 €
Hospitaliers			
Ulcère ouvert	103 017 € [99506;106527]	87 633 € [84085;91181]	-15 384 €
Ulcère cicatrisé	0€	0€	0€
Ulcère infecté	44 553 € [41179;47927]	40 123 € [36783;43463]	-4 430 €
Amputation	13 054 € [9492;16615]	12 113 € [8657;15569]	-941 €
Total hospitaliers	160 623 € [150176;171070]	139 868 € [129524;150212]	-20 755 €
Total	184 253 €	166 315 €	-17 938 €

Analyse HAS

Le SEESP n'est pas en mesure de valider l'impact budgétaire estimé par l'industriel en raison des réserves méthodologiques émises sur l'estimation des coûts hospitaliers. Les coûts évités portent notamment sur le secteur hospitalier. Or, des limites méthodologiques majeures ont été identifiées sur l'évaluation de ces coûts (modélisation et valorisation). Le sens des conclusions (impact budgétaire négatif) n'est pas démontré.

7.6. Analyses de sensibilité du modèle d'impact budgétaire

Les analyses de sensibilité réalisées dans l'AIB sont des analyses déterministes, prennent en considération les paramètres de coûts, les probabilités transitions et les caractéristiques de la population (% femme, âge).

Les résultats sont présentés sur l'impact budgétaire par patient égal à -17 938 € en analyse de référence.

Pour tous les paramètres, des variations arbitraires de +/-30% ont été appliquées, à l'exception du prix des pansements neutres et TLC-NOSF avec une variation testée de 50%/-120%.

Aucune des analyses ne modifie les conclusions, l'IB par patient reste négatif avec une variation allant de -49% avec la borne haute du coût de l'amputation et +44% avec les bornes basses du coût des antibiotiques à l'hôpital ou en ambulatoire par rapport à la valeur estimée dans l'analyse de référence.

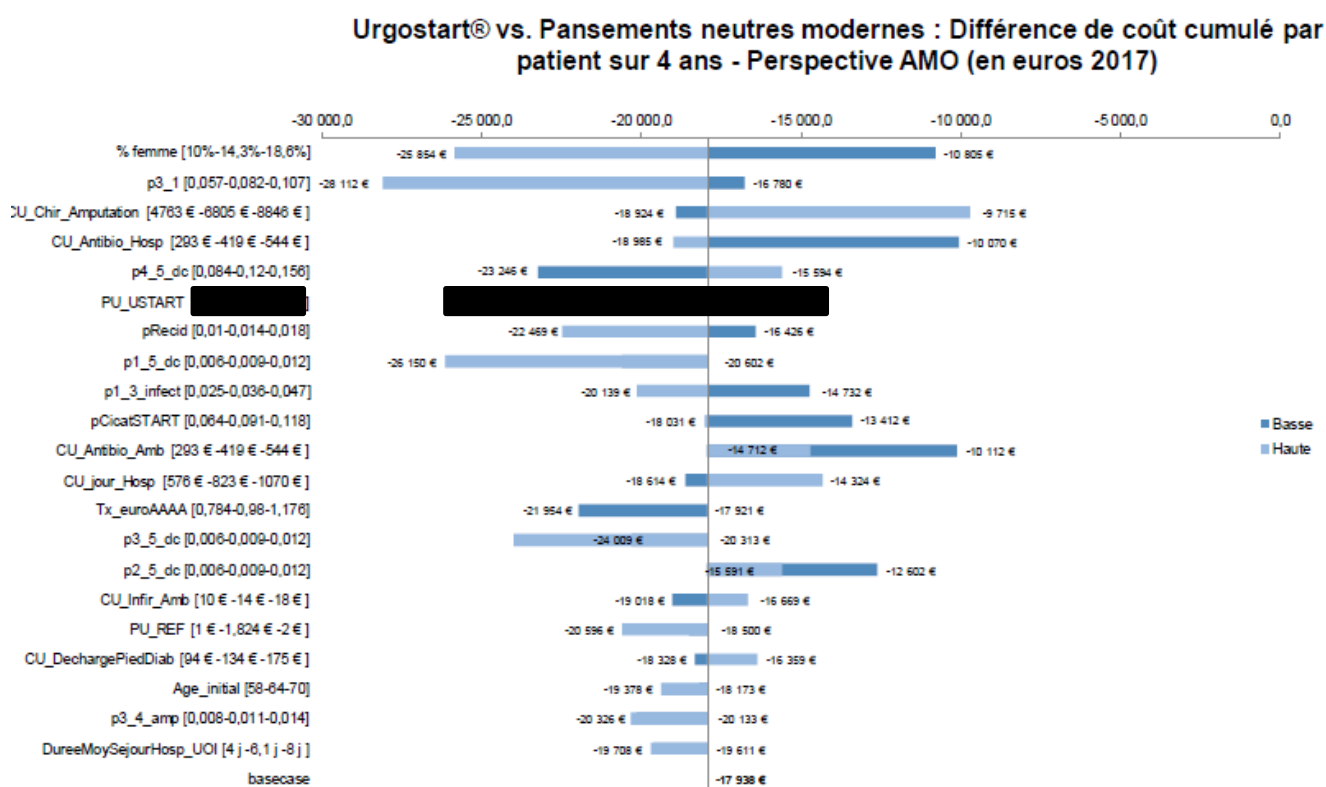
Tableau 19. Paramètres testés en analyses de sensibilité

Paramètre Valeur de référence : -17 938 € par patient	Impact budgétaire cumulé à 5 ans		Pourcentage de variation par rapport à l'analyse de référence	
	Borne inférieure	Borne supérieure	Borne inférieure	Borne supérieure
% femme [10%-14,3%-18,6%]	- 10 805 €	- 25 854 €	+40%	-44%
Proba UOI-UO [0,057-0,082-0,107]	- 16 780 €	- 28 112 €	+6,45 %	-57%
Coût amp [4763 € -6805 € -8846 €]	- 18 924 €	- 9 715 €	+5%	-49%
Coût Antibio Hosp [293 € -419 € -544 €]	- 10 070 €	- 18 985 €	+44%	-6%
Proba amput-DC [0,084-0,12-0,156]	- 23 246 €	- 15 594 €	-30%	+13%
Prix USTART []				
Proba récidence (UC-UO) [0,01-0,014-0,018]	- 16 426 €	- 22 469 €	+8%	-25%
Proba UO-DC [0,006-0,009-0,012]	- 20 602 €	- 26 150 €	-15%	-46%
Proba UO-UOI [0,025-0,036-0,047]	-14 732 €	- 20 139 €	+18%	-12%
Proba de CicatSTART [0,064-0,091-0,118]	- 13 412 €	- 18 031 €	+25%	-1%
Coût Antibio_Amb [293 € -419 € -544 €]	- 10 112 €	- 14 712 €	+44%	+18%
Coût jour_Hosp [576 € -823 € -1070 €]	- 18 614 €	- 14 324 €	-4%	+20%
Tx_euro [0,784-0,98-1,176]	-21 954 €	- 17 921 €	-22%	0%
Proba UOI-DC [0,006-0,009-0,012]	-20 313 €	- 24 009 €	-13%	-33%
Proba UC-DC [0,006-0,009-0,012]	- 12 602 €	- 15 591 €	+30%	+11%
Coût Infir Amb [10 € -14 € -18 €]	- 19 018 €	- 16 669 €	-6%	+7%
Prix REF [1 € -1,824 € -2 €]	- 18 500 €	- 20 596 €	+3%	-15%

Coût Décharge [94 € -134 € -175 €]	- 18 328 €	- 16 359 €	-2%	+9%
Age initial [58-64-70]	- 18 173 €	- 19 378 €	-1%	-8%
Proba UOI-Amp [0,008-0,011-0,014]	- 20 133 €	- 20 326 €	-12%	-13%
Durée Moy. Séjour UOI [4 j -6,1 j -8 j]	- 19 611 €	- 19 708 €	-9%	10%

UO : Ulcère ouvert, UOI : ulcère ouvert infecté, Amp. : Amputation ; DC : décès ; tx-euro : taux de conversion euros 2008/09 en euros 2017.

Figure 5. Diagramme de Tornado – UDP-NI



Plusieurs analyses de sensibilité en scénario ont été testées faisant varier :

- Les parts de marché de +/-10% par rapport à celles simulées par l'industriel : plus les parts de marché augmentent plus l'économie estimée est importante.
- La taille de la population cible +/-30% : l'augmentation de la population cible augmente les économies attendues.
- Un allongement de la durée de cicatrisation complète sous tous les pansements de +30%, l'augmentation de la durée de cicatrisation réduit l'économie attendue.

Analyse HAS

Les analyses et les résultats n'ont pas été suffisamment discutés par l'industriel. Par ailleurs, aucune démarche de validation de l'impact budgétaire, notamment

sur la cohérence de la modélisation du temps passé dans les états de santé, n'a été mise en œuvre.

Les paramètres testés générant le plus d'incertitude sur l'impact budgétaire sont les coûts en particuliers hospitaliers, dont la méthode d'estimation soulève des limites majeures.

Le sens des conclusions, en faveur d'une réduction des coûts globaux de prise en charge, ne peut être confirmé. D'autres éléments, moins importants, sont relevés.

Le choix des variations testées de +/-30% n'est pas justifié. Il aurait été intéressant que l'industriel discute si cette variation est plus large que les IC à 95% pour les différents paramètres testés.

Pour 2 paramètres (coût des antibiotiques en ambulatoire et probabilité de transitions de l'ulcère infecté au décès), les bornes hautes et basses vont dans le même sens. Il aurait été intéressant que l'industriel explique ces conclusions.

L'industriel ne précise pas si la variation de prix testée pour le comparateur est suffisante pour couvrir la variabilité des prix des pansements disponibles sur le marché.

Il est noté que le scénario testant l'allongement de la durée de cicatrisation n'a pas été fait à partir de l'analyse de référence post-échange technique

8. Annexe 6 – Echange avec l'industriel

La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel. L'industriel a adressé des réponses écrites à la HAS.

REMARQUES GENERALES CONCERNANT LES RAPPORTS FOURNIS

Les rapports techniques sont incomplets et ne permettent pas toujours de comprendre les approches mises en œuvre. Il est attendu une mise à jour des rapports afin que toutes les informations nécessaires à la compréhension des modèles soient disponibles.

Analyse d'efficience dans le traitement de l'UPD-NI

1. ESSAIS CLINIQUES

- Avez-vous des essais en cours sur cette gamme de pansements dans cette indication ou dans toute autre indication ?
- Concernant l'essai EXPLORER, pouvez-vous préciser :
 - Quel est le taux de patients à avoir reçu un pansement secondaire dans chaque bras ? Quel est le délai moyen et médian de ce switch ?
 - La durée de recueil dans l'essai est-elle de 20 semaines ou est-ce qu'une phase de suivi a été réalisée (mention d'un suivi du patient sur 12 semaines p.33) ? Si ces données existent, il est attendu qu'elles soient utilisées pour valider les sorties du modèle.
 - Fournir la courbe Kaplan-Meier sur les cicatrisations avec le nombre de patients à risque.

2. SYNTHÈSE DES MODIFICATIONS ATTENDUES SUR ANALYSE DE RÉFÉRENCE

Les demandes de modification de l'analyse de référence (AR) sont résumées dans le Tableau 20 ci-dessous. Le ou les numéro(s) de la ou des question(s) posée(s) correspondante(s) sont reportés dans la colonne de droite.

1) **Tableau 20. Résumé des demandes de modifications de l'AR**

AR actuelle	AR recommandée	Question
Critère de résultat : année de vie gagnée sans ulcère	ACU à privilégier, ou ACE en années de vie gagnées si l'industriel ne revendique pas un impact important sur la qualité de vie. L'année de vie sans ulcère est un critère à développer en analyse complémentaire.	Q2
Horizon temporel vie entière Durée de simulation jusqu'à 104 ans	Horizon temporel à durée déterminée Durée de simulation à 10 ans ou selon une durée différente si argumentation solide.	Q4
Choix <i>a priori</i> du modèle paramétrique	Processus de sélection fondé sur le DSU 14 du NICE (Latimer 2011).	Q9
Estimation de la mortalité n'intégrant pas tous les sur-risques spécifique à la population	Prise en compte de tous les sur-risques de mortalité pertinents.	Q12
Coûts	Mise à jour complète de l'analyse des coûts	Q17

3. **SYNTHESE DES ANALYSES DE SENSIBILITE ATTENDUES**

Les demandes d'analyses de sensibilité supplémentaires sont reportées dans le Tableau 21 ci-dessous. Le ou les numéro(s) de la ou des question(s) posée(s) correspondante(s) sont reportés dans la colonne de droite.

La prise en compte des scénarios peut être à adapter en fonction des réponses apportées aux questions.

2) **Tableau 21. Résumé des analyses de sensibilité supplémentaires demandées**

Analyses souhaitées par rapport à la nouvelle AR demandée	Question
Critère d'années de vie sans cicatrisation en analyse complémentaire	Q2
Autres modèles paramétriques pour l'extrapolation de la cicatrisation	Q9
Application de la probabilité de cicatrisation complète issue de l'essai sans utilisation d'un modèle paramétrique	Q9
Différentes sources envisageables pour documenter l'utilité associée aux états de santé	Q14
Tester toutes les probabilités de transition en analyse déterministe	Q22
L'analyse de sensibilité probabiliste doit intégrer les paramètres de la fonction de Gompertz et toutes les probabilités de transition.	Q23

4. **CHOIX STRUCTURANTS DE L'EVALUATION****Population d'analyse**

1. Pouvez-vous apporter des précisions complémentaires concernant la population d'analyse à traiter en France?

Explication : La définition de la population d'analyse ne précise pas s'il s'agit bien de plaie d'origines neuro-ischémiques, ni les caractéristiques de cette population en France.

Analyse économique

2. Il est attendu une analyse de référence sur un autre critère de résultat (analyse coût-utilité ou analyse coût-efficacité sur l'année de vie si la qualité de vie n'est pas un critère important du bénéfice attendu du produit).

Explication : Selon le guide méthodologique HAS, l'absence d'une analyse coût-utilité en analyse de référence n'est possible que si vous indiquez explicitement ex ante ne pas attendre d'impact important sur la qualité de vie (l'absence ex post de démonstration dans l'essai n'est pas un argument recevable pour fixer les choix structurants de l'analyse de référence). Le rapport juxtapose deux discours contradictoires. (1) La description de la pathologie mentionne une prise en charge lourde et des restrictions d'activité spécifiques aux plaies du diabétique, ainsi que des complications (amputation, hospitalisations). Cela induirait un impact de l'ulcère sur la qualité de vie des patients, confirmé par les données retenues par Whitehead. (2) L'absence d'un impact mesurable dans l'essai sur la qualité de vie serait expliquée par un état général déjà fortement dégradé, ce qui limiterait l'impact ressenti sur la qualité de vie. La position de l'industriel sur la revendication d'un impact important sur la qualité de vie doit être clarifiée.

Si l'industriel fait le choix de maintenir son analyse coût-utilité en analyse complémentaire, aucun impact important sur la qualité de vie ne peut être revendiqué dans le cadre des négociations.

Dans ce cas (non recours à une ACU justifié), l'absence d'une analyse d'efficacité en année de vie gagnée en analyse de référence doit également être justifiée sur la base des deux cas prévus par le guide HAS de 2011, à savoir : (1) les données nécessaires à la mesure de la durée de vie sont indisponibles ; (2) les interventions étudiées sont équivalentes en termes de durée de vie. La mesure de la durée étant possible (cf. analyse complémentaire en QALY), il est attendu que l'analyse de référence repose sur l'année de vie gagnée et que le critère d'année de vie sans cicatrisation soit présenté en analyse complémentaire.

Comparateurs

3. Indépendamment de l'existence de données cliniques à niveau de preuve satisfaisant, existe-t-il d'autres pansements proposant des modes d'actions différents de la matrice TLC-NOSF ou d'autres options thérapeutiques ?

Horizon temporel

4. Il est attendu que l'analyse de référence soit réalisée sur un horizon temporel à durée déterminée en retenant une durée de simulation à justifier.

Explication : le choix d'un horizon temporel vie entière n'est pas cohérent avec le choix d'un modèle simplifié qui ne modélise aucun événement après amputation (à l'exclusion du décès).

5. CHOIX DE MODELISATION

Population simulée

5. Une analyse de la représentativité de la population simulée est attendue, en s'appuyant sur la recherche de données en vie réelle chez des patients français souffrant d'un UPD.
6. Pouvez-vous estimer la proportion, en conditions réelles d'utilisation, correspondant aux critères d'inclusions de l'essai (patient non dialysé et plutôt observant, ischémie modérée, plaie de grade IC ou 2C dont la surface est comprise entre 1 cm² et 30 cm², avec une ancienneté inférieure à 24 mois) ? Discuter de l'impact attendu de ces restrictions à l'inclusion sur l'évaluation de l'efficacité relative du produit.

Choix et structure du modèle

7. Pouvez-vous expliciter et justifier les modifications faites sur le modèle 2012 (exclusion des événements après amputation). Discuter le caractère conservateur de l'absence de modélisation des événements post-amputation.

Explication : ces choix méthodologiques ne sont pas cohérents avec les critères de résultats documentés, à savoir les années de vie sans ulcère (exclusion des ulcères post-amputation) et le nombre d'amputation (exclusion des récurrences d'amputation).

Probabilités de transition

8. Pouvez-vous vérifier le calcul permettant d'estimer un taux mensuel de cicatrisation à partir du taux de cicatrisation à 20 semaines ?

Explication : la formule rapportée dans le rapport ne correspond pas à la formule usuelle pour estimer un taux équivalent et nous ne retrouvons pas vos résultats.

*Taux mensuel en pourcentage = $((1 + \text{taux 5 mois en pourcentage}/100)^{(1/5)} - 1) * 100$*

9. Pouvez-vous détailler la façon dont le processus cicatriciel au cours du temps est modélisé ?
- Choix de la loi de Gompertz : Justifier cliniquement le caractère monotone du risque de cicatrisation (versus une évolution en U ou en cicatrisation accélérée). D'autres modèles paramétriques pouvaient-ils présenter des caractéristiques compatibles avec le processus attendu (existence d'un taux de cicatrisation nulle pour certains patients et risque monotone de cicatrisation). **Il est recommandé que le processus de sélection d'un modèle paramétrique suive une approche rigoureuse fondée sur les recommandations du DSU 14 publié par le NICE (Latimer, 2011).** Les modèles alternatifs sont testés en analyse de sensibilité.
 - Expliquer comment les paramètres permettent de tenir compte de « l'hétérogénéité de la durée de cicatrisation induite par la surface initiale de l'ulcère à traiter et de la vitesse de cicatrisation de l'ulcère » (p.37).

10. **Pouvez-vous détailler la façon dont l'ensemble des probabilités de transition ont été estimées ?** Toutes les probabilités de transition intégrées dans le modèle devront faire l'objet d'une discussion au regard des données disponibles dans la littérature, en particulier sur les infections et les amputations.

Explication : Le modèle comprend 5 états de santé, toutes les transitions entre états devraient être explicitées dans le rapport technique de l'efficience en indiquant clairement les sources utilisées. Il est attendu une présentation de la matrice de transition reprenant l'ensemble des probabilités appliquées dans le modèle dans le rapport technique (ou des fonctions si les probabilités sont variables). Enfin, le rapport technique doit expliciter les hypothèses sous-jacentes aux différentes estimations de probabilités de transition retenues.

11. Pouvez-vous transmettre l'article de Flack 2008 dont est issue la probabilité de récurrence et en faire une analyse critique quant à sa pertinence pour un modèle français de 2018 ?
12. Des précisions concernant les probabilités de transitions vers l'état décès en fonction de chaque état de santé et la façon dont ces probabilités ont été estimées sont attendues. Comment la mortalité en population générale est-elle majorée par un sur-risque associé aux états de santé décrits par les 4 états du modèle ? Il est attendu que ce sur-risque tienne compte (1) de la surmortalité liée au diabète, (2) de la surmortalité liée au pied diabétique et (3) de la surmortalité spécifique à chacun des événements décrits par les états du modèle.

Explication : La présentation des probabilités de décès par état de santé dans le rapport technique n'est pas détaillée et les ajustements ne sont pas précisés. L'état de santé initial des patients (diabétiques atteints d'ulcère neuro ischémique) est-il pris en compte ?

Gestion de la dimension temporelle

13. Pouvez-vous expliciter et justifier les hypothèses d'extrapolation, notamment :
- Justification d'un taux d'application d'un taux de récurrence constant dans le temps.
 - Hypothèses sur les infections et les amputations (hypothèse de stabilité dans le temps ?).
 - Hypothèses sur le taux de décès ?

6.

7. IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES UTILITES

14. Si le choix d'une analyse de référence en ACU est finalement retenu, une description complète des sources utilisées (Redekop et al.⁷) et des alternatives qui auraient pu être proposées est attendue.
15. Pouvez-vous transmettre l'article de Redekop et al. dont sont issus les scores par état. Il est attendu une analyse de la qualité méthodologique de cette étude et une discussion sur le caractère adapté de son utilisation dans votre évaluation.
16. Pouvez-vous confirmer que vous avez utilisé la fonction de mapping spécifique à la France et recommandée par le groupe EuroQoL (van Hout, 2012) pour estimer les scores dans l'essai ?

8.

9. IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COUTS

17. La méthodologie retenue pour estimer les coûts, fondée sur l'étude de Whitehead 2011, souffre de nombreuses limites. Il est attendu une mise à jour de l'ensemble des coûts.
- Pour chaque état du modèle, il est attendu une description de la prise en charge à modéliser, en fonction de la sévérité lorsque pertinent (p.ex. % patients hospitalisés, durée des hospitalisations, type de prise en charge : hospitalisation complète, consultation externe, prise en charge ambulatoire).
 - L'approche retenue pour l'estimation des coûts est à clarifier. La position retenue par l'industriel doit être justifiée.
 - i. Approche par les coûts de production : les coûts de production hospitaliers sont valorisés par l'ENCC et les coûts ambulatoires sont approximés par les tarifs, avec prise en compte des dépassements et des frais de transport. Le forfait hospitalier n'est pas pertinent si les coûts de production sont valorisés par l'ENCC.
 - ii. Approche par les différents types de financements : il est nécessaire d'intégrer les dépenses à la charge des patients (dépassements, transport, forfait hospitalier⁸) avec une valorisation des GHM par les tarifs T2A.
 - iii. Approche par les financements AMO : il n'est pas nécessaire d'intégrer les dépenses à la charge des patients. La valorisation se fait par les tarifs (GHM=T2A).

⁷ Redekop WK, Stolk EA, Kok E, Lovas K, Kalo Z, Busschbach JJ. Diabetic foot ulcers and amputations: estimates of health utility for use in cost-effectiveness analyses of new treatments. *Diabetes Metab* 2004;30:549–56.

⁸ Le forfait hospitalier est passé à 20€ depuis le 1^{er} janvier 2018.

- L'approche retenue pour estimer les coûts d'hospitalisation n'est pas conforme au guide méthodologique.
 - i. Privilégier une approche de valorisation des séjours hospitaliers fondée sur une analyse des GHM.
Explication : L'approche utilisée par Whitehead n'est pas cohérente méthodologiquement (additionner des coûts de consommables et de soins au coût journalier). Par ailleurs, la mise à jour des données de 2008 fondée uniquement sur la prise en compte de l'inflation n'est pas recevable en cas de modification des grilles tarifaires.
 - ii. Pour rendre compte de l'hétérogénéité des coûts dans le temps sans modifier la structure du modèle (cf. intégrer des sous-états hospitalisation), privilégier une approche intégrant les coûts de la phase aiguë au 1^e cycle de l'état (en particulier le coût de l'hospitalisation) puis les coûts de la phase chronique pour les cycles ultérieurs.
 - iii. Sauf argumentation permettant de montrer qu'il n'y a pas d'hétérogénéité des coûts de prise en charge, l'estimation des coûts moyens devraient être pondérés par des données observationnelles décrivant les proportions de prise en charge des infections (hospitalisation, consultation externe, ambulatoire) et la sévérité des amputations (orteils, pieds, jambe, cuisse).
 - iv. Justifier l'absence de coûts de rééducation après amputation.
 - Une présentation des volumes et coûts unitaires sous forme de tableau est attendue.
-

10. VALIDATION

18. Quels tests de vérification (ou validation interne) ont été réalisés en plus du test de l'équivalence d'efficacité (seul cité dans le rapport).
 19. Un travail de validation des sorties du modèle pour le bras comparateur est attendu à partir des données disponibles dans la littérature sur le processus de cicatrisation (durée de cicatrisation, taux de patients ne cicatrisant pas), le taux d'amputation, le nombre d'ulcère infectés, le taux d'hospitalisation etc.
 20. Un travail de validation des sorties du modèle dans les deux bras est attendu sur la survie.
 21. Un travail de validation croisée sur la base des modèles médico-économiques disponibles pour discuter le choix des paramètres et les résultats du modèle.
-

11. ANALYSES DE SENSIBILITE

22. Analyse de sensibilité déterministe
 - Tester séparément la sensibilité aux coûts unitaires dans le secteur hospitalier et le secteur ambulatoire n'a pas de sens, lorsque le prix s'applique uniformément aux deux secteurs (remarque non pertinente, si une approche différente de l'étude des coûts est appliquée comme demandé en analyse de référence).
 - **Il est attendu que toutes les probabilités de transition soient testées en analyse de sensibilité déterministe et pas uniquement les probabilités de transition associée à la cicatrisation ou à la récurrence de l'ulcère.**
-

- Pouvez-vous tester un scénario sans utiliser la loi de Gompertz, mais en appliquant la probabilité observée pour extrapoler les résultats ?

23. Analyse de sensibilité probabiliste

- Il est attendu un tableau présentant tous les paramètres testés dans l'analyse probabiliste ainsi que les lois retenues pour chacun d'eux.
- **Il est attendu que les paramètres de la fonction de Gompertz soient inclus dans l'analyse probabiliste**
- **Il est attendu que toutes les probabilités de transition soient introduites dans l'analyse probabiliste.**

24. Merci de présenter l'ensemble des analyses en scénario en utilisant un format tel que proposé au Tableau 22 ci-dessous (le pré remplissage est proposé à titre d'exemple, le contenu du tableau est à adapter selon les analyses de scénarios réalisés).

3) Tableau 22. Analyses de sensibilité en scénario

	Scénario (choix structurants, choix de modélisation, hypothèses, sources)			Résultats (AR = XXX€/QALY)	
	Nom	Analyse de référence	Analyse en scénario	RDCR (€/QALY) ou conclusion	Δ(%) vs. AR si pertinent
Choix structurant	Horizon temporel	XX ans		XXX €	+/- XX,X%
				XXX €	+/- XX,X%
	Actualisation	4%	0%	XXX €	+/- XX,X%
			2,5%	XXX €	+/- XX,X%
			6%	XXX €	+/- XX,X%
Modélisation	Population simulée	64 ans % homme	modification de la proportion d'homme	XXX €	+/- XX,X%
	Transition vers état cicatrisation	EXPLORER + Gompertz	Application du taux observé sur les premières semaines	XXX €	+/- XX,X%
			Utilisation d'une autre loi (XXX)	XXX €	+/- XX,X%
	Récidive			XXX €	+/- XX,X%
	Mortalité			XXX €	+/- XX,X%
	Amputation			XXX €	+/- XX,X%
				XXX €	+/- XX,X%
Qualité de vie	Utilité	Source Whitehead		XXX €	+/- XX,X%
				XXX €	+/- XX,X%
				XXX €	+/- XX,X%
Coûts				XXX €	+/- XX,X%
				XXX €	+/- XX,X%
				XXX €	+/- XX,X%
				XXX €	+/- XX,X%

25. Si la nouvelle analyse de référence conduit à l'estimation d'un RDCR de UrgoStart versus UrgoTul, pouvez-vous présenter la relation entre le prix et le RDCR sous la forme d'un graphique en précisant l'équation ($y = ax+b$).

12. PRESENTATION DES RESULTATS

26. Pouvez-vous présenter et discuter les traces de Markov ?

27. Pouvez-vous compléter les Tableau 6 et Tableau 24 ci-dessous en précisant les coûts et les résultats de santé selon l'état de santé des patients ?

4) **Tableau 23. Coûts par postes de coûts et traitements (à titre d'exemple uniquement)**

Postes de coût	Urgostart				Urgotul			
	UONI	UOI	Amputation	Total	UONI	UOI	Amputation	Total
Coût d'acquisition des traitements	XXX €	XXX €	€		€			
Coût d'administration	XXX €	XXX €	€		€			
Coût de suivi	XXX €	XXX €	€		€			
COÛT TOTAUX	XXX €	XXX €	€		€			

5) **Tableau 24. Résultats par traitement (à titre d'exemple uniquement)**

Résultats			Urgostart			Urgotul				
	UONI	UOI	UC	Amputation	Total	UONI	UOI	UC	Amputation	Total
QALYs										
COÛT TOTAUX										

13. Analyses d'impact budgétaire

14.

15. QUESTIONS COMMUNES AUX DEUX DOSSIERS D'AIB

1. Pouvez-vous expliquer comment vous estimez le chiffre de 20% de parts de marché supposées sur 2021 pour les deux indications (cf. prévision des ventes, note économique) alors que les parts de marché sont respectivement de 47% dans l'UPD et 17% dans l'UVJ ?
2. Pouvez-vous vérifier la formule de conversion en taux équivalent qui ne correspond pas aux formules usuelles ?
Formule utilisée : $=1 - (1-E44)^{(1/6)}$
Formule usuelle : $(1+E44)^{(1/6)} - 1$
3. Une confusion est possible concernant l'estimation des populations, eu égard aux définitions retenues par la HAS de la population cible et de la population rejointe. Aussi, pouvez-vous utiliser les termes selon les définitions de la HAS ?
 - Population cible : estimation du nombre de patients susceptibles de recevoir UrgoStart ou son comparateur.
 - Population rejointe à n années : estimation à l'année n du nombre de patients traités par UrgoStart.
4. Pouvez-vous expliciter et confirmer la méthode d'estimation du taux de croissance de la population cible (au sens HAS, tel que défini ci-dessus).

Explication (fondée sur l'exemple de l'UPD) : Il est surprenant de voir que la population cible augmente chaque année du même nombre d'individu (1311). Cette augmentation constante implique que le taux de croissance de la population cible décroît dans le temps. Il est attendu que ce choix et sa pertinence clinique soient discutés.

	2017	2018	2019	2020	2020
Nombre de personnes 64 ans + traitées pour UPD-NI	78 750	80 061	81 372	82 683	83 994
Différence (taux de croissance)		1 311 (+1,66%)	1 311 (+1,64%)	1 311 (+1,61%)	1 311 (+1,58%)

16.

17. AIB d'UrgoStart dans l'ulcère du pied diabétique neuro-ischémique

18.

19. POPULATION CIBLE

5. Pour éviter toute confusion, il est nécessaire de préciser systématiquement qu'il s'agit de UPD neuro-ischémiques et non pas simplement d'UPD.

6. L'estimation de la population cible est n'est pas claire. Pouvez-vous répondre aux questions suivantes :
- Concernant l'estimation de la population générale, pourquoi avoir restreint la population d'analyse aux plus de 64 ans ?
 - Concernant l'estimation des 543 929 personnes, pouvez-vous préciser à quoi correspond exactement ce chiffre (quelle est la source utilisée et de quelle prévalence il s'agit) ?
 - Concernant l'estimation des 435 143 personnes diagnostiquées, il est attendu des précisions sur le calcul et une justification du taux de diagnostics de 80%.
 - Pouvez-vous expliquer le passage de 435 143 personnes à 112 500 personnes ?
 - Pouvez-vous justifier l'hypothèse retenue de 70% de patients avec un UPD-NI, en précisant les sources utilisées et en explicitant pourquoi ne pas avoir utilisé les données du SNIRAM ?

20. MODELISATION

7. **Le modèle Excel ne semble pas correspondre à la description faite dans le rapport technique. Pouvez-vous confirmer notre compréhension de l'approche appliquée dans Excel et, le cas échéant, apporter les modifications nécessaires pour prendre en compte la coexistence dans la population prévalente de patients ayant une ancienneté différente de traitement ?**

Le rapport technique présente l'analyse d'impact budgétaire comme une modélisation dynamique de Markov à trois états. Or, il semble que :

- l'AIB ne repose pas sur la modélisation de Markov à 3 états développée dans le modèle UVJ, mais sur de simples calculs de pondération des coûts moyens par les parts de marché. Seuls l'estimation des coûts annuels pour un patient est issue d'une modélisation puisqu'ils reposent sur le modèle d'efficience.
- l'AIB ne relève pas d'une approche dynamique, mais fait l'hypothèse d'une population prévalente annuelle à laquelle on applique les mêmes coûts moyens.
- les nouveaux patients entrants en 2019 se voient directement appliquer les coûts de la 2^e année de traitement.

Explication : si notre compréhension est confirmée, les corrections doivent être apportées afin que pour l'année 2 (2019), la population prévalente se répartisse entre les anciens patients encore vivants et traités pour la 2^e année et les nouveaux patients traités pour la 1^{re} année et que pour l'année 3 (2020), la population prévalente se répartisse entre les anciens patients encore vivants et traités pour la 3^e année, les anciens patients encore vivants et traités pour la 2^e année et les nouveaux patients traités pour la 1^{re} année, etc.

Les modifications devront être apportées dans le modèle Excel et dans le rapport technique afin que la méthode utilisée et les hypothèses retenues soient clairement explicitées.

8. La répartition des patients par année de traitement doit être explicitée et justifiée.

21. PROBABILITE DE TRANSITION

9. **Le nouvel impact budgétaire devra intégrer les éventuelles révisions proposées dans l'analyse de l'efficience (estimation de la mortalité par exemple).**

22. ANALYSE DES COUTS

10. **Le nouvel impact budgétaire devra intégrer la révision de l'estimation des coûts demandée dans l'analyse d'efficience.**

23. ANALYSES DE SENSIBILITE

11. Concernant les analyses de sensibilités, des scénarios supplémentaires sont à envisager en testant :
- une variation dans les parts de marché ;
 - une variation de la population cible (au sens HAS) ;
 - un allongement de la durée de cicatrisation de l'ulcère pour tester l'impact d'une prise en charge de patients dont l'état est plus dégradé en vie réelle.

Documents support de l'analyse critique

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

- L'analyse critique est fondée sur les documents transmis par l'industriel à la HAS ;
- Rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (dépôt janvier 2018) ;
- Rapport technique « Evaluation de l'efficience ex-ante des pansements Urgostart versus les pansements neutres modernes dans le traitement de l'ulcère du pied diabétique neuro-ischémique en France » (version janvier 2018) ;
- Version électronique du modèle économique au format Excel (version actualisée septembre 2018) ;
- Rapport technique « de l'étude d'impact budgétaire des pansements UrgoStart versus les pansements neutres modernes dans le traitement de l'ulcère du pied diabétique neuro-ischémique en France » (Version janvier 2018) ;
- Version électronique du modèle d'impact budgétaire au format Excel (version actualisée septembre 2018) ;
- Réponses aux questions techniques adressées le 7 septembre 2018.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Rapport soumis à la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs médicaux et des Technologies de Santé (CNEDiTs) ;
- Bibliographies du rapport de présentation et du rapport technique.

L'analyse critique évalue la recevabilité de l'évaluation économique au regard des guides méthodologiques en vigueur (HAS, 2011) (HAS, 216).

Bibliographie

Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation (ATIH). Echelle nationale de coûts ENCC. Echelle et coûts décomposés 2003-2004 [base de données sur Internet] 2007. Disponible à : <http://www.atih.sante.fr/?id=000370000AFF>.

AMeli. Assurance Maladie en Ligne. Table Nationale de codage de Biologie. 2017.

Apligraf Medicare product and related procedure reimbursement. www.apligraf.com/PDF?ApI HotSheet 06 3qrt.pdf.7-1-2006. [database on the Internet] 2006 [accessed on 27 July 2006].

Assurance Maladie en Ligne. Liste des Produits et Prestations Remboursables [base de données sur Internet] 2017. Version du 2 octobre 2017. Disponible à : https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/facturation-remuneration/nomenclatures-codage/liste-produits-prestations-lpp#text_11266.

Assurance Maladie en Ligne. Classification Commune des Actes Médicaux [base de données sur Internet], version du 1er octobre

Cemka-Eval. Enquête de pratique sur la prise en charge des plaies de pied diabétique par des infirmières libérales et des infirmières hospitalières en France. 2011. Document disponible « CEMKARreport.synthese CCv3_OK_source_Ressources.pptx ».

Flack S, Apelqvist J, Keith M, Trueman P, Williams D. An economic evaluation of VAC therapy compared with wound dressings in the treatment of diabetic foot ulcers. J Wound Care. févr 2008;17(2):71-8.

Fagot-Campagna A, Fosse S, Weill A, Simon D, Varroud-Vial M. Rétinopathie et neuropathie périphérique liées au diabète en France métropolitaine : dépistage, prévalence et prise en charge médicale, étude Entred 2001. BEH 2005;(12-13):48-50.

- 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
- HAS. Choix méthodologiques pour l'analyse de l'impact budgétaire à la HAS. Saint-Denis la Plaine 2016 :
HAS. Disponible sur https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-12/guide_methodologique_choix_methodologiques_pour_lanalyse_de_limpact_budgetaire_a_la_has_.pdf
- Haute Autorité de Santé. Note méthodologique et de synthèse documentaire « Comment prévenir les réhospitalisations d'un patient diabétique avec plaie du pied ? » ; novembre 2014.
- Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence. Avis Regranex du 18 avril 2006.
- INSEE. Estimations de population (résultats provisoires à fin 2016).
- Rapport au ministre chargé de la Sécurité Sociale et au Parlement sur l'évolution des charges et des produits de l'Assurance Maladie - 2018.
- Redekop et al. Diabetic foot ulcers and amputations : estimates of health utility for use cost effectiveness analyses of new treatments, diabetes Metab., 2004, 30, p. 549-556.
- Richard J, Parer-Richard C. Le pied diabétique: donnees épidémiologiques et économiques. Paris: Editions MF, 2002:23–43.
- Smith-Strøm H, Iversen MM, Igland J, Østbye T, Graue M, Skeie S, et al. Severity and duration of diabetic foot ulcer (DFU) before seeking care as predictors of healing time: A retrospective cohort study. PloS One. 2017;12(5):e0177176.
- Whitehead SJ, Forest-Bendien VL, Richard J-L, Halimi S, Van GH, Trueman P. Economic evaluation of Vacuum Assisted Closure® Therapy for the treatment of diabetic foot ulcers in France. Int Wound J. févr 2011;8(1):22-32.

~



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