



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS D'EFFICIENCE

JARDIANCE[®] (empagliflozine)
Boehringer Ingelheim

Date de validation par la CEESP : 13 septembre 2016

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

Sommaire

Liste des abréviations	5
Liste des tableaux	6
Liste des figures	7
1. Avis de la CEESP	8
1.1 Objectif et contexte de l'étude	8
1.2 Conformité de l'étude médico-économique aux recommandations méthodologiques de la HAS	8
1.2.1 Analyse de l'objectif	8
1.2.2 Analyse coût-résultat	8
1.2.3 Analyse d'impact budgétaire	9
1.3 Conclusion de la CEESP sur l'efficience	9
1.4 Données complémentaires	11
2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	12
3. Annexe 1 – Contexte de la demande	13
3.1 Objet de la demande	13
3.2 Produit et indication concernés par la demande	13
3.2.1 Indication	13
3.2.2 Population cible	13
3.2.3 Traitement du diabète de type 2 et place du produit dans la stratégie thérapeutique	14
3.3 Historique d'autorisation de mise sur le marché	14
3.4 Historique du remboursement	15
4. Annexe 2 - Tableau de synthèse de l'analyse critique	16
5. Annexe 3 - Analyse critique détaillée de l'étude médico-économique	22
5.1 Documents support de l'analyse critique	22
5.2 Objectif de l'étude médico-économique proposée	22
5.3 Choix structurants concernant l'étude médico-économique	23
5.3.1 L'analyse économique et le choix du critère de résultat	23
5.3.2 La perspective	23
5.3.3 L'horizon temporel et l'actualisation	23
5.3.4 La population d'analyse	24
5.3.5 Les stratégies comparées	25
5.4 La modélisation	26
5.4.1 La population simulée	26
5.4.2 La structure du modèle	29
5.4.3 Prise en compte de la dimension temporelle	31
5.4.4 Estimation des équations de risque	32
5.4.5 Processus de validation du modèle	35
5.5 Mesure et valorisation des états de santé	36
5.5.1 Méthode et données	36
5.5.2 Résultats de santé	37
5.6 Mesure et valorisation des coûts	38
5.6.1 Coûts pris en compte	38
5.6.2 Mesure, valorisation et calcul des coûts	38
5.6.3 Résultats de l'analyse de coût	41
5.7 Présentation des résultats et analyses de sensibilité estimés par l'industriel	41
5.7.1 Résultats	41
5.7.2 Analyse de l'incertitude	41
5.7.3 Discussion par l'industriel des résultats	44

5.8	Analyse et conclusion de la HAS	44
6.	Annexe 4 – Echange avec l'industriel	46
	Bibliographie	51

Liste des abréviations

AIT : Accident ischémique transitoire

AMM : Autorisation de mise sur le marché

AOMI : Antécédent d'artérite oblitérante des membres inférieurs

ASMR : Amélioration du service médical rendu

AVC : Accident vasculaire cérébral

CEESP : Commission évaluation économique et de santé publique

CEPS : Comité économique des produits de santé

CT : Commission de la transparence

CV : Cardiovasculaire

DES : *Discrete event simulation*

DFGe : Débit de filtration glomérulaire estimé

DT2 : Diabète de type 2

EMA : *European medicines agency*

ET : Echange technique

IDM : Infarctus du myocarde

PFHT : Prix Fabricant Hors Taxes

PPTTC : Prix public toutes taxes comprises

QALY : *Quality Adjusted Life Year*

SMR : Service médical rendu

TAU : Traitements antidiabétiques usuels

TTC : Toutes taxes comprises

Liste des tableaux

Tableau 1 : Nombre d'événements simulés avec empagliflozine pour 100 patients-années	10
Tableau 2 : Synthèse des réserves	12
Tableau 3 : Caractéristiques de la population simulée (patients de l'étude ENTRED 2007) et celles des patients issus de l'étude EMPA-REG OUTCOME CV™	28
Tableau 4 : Conclusion des analyses menées pour l'ajustement des fonctions paramétriques aux données EMPA-REG OUTCOME CV™	34
Tableau 5 : Données d'utilité introduites dans le modèle	37
Tableau 6 : Nombre d'événements pour 100 patients-années par bras	38
Tableau 7 : volumes consommés et coûts unitaires	39
Tableau 8 : Résultat de l'ACR	41
Tableau 9 : Analyse de sensibilité déterministe - paramètres d'efficacité, d'utilité et de coûts.....	43
Tableau 10 : Analyse déterministe sur le prix de Jardiance®	44

Liste des figures

Figure 1 : Stabilisation du RDCR moyen, de l'âge moyen et de la proportion de femmes en fonction du nombre de patients générés dans la cohorte	26
Figure 2 : Processus de modélisation	29
Figure 3 : Diagramme Tornado – caractéristiques de la population	42
Figure 4 : Diagramme Tornado - paramètres d'efficacité, d'utilité et de coûts	43
Figure 5 : Analyse de sensibilité probabiliste : A/ différentiels de coûts et résultats exprimés en QALY gagnés actualisés sur l'horizon temporel à 20 ans, B/ courbe d'acceptabilité des résultats de RDCR (en €/QALY gagné) selon les seuils de disposition à payer	44

1. Avis de la CEESP

1.1 Objectif et contexte de l'étude

L'évaluation économique soutient une demande de réévaluation de Jardiance® (empagliflozine), à l'initiative du laboratoire Boehringer Ingelheim, dans le traitement du diabète de type 2 non contrôlé chez les patients à haut risque cardiovasculaire, avec une amélioration du service médical rendu revendiquée de niveau III. Cette demande de réévaluation est motivée par l'obtention de nouvelles données cliniques de morbi-mortalité cardiovasculaire (étude EMPA-REG OUTCOME CV™).

Jardiance® a reçu un avis favorable de la Commission de la Transparence en décembre 2014 à son inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

Le chiffre d'affaires annuel prévisionnel de Jardiance® a été estimé à [REDACTED] après cinq années de commercialisation, toutes indications confondues, et à [REDACTED] d'euros dans la population d'intérêt particulier faisant l'objet de cette réévaluation.

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

1.2.1 Analyse de l'objectif

L'évaluation économique a pour objectif d'évaluer l'efficience de Jardiance®, en France, dans la prise en charge des patients avec un diabète de type 2 (DT2) non contrôlé :

- Relevant des indications retenues par la Commission de la Transparence (CT) dans son avis du 17 décembre 2014 soit : en bithérapie en association avec la metformine, en trithérapie en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, ou en association avec l'insuline et la metformine ; **et**
- Présentant un haut risque cardiovasculaire tel que défini dans l'étude EMPA-REG OUTCOME CV™.

L'objectif défini par l'industriel est cohérent avec la demande de réévaluation de Jardiance® dans la population d'intérêt particulier des patients DT2 à haut risque cardiovasculaire et non contrôlés.

L'efficience est évaluée dans une population correspondant à 7% de la population de l'AMM (oc-troyée en mai 2014) et à 29% de la population indiquée au remboursement dans l'avis de la CT du 17 décembre 2014.

1.2.2 Analyse coût-résultat

La méthode sur laquelle repose l'évaluation médico-économique relative au produit est acceptable, bien qu'elle soulève trois réserves importantes.

Ces réserves portent sur :

- les données disponibles pour estimer et extrapoler l'effet de Jardiance® sur la morbi-mortalité cardiovasculaire et néphrologique ;
- le paramétrage des 10 équations de risque sur une population ne correspondant pas à la population d'analyse et l'absence de validation sur une population française ;
- l'hypothèse d'un effet traitement constant au cours du temps.

Ces réserves sont détaillées dans l'annexe et présentées dans le tableau de synthèse page 11.

1.2.3 Analyse d'impact budgétaire

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

1.3 Conclusion de la CEESP sur l'efficience

Contexte de l'évaluation et portée de la conclusion

La CEESP souligne que le périmètre de l'évaluation économique est très restreint par rapport aux indications retenues au remboursement. En effet, la population d'analyse ne représente que 29% de la population retenue par la CT dans son avis de décembre 2014.

Dans la mesure où un prix unique sera appliqué, une condition de l'efficience du produit est la définition d'un prix tenant compte de la faible proportion que représente la population sur laquelle l'efficience est documentée par rapport à la population indiquée au remboursement.

Résultats de l'évaluation

D'après les données fournies par l'industriel, Jardiance® (empagliflozine), en association aux traitements antidiabétiques usuels (TAU), est associé à un RDCR de 16 905 €/QALY versus les TAU seuls.

Sous les hypothèses et les choix méthodologiques proposés par l'industriel, l'adjonction de Jardiance® aux TAU a une probabilité de 80% d'être efficiente versus les TAU seuls pour une disposition à payer de 20 013 €/QALY (+18%). L'incertitude paramétrique sur les données d'efficacité, d'utilité et de coût peut être considérée comme modérée.

Concernant le coût de traitement, la CEESP note une relation quasi-linéaire entre le prix de Jardiance® et son RDCR versus les TAU seuls (un prix réduit de 15% permet de réduire le RDCR de 11% [$\text{RDCR}=1,1072 \times \text{prix} + 0,0335$]).

La CEESP alerte sur plusieurs éléments méthodologiques qui concourent à rendre incertaine l'estimation du RDCR par l'industriel.

L'efficience de Jardiance® dépend fortement de la durée de l'effet traitement dans le temps.

Le RDCR estimé considère un effet traitement de Jardiance® versus les TAU seuls constant au cours du temps. Cette hypothèse est favorable à Jardiance®, alors que son mécanisme d'action et la durabilité de son effet sur les événements cardiovasculaires et néphrologiques ne sont pas connus à ce jour. Si la durée de l'effet traitement de Jardiance® est raccourcie à 10 ans, le RDCR estimé de Jardiance® versus les TAU seuls serait de 33 394 €/QALY à 20 ans (+98%).

Le RDCR estimé est soumis à une incertitude structurelle non quantifiable, liée à la modélisation retenue.

Les 10 équations de risque, sur lesquelles repose la modélisation des événements cardiovasculaires et néphrologiques, ont été développées selon une méthodologie adaptée. Cependant, leur transposabilité à une population française, cohérente avec les indications retenues par la CT, n'est pas garantie dans la mesure où elles sont construites sur l'ensemble des patients de l'étude EMPA-REG OUTCOME CV™. D'une part, seule la moitié des patients de l'essai correspond aux indications de remboursement de la CT et, d'autre part, l'effet traitement d'empagliflozine sur le critère composite principal n'est pas significatif sur la population européenne de l'essai ($\text{HR}=1.02$ [$0.81 - 1.28$]), même si aucune différence significative n'a été montrée entre les sous-groupes par région (p d'interaction=0,1277).

En l'absence de validation des 10 équations de risque sur une population française, le bénéfice additionnel attendu de Jardiance® sur la population acceptée au remboursement en France, en termes d'événements cardiovasculaires et néphrologiques évités, et donc l'efficience qui en dé-

coule, sont soumis à une incertitude structurelle non quantifiable à ce jour. Seule l'incertitude paramétrique a été explorée, en faisant varier –entre autres paramètres– les coefficients d'ajustement des différentes fonctions de risque. L'analyse de sensibilité probabiliste montre que 95% des RDCR sont compris entre 9 783 €/QALY et 25 708 €/QALY.

Compte tenu de ces deux sources d'incertitude, l'efficience en vie réelle de Jardiance® dépendra du degré de concordance entre le nombre d'événements cardiovasculaires et néphrologiques attendus et le nombre d'événements constatés.

A 20 ans, Jardiance® est associé à une réduction du nombre de décès pour cause CV (51% pour les patients traités par empagliflozine associé aux TAU versus 62% pour les patients traités par les TAU seuls), du nombre de patients insuffisants cardiaques (11% versus 15%, respectivement), et du nombre de patients insuffisants rénaux et souffrant de maladie rénale (7% versus 10%, respectivement).

A l'inverse, Jardiance® est associé à une augmentation des AVC non fatals (9% pour les patients traités par empagliflozine associé aux TAU versus 6% pour les TAU seuls), une augmentation des angors instables (7% versus 5%, respectivement), et une augmentation des décès non CV (49% versus 38%, respectivement).

Tableau 1 : Nombre d'événements simulés avec empagliflozine pour 100 patients-années

Evènement	1 an	Durée de l'essai ¹	5 ans
Evènements non fatals			
IDM non fatal	1,40	1,58	1,66
AVC non fatal	1,16	1,38	1,49
Angor instable	0,83	0,87	0,91
Insuffisance cardiaque	0,70	0,82	0,95
AIT	0,35	0,29	0,33
Revascularisation	2,21	2,63	2,78
Macro-albuminurie	3,43	4,42	5,42
Maladie rénale	0,29	0,40	0,50
Insuffisance rénale terminale	0,17	0,13	0,11
Evènements fatals			
Décès CV	0,66	1,02	1,42
Décès non CV	1,88	2,13	2,42
Décès toute cause	2,54	3,16	3,84

En conclusion, la CEESP considère que les prérequis qui permettraient d'établir l'efficience du produit, avec un degré de certitude acceptable, ne sont pas remplis en raison : d'une part, du faible niveau de preuve de l'effet d'empagliflozine sur les événements cardiovasculaires et néphrologiques et, d'autre part, de l'incertitude non quantifiable générée par la modélisation de 10 équations de risque non validées sur la population d'analyse.

L'incertitude sur l'effet de Jardiance®, en termes de morbi-mortalité cardiovasculaire et néphrologique, doit être prise en compte par un mécanisme de régulation du prix adapté.

Il est attendu que cette incertitude soit levée par des données en vie réelle.

¹ La durée médiane de suivi des patients était de 3,07 ans dans le groupe placebo, 3,15 ans dans le groupe empagliflozine 10 mg et 3,16 ans dans le groupe empagliflozine 25 mg.

Sous les hypothèses et les choix méthodologiques proposés par l'industriel, le RDCR de Jardiance® (empagliflozine), en association aux traitements antidiabétiques usuels, versus les traitements antidiabétiques usuels seuls est estimé à 16 905 €/QALY, avec une probabilité de 80% d'être efficace pour une disposition à payer de 20 013 €/QALY (+18%).

Dans l'interprétation de l'efficience de Jardiance®, la CEESP insiste sur l'importance de prendre en compte les points suivants :

- L'évaluation de l'efficience ne porte que sur 29% de la population acceptée au remboursement en 2014.
- La valeur du RDCR estimé est sensible à la durée de l'effet de Jardiance® dans le temps (RDCR de 33 394 €/QALY à 20 ans, +98%, si la durée de l'effet de traitement est limité à 10 ans). Or, les données disponibles sont caractérisées par un niveau de preuve particulièrement faible et le maintien dans le temps de l'efficacité n'est pas garantie.
- L'évaluation de l'efficience présentée souffre d'une incertitude structurelle, non quantifiable à ce jour, associée à l'utilisation de dix équations de risque, dont le paramétrage n'a pas été réalisé sur une population européenne correspondant aux indications définies par la CT.

En conclusion, la CEESP considère que l'efficience d'empagliflozine ne peut être établie avec un degré de certitude acceptable.

Afin de limiter l'impact de cette incertitude, la CEESP recommande :

- d'une part, que le prix de Jardiance® prenne en compte l'incertitude concernant l'effet du traitement sur les événements cardiovasculaires et néphrologiques et la durée de cet effet dans le temps ;
- d'autre part, qu'un système de suivi soit mis en place pour s'assurer que le nombre d'événements constatés en vie réelle tend vers le nombre d'événements attendus.

1.4 Données complémentaires

D'un point de vue technique, l'incertitude structurelle non quantifiable associée à ce dossier pourrait être réduite, soit par la validation des 10 équations de risque sur une population française, soit par le paramétrage de nouvelles équations de risque sur la population européenne de l'essai dont on peut penser qu'ils relèvent du champ remboursable en France, sous réserve d'un effectif suffisant.

Des recherches, visant à comprendre par quel mécanisme ce produit pourrait avoir un impact sur les événements cardiovasculaires, permettraient d'apporter un fondement plus solide aux résultats attendus.

Ces résultats attendus doivent faire l'objet d'un recueil de données en vie réelle, en particulier sur les événements cardiovasculaires et néphrologiques.

Il est recommandé que la durée de l'effet traitement de l'adjonction de Jardiance® aux traitements antidiabétiques usuels soit explorée.

2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

Les points de critique identifiés dans l'analyse détaillée sont hiérarchisés selon trois niveaux².

- 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 2 : Synthèse des réserves

Libellé de la réserve	-	+	++
Choix structurants			
Absence de sous-populations d'analyse correspondant aux indications de remboursement	-		
Modélisation			
Représentativité non garantie des caractéristiques de la population simulée	-		
Extrapolation de données cliniques non robustes (7/10 critères exploratoires, puissance insuffisante)		+	
Paramétrage des 10 équations de risque sur une population ne correspondant pas à la population d'analyse		+	
Absence de validation sur une population française		+	
Hypothèse d'un effet traitement constant au cours du temps non justifiée par l'industriel et avec un impact important sur les conclusions		+	
Mesure et valorisation de la qualité de vie			
Mesure et valorisation des coûts			
Hétérogénéité des sources	-		
Résultats et analyses de sensibilité			
Absence des analyses de sensibilité suivantes			
- Sur le choix des fonctions paramétriques pour l'extrapolation des courbes de survie	-		

² Cette classification indique l'impact des éléments de méthodologie sur la robustesse des conclusions de l'analyse économique, indépendamment des raisons pour lesquelles un élément est jugé non conforme aux recommandations en vigueur (choix méthodologique non pertinent, manque de justification, non disponibilité des données, etc.).

3. Annexe 1 – Contexte de la demande

3.1 Objet de la demande

L'évaluation économique soutient une demande de réévaluation d'empagliflozine (Jardiance®) à l'initiative du laboratoire Boehringer Ingelheim, suite à l'obtention de nouvelles données cliniques de morbi-mortalité cardiovasculaire (étude EMPA-REG OUTCOME CV™). Jardiance® a reçu un avis favorable par la Commission de la Transparence en décembre 2014 à son inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

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

- l'industriel revendique une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la sous-population des patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire ;
- le chiffre d'affaires annuel prévisionnel de Jardiance® a été estimé à [REDACTED] d'euros après cinq années de commercialisation, toutes indications confondues, et à [REDACTED] d'euros dans la population d'intérêt particulier faisant l'objet de cette réévaluation.

3.2 Produit et indication concernés par la demande

Jardiance® (empagliflozine) est un antidiabétique appartenant à la classe des inhibiteurs du co-transporteur sodium glucose de type 2 (SGLT-2).

La régulation de la glycémie par l'empagliflozine est liée à une inhibition de la réabsorption du glucose au niveau rénal, indépendamment des mécanismes sollicitant le pancréas et de la sensibilité des tissus à l'insuline, contrairement aux autres classes d'antidiabétiques.

Jardiance® est un antidiabétique oral, administré une fois par jour. La dose initiale recommandée est de 10 mg par jour, puis peut être augmentée à 25 mg par jour, dose quotidienne maximale.

3.2.1 Indication

L'indication correspondant à l'autorisation de mise sur le marché (mai 2014) est le traitement du DT2 pour améliorer le contrôle glycémique chez les adultes en monothérapie (chez les patients pour lesquels l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée) et en association à d'autres médicaments hypoglycémisants, y compris l'insuline, lorsque ces derniers, combinés à un régime alimentaire et à l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.

L'indication correspondant au remboursement en France (décembre 2014) est le traitement du DT2 non contrôlé :

- en bithérapie en association avec la metformine ;
- en trithérapie en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ;
- et en trithérapie en association avec l'insuline et la metformine.

L'indication correspondant à la demande de réévaluation de l'ASMR est le traitement du DT2 non contrôlé chez les patients à haut risque cardiovasculaire, en bithérapie en association avec la metformine, trithérapie en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, et en trithérapie en association avec l'insuline et la metformine.

3.2.2 Population cible

La population cible est définie par l'industriel comme la population de patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire et relevant des indications retenues par la CT dans son avis du 17 décembre 2014. Elle est estimée à 94 000 patients par an.

Projetée à 5 ans, la population cible est estimée à 103 000 patients et la population rejointe à [REDACTED].

3.2.3 Traitement du diabète de type 2 et place du produit dans la stratégie thérapeutique

La stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 a fait l'objet d'une recommandation de bonne pratique en janvier 2013 (HAS, 2013).

Les mesures hygiéno-diététiques constituent la prise en charge de première intention.

Le recours aux antidiabétiques intervient lorsque les mesures hygiéno-diététiques ne suffisent plus à contrôler la glycémie. La metformine est alors le traitement de première intention en monothérapie. En cas de contre-indication ou d'intolérance à celle-ci, un sulfamide hypoglycémiant est recommandé.

Si la monothérapie ne suffit pas à atteindre l'objectif glycémique, l'association metformine + sulfamide hypoglycémiant est à privilégier. En cas de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiants, celui-ci pourra être remplacé par le répaglinide, les inhibiteurs des alphaglucosidases, les inhibiteurs DPP-4, l'insuline ou les analogues GLP-1, en fonction de l'écart à l'objectif du % d'HbA1c.

Si la bithérapie ne permet pas d'atteindre l'objectif glycémique, une trithérapie peut être proposée : l'association metformine + sulfamide hypoglycémiant + inhibiteurs des alpha-glucosidases ou, metformine + sulfamide hypoglycémiant + inhibiteurs DPP-4 ; ou l'association metformine + sulfamide hypoglycémiant + insuline ou, metformine + sulfamide hypoglycémiant + analogues GLP-1, en fonction de l'écart à l'objectif du % d'HbA1c. L'insulinothérapie est recommandée si les traitements oraux ne permettent pas d'atteindre l'objectif glycémique.

Les recommandations internationales et de la HAS définissent des objectifs de contrôle glycémiques individualisés en fonction du profil des patients diabétiques, tel que les antécédents cardiovasculaires connus.

Dans son avis de décembre 2014, la commission de la transparence définit la place de Jardiance® dans la stratégie thérapeutique :

- en bithérapie avec la metformine,
- en trithérapie orale avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant,
- ou en association avec la metformine et l'insuline.

Dans la population d'intérêt étudiée dans ce dossier, l'industriel positionne Jardiance® sur ces mêmes indications.

3.3 Historique d'autorisation de mise sur le marché

En Europe, l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de Jardiance® (empagliflozine) a été accordée le 22 mai 2014 par l'Agence européenne du médicament (EMA), dans le traitement du DT2 pour améliorer le contrôle glycémique chez les adultes en monothérapie (chez les patients pour lesquels l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée) et en association à d'autres médicaments hypoglycémiants, y compris l'insuline, lorsque ces derniers, combinés à un régime alimentaire et à l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.

3.4 Historique du remboursement

Il s'agit d'une demande de réévaluation dans une population d'intérêt particulier.

Dans son avis du 17 décembre 2014, la Commission de la Transparence (CT) a reconnu que Jardiance® présente un service médical rendu (SMR) modéré en bithérapie en association avec la metformine, trithérapie en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, et en trithérapie en association avec l'insuline et la metformine. Un accord n'ayant pu être défini avec le Comité économique des produits de santé, Jardiance® n'est pas commercialisé à ce jour en France alors que ce produit est disponible dans de nombreux autres pays.

Jardiance® existe dans quatre conditionnements : Jardiance® 10mg et 25mg en boîte de 30 comprimés (présentations concernées par la demande) et Jardiance® 10mg et 25 mg en boîte de 90 comprimés (présentations non concernées par la demande).

Le laboratoire revendique un [REDACTED] pour une boîte de [REDACTED] [REDACTED] (c'est-à-dire [REDACTED]).

Selon l'industriel, la dépense annuelle moyenne par patient à ce prix est estimée à [REDACTED].

Le montant annuel remboursable à 5 ans, estimé par l'industriel sur la base d'une population rejointe définie sur l'AMM, est de [REDACTED] d'euros et [REDACTED] d'euros sur la base de la population d'intérêt particulier faisant l'objet de la demande de réévaluation.

4. Annexe 2 - Tableau de synthèse de l'analyse critique

Contexte : demande de réévaluation par l'industriel revendiquant une ASMR III dans un sous-groupe de la population admise au remboursement en 2014 avec une évaluation d'ASMR V par la CT (avis du 17 décembre 2014). Cette sous-population répond aux critères d'inclusion et d'exclusion de l'essai EMPA-REG OUTCOME CV™.

Evaluation déposée	Analyse critique	Réserves proposées
Objectif		
Évaluer l'efficience dans la sous-population pour laquelle une ASMR III est revendiquée. Cette sous-population : i. <u>répond aux restrictions de la CT (17 décembre 2014)</u> - en bithérapie associée à de la metformine ; - en trithérapie (associée à metformine + sulfamide hypoglycémiant ou insuline + metformine). ii. <u>présente un haut risque cardiovasculaire (cf. EMPA-REG OUTCOME CV).</u> Taille de la population sur laquelle l'efficience est documentée : 29% de la population admise au remboursement en 2014 (CT 17/12/2014)	Cohérent avec la demande de réévaluation dans la population d'intérêt particulier des patients à haut risque CV L'évaluation porte sur 7% de la population couverte par l'AMM et 29% de la population admise au remboursement (CT 17/12/2014)	Pas de réserve
Choix structurants		
Type d'analyse : ACU et ACE	Conforme	Pas de réserve
Perspective : « financeurs des soins de santé » (AM et patients)	Non conforme à la perspective collective, mais correctement justifiée	Pas de réserve
Horizon temporel à durée déterminée (cf. durée de simulation de 20 ans)	HT acceptable dans l'état actuel des connaissances	Pas de réserve
Actualisation 4%	Conforme	Pas de réserve

Evaluation déposée	Analyse critique	Réserves proposées
Population d'analyse : patients DT2 adultes, non contrôlés (DFG$\geq$30mL/min/1,73m² et 7%<HbA1c<10%), avec un antécédent cérébro-cardiovasculaire. Pas de sous-population d'analyse : - manque de puissance inhérent à ce type d'analyse - absence de différence statistiquement significative entre les HR obtenus en distinguant présence/absence d'un traitement à l'inclusion (3 analyses : metformine, sulfamide hypoglycémiant, insuline) ; - les modèles de risque n'intègrent pas le traitement avant randomisation comme paramètre d'ajustement Faible impact attendu car les résultats de l'essai sont interprétés comme ne relevant pas de l'action directe de l'empagliflozine sur le niveau d'HbA1c, cible visée par les autres antidiabétiques. Les résultats observés, s'ils ne sont pas liés au niveau d'HbA1c, ne peuvent pas être dépendants du traitement antidiabétique associé à l'empagliflozine. Interprétation limitée par le pourcentage non négligeable de patients qui ont vu leur schéma thérapeutique modifié en cours d'étude par l'ajout d'un ou plusieurs antidiabétiques supplémentaires.	Correspond à la population d'intérêt faisant l'objet de la demande de réévaluation d'ASMR. Inclusion de patients DFG$\geq$30 ml/mn/1,73m² non conforme à l'AMM (DFG$\geq$60 ml/mn/1,73m²). Critères définissant un haut risque CV dans l'évaluation économique non parfaitement superposables aux recommandations de la HAS. Pas de données correspondant aux trois groupes distingués par l'indication CT. Argument d'indépendance entre l'impact d'empagliflozine et les antidiabétiques affaiblit si on considère que : - le mode d'action du produit n'est pas connu - dans les 3 analyses présentées, le HR vs placebo est non significatif dans le groupe traité et significatif dans le groupe non traité (mais puissance faible des analyses en sous-population). Caractéristiques vraisemblablement différentes selon le traitement antidiabétique (ex. bithérapie metformine+insuline)	Réserve mineure sur l'absence d'analyse en sous-populations correspondant aux indications de remboursement L'analyse en sous-populations n'était pas faisable dans le cadre de l'ET Aucune garantie que les RDCR seraient comparables entre les sous-populations.
Compareurs Intervention : Empagliflozine (10mg ou 25 mg) + traitements antidiabétiques usuels (TAU) Compareurs : Traitements antidiabétiques usuels	76% des patients simulés sont éligibles à une dose de 25mg. XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	Pas de réserve

Evaluation déposée	Analyse critique	Réserves proposées
Modélisation		
Population simulée : cohorte de 5 000 patients ayant les caractéristiques des patients de l'étude ENTRED répondant aux indications CT et aux critères d'inclusion de l'essai (soit 49 patients, avec 11 variables caractéristiques). Les patients en tri/quadrithérapie orale dans ENTRED sont inclus comme représentatifs des patients répondant à l'indication de bithérapie metformine+insuline. Une loi de distribution spécifique est définie pour chacune des 11 variables sur la base des résultats de l'étude ENTRED (âge : simulé selon loi bêta entre 40 et 85 ans). Le profil de chaque patient est constitué par tirage au sort d'une valeur dans chacune des 11 lois. Transposabilité de la population simulée à la population cible : - Par rapport à la population de l'essai EMPA-REG, la pop simulée est dans un meilleur état général (mieux équilibrée HbA1c, meilleure fonction rénale et moins d'antécédents CV), malgré le fait qu'elle soit plus âgée et composée de plus d'hommes. - Impossible de les valider sur l'EGB, car données insuffisantes pour ajuster sur les critères d'inclusion de l'essai (HbA1c, IMC, DFG_e).	La représentativité des caractéristiques des patients d'ENTRED par rapport aux patients relevant de la demande de réévaluation n'est pas garantie - faible nombre de patients, - caractère déclaratif de la collecte de données sur les ECV (risque de sous-estimation), - patients en tri/quadrithérapie par rapport aux patients susceptibles de recevoir de l'insuline. Aucune donnée épidémiologique ne permet de valider la représentativité de la population simulée.	Réserve mineure sur la représentativité non garantie des caractéristiques de la population simulée
Modèle de type simulation à événement discret (DES)	Choix argumenté	Pas de réserve
Etats du modèle : 10 états décrivant l'évolution des pathologies CV et rénales, auxquels s'ajoute l'état décès	Etats du modèle conformes à l'état des connaissances sur la maladie	Pas de réserve
Etats intercurrents - Effets indésirables : non pris en compte - Arrêts de traitement : pris en compte dans les données d'efficacité (données en population traitée, c.-à-d. ayant reçu au moins une dose) mais non pris en compte dans les coûts (hypothèse défavorable au produit)	Absence des EI : les différences s'observent sur des EI non sévères (principalement infections génitales) Impact important et défavorable au produit sur le coût : le RDCR est surestimé (25% des patients ont une exposition au traitement inférieure à 104 semaines)	Pas de réserve

Evaluation déposée	Analyse critique	Réserves proposées
Gestion de la dimension temporelle : - Durée de simulation : 20 ans - Méthodes d'extrapolation : extrapolation des fonctions paramétriques ajustées aux courbes de survie de Kaplan-Meier des 10 événements modélisés fondée sur l'hypothèse d'un effet traitement constant (hypothèse de proportionnalité des hasards ratios).	- Durée de simulation acceptable considérant l'histoire de la maladie et l'incertitude générée par l'extrapolation. - Hypothèse d'effet traitement constant discutable car : - mode d'action du produit non connu - durabilité de son effet non connu	Réserve importante sur l'hypothèse d'un effet traitement constant au cours du temps
Sources de données pour estimer les fonctions de survie et paramétrer les équations de risque - Produit et comparateur : données issues de l'essai EMPA-REG OUTCOME CV sur les patients ayant reçu au moins une dose de traitement (population TS) Essai de tolérance de non infériorité versus placebo, avec analyse hiérarchisée. HR=0,86[0,74 ; 0,99] - Mortalité non CV : tables de mortalité de l'INSEE (mortalité) et données CépiDc (mortalité CV)	Paramétrage des équations de risque à partir de l'ensemble de la population de l'essai EMPA-REG OUTCOME CV et non sur les patients correspondant aux indications CT. - Seuls 50% des patients inclus correspondent aux indications retenues par la CT - Résultats sur la population européenne sur le critère principal HR=1,02 [0,81 ; 1,28] même si aucune différence significative n'a été montrée entre les sous-groupes par région (p d'interaction=0,1277).	Réserve importante sur : - l'extrapolation de données cliniques non robustes - le paramétrage des équations de risque sur une population ne correspondant pas à la population d'analyse (incertitude structurelle non quantifiable, seule l'incertitude paramétrique est explorée) Validité non garantie des fonctions de risque sur la population française
Méthode pour estimer les risques de survenue des 10 événements au cours du temps 1°) Estimation des courbes de survie pour les 10 événements par ajustement des données des trois bras de l'essai selon des fonctions paramétriques (5 distributions testées à chaque fois). 2°) Explication des courbes de survies estimées : équations de risque multivariées dépendant du temps intégrant 23 variables dont : le profil initial du patient, les antécédents CV à l'inclusion, les fonctions rénales initiales, la zone géographique, l'efficacité du traitement et les ECV survenus sur la période d'observation (modèles de régression paramétrique en temps continu sur données de survie multivariées).	- Méthodologie d'ajustement des données de l'essai conforme méthodologiquement. - Méthodologie de modélisation des risques de survenue d'événement conforme méthodologiquement.	Pas de réserve

Evaluation déposée	Analyse critique	Réserves proposées
Sources de données et méthode pour estimer les proportions sur les événements intercurrents - Aucun événement intercurrent modélisé		NA
Valorisation de l'utilité		
Source unique : Sullivan et al. (en cours de publication) Sous échantillon de 20 705 patients, issus d'un panel représentatif U.S.A. Questionnaire SF12 puis mapping EQ-5D, valorisation sur la matrice française. Estimation des désutilités associées aux comorbidités par méthode de régression. Utilité dégressive en fonction du nombre d'événements (cardiovasculaires et/ou rénaux).	Recherche documentaire non actualisée. Non prise en compte du vieillissement de la cohorte Echantillon de patients américains	Pas de réserve
Valorisation des coûts		
Identification des coûts : - coût de prise en charge du diabète avant ECV - coûts des événements (ECV non fatal, rénaux non fatal, décès) en phase aiguë (coût d'hospitalisation et coût dans l'année qui suit l'hospitalisation) - coûts des événements (ECV non fatal, rénaux non fatal) en phase chronique - coût de l'adjonction de Jardiance (1,405 €PFHT/jour)	L'hypothèse d'un impact nul de l'adjonction de Jardiance sur le coût des traitements concomitants est simpliste (p.ex. réduction de la posologie de l'insuline prévue dans le RCP).	Pas de réserve
Méthode de valorisation - Coût du diabète : Chardonnet et al. (poster) - Coûts ECV hospitalisation : répartition par GHM (PMSI public/privé) valorisé par ENCC₂₀₁₃. - Coûts ECV 1ère année : publications et base de données CNAMTS - Coûts ECV chroniques : coûts ALD (2009) - Coûts de décès : uniquement si survenu à l'hôpital (57,5%), valorisation ENCC₂₀₁₃	Sources de valorisation hétérogènes Base ancienne pour valoriser les coûts en phase stable (2009)	Réserve mineure sur l'hétérogénéité des sources
Analyses de validation		
Population simulée : contrôle de convergence des caractéristiques moyennes de la population simulée vers celles d'ENTRED Espérance de vie : analyse de cohérence avec la population générale		Pas de réserve

Analyses de sensibilité

Analyses de sensibilité déterministes

Choix structurants : horizon temporel (1an, 3ans, 5ans, vie entière) et taux d'actualisation (0%, 2,5% et 6 %)

Modélisation

Caractéristiques de la population simulée : IC fixés arbitrairement, à l'exception de l'âge ; et analyse avec différentes populations de l'étude EMPA-REG OUT-COME CV™

Essoufflement de l'effet traitement à 5 ans et 10 ans

Autres paramètres : utilités (IC95% Sullivan), coûts ($\pm 25\%$), coefficients d'ajustement des lois statistiques (c.-à-d. coefficients des équations de risque, IC95%)

Analyses de sensibilité probabilistes

Analyses sur le prix (-15%, +45%)

Nombreuses analyses de sensibilités permettant d'explorer l'incertitude.

Absence d'analyse de sensibilité sur le choix des fonctions paramétriques pour extrapoler les courbes de survie

Réserve mineure

Conclusions en termes d'efficience des dossiers déposés à l'étranger

Aucune évaluation médico-économique n'a été identifiée chez les patients ciblés par la commission de la transparence et à haut risque cardiovasculaire.

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

5.1 Documents support de l'analyse critique

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

- Rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (17 mars 2016) ;
- Rapport technique « Étude d'efficience » et ses annexes (30 mars 2016) ;
- Réponses aux questions techniques adressées le 24 juin 2016.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Rapport soumis à la Commission de la transparence ;
- Version électronique du modèle économique au format Excel (24 juin 2016) ;
- Bibliographies du rapport de présentation et du rapport technique.

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

5.2 Objectif de l'étude médico-économique proposée

L'évaluation économique a pour objectif d'évaluer l'efficience de Jardiance®, en France, dans la prise en charge des patients avec un diabète de type 2 non contrôlé :

- Relevant des indications retenues par la Commission de la Transparence dans son avis du 17 décembre 2014 soit :
 - en bithérapie en association avec la metformine (SMR modéré) ;
 - en trithérapie en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant (SMR modéré), ou en association avec l'insuline et la metformine (SMR modéré).

ET

- Présentant un haut risque cardiovasculaire tel que défini dans l'étude EMPA-REG OUT-COME CV™.

Analyse de la HAS

L'objectif défini par l'industriel est cohérent avec la demande de réévaluation de Jardiance® dans la population d'intérêt particulier des patients DT2 à haut risque cardiovasculaire et non contrôlés.

Il est noté que la définition du haut risque cardiovasculaire dans l'évaluation économique est spécifique aux conditions d'inclusion de l'essai EMPA-REG OUT-COME CV™, alors que l'ASMR III revendiqué auprès de la commission de la transparence ne n'apporte pas cette précision (cf. discussion de la population d'analyse).

L'efficience est évaluée dans une population plus restreinte que la population de l'AMM et que celle indiquée au remboursement dans l'avis de la CT du 17 décembre 2014. Le périmètre de l'évaluation est estimé à 29% de l'indication retenue par la CT et 7% de l'indication retenue par l'AMM.

Jardiance® n'est actuellement pas commercialisé en France et il ne dispose pas d'un prix sur le marché français.

5.3 Choix structurants concernant l'étude médico-économique

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

L'analyse de référence repose sur une analyse coût-utilité fondée sur la durée de vie ajustée sur la qualité (QALY).

Une analyse complémentaire de type coût-efficacité, reposant sur un critère de résultat en années de vie gagnées, a été réalisée.

Analyse de la HAS

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

5.3.2 La perspective

La perspective est qualifiée de collective par l'industriel, tout en précisant que les conséquences de la maladie pour l'entourage des patients ne sont pas considérées du fait de l'absence de données lors de la survenue de ces événements. Cette position est présentée comme conservatrice car elle aboutit à minimiser la mesure du bénéfice de Jardiance®.

Analyse de la HAS

La perspective, telle que définie par l'industriel, renvoie en fait aux financeurs des soins (assurance maladie, patients).

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

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

5.3.3 L'horizon temporel et l'actualisation

Un horizon temporel de 20 ans a été retenu par l'industriel.

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

Analyse de la HAS

Le choix d'un horizon temporel à 20 ans est acceptable dans le cadre de ce dossier.

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

5.3.4 La population d'analyse

La population d'analyse correspond aux patients français atteints d'un diabète de type 2 non contrôlé :

- Relevant des indications retenues par la Commission de la Transparence dans son avis du 17 décembre 2014 soit :
 - o en bithérapie en association avec la metformine (SMR modéré) ;
 - o en trithérapie en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant (SMR modéré), ou en association avec l'insuline et la metformine (SMR modéré).

ET

- Présentant un haut risque cardiovasculaire tel que défini dans l'étude EMPA-REG OUT-COME CV™.

Concernant la définition du « haut risque cardiovasculaire », les auteurs considèrent que le profil des patients inclus est relativement proche de celui des patients « ayant un antécédent cardiovasculaire », tel que défini dans les recommandations HAS de 2013 sur la stratégie de prise en charge du patient diabétique de type 2 :

- infarctus du myocarde (IDM) avec insuffisance cardiaque ;
- atteinte coronarienne sévère (tronc commun ou atteinte tritronculaire ou atteinte de l'interventriculaire antérieur [IVA] proximal) ;
- l'atteinte polyartérielle (au moins deux territoires artériels symptomatiques) ;
- l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) symptomatique ;
- l'accident vasculaire cérébral récent (< 6 mois).

Aucune sous-population d'analyse n'a été identifiée. Plusieurs arguments ont été développés par l'industriel pour justifier de l'absence d'analyse en sous-population dans les trois indications retenues par la CT.

- Il existe une perméabilité entre les sous-populations : le traitement initial pouvait être modifié après 12 semaines³, ce qui implique que certains patients pouvaient entrer ou sortir des indications retenues par la CT en cours d'étude.
- Les analyses en sous-groupe réalisées sur le critère principal selon le type de traitement antidiabétique avant randomisation (trois analyses : metformine, sulfamide hypoglycémiant ou insuline) n'ont pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre les HR obtenus chez les patients qui ont reçu le traitement et chez les patients qui ne l'ont pas reçu.
- Les équations de risque intégrées dans le modèle n'intègrent pas le paramètre « type d'indication » et il n'était pas possible de produire des résultats sur ces sous-populations dans le cadre de l'échange technique.
- Un impact faible est attendu dans la mesure où, selon l'industriel, les résultats obtenus par Jardiance® ne sont pas liés au niveau d'HbA1c et qu'ils ne peuvent donc pas être dépendants du type de traitement antidiabétique associé à l'empagliflozine dans l'essai.

³ Une proportion non négligeable de patients ont vu leur traitement antidiabétique modifié en cours d'étude par l'ajout d'un ou plusieurs traitements antidiabétiques supplémentaires (27,0% pour le bras placebo versus 15,5% et 14,0% pour les deux bras empagliflozine).

Analyse de la HAS

La population d'analyse est conforme avec la population faisant l'objet de la demande de réévaluation, bien que les critères définissant un patient à haut risque cardio-vasculaire dans l'étude EMPA-REG OUTCOME CV™ ne soient pas parfaitement superposables avec les recommandations de la HAS (2013).

L'absence de sous-population d'analyse en fonction du traitement d'instauration est une perte d'information, dans la mesure où rien ne garantit que les RDCR soient équivalents (caractéristiques et coûts différents dans les trois sous-groupes). Ces analyses auraient permis de préciser la place de Jardiance® dans la stratégie thérapeutique, mais n'étaient pas réalisables dans le délai de l'échange technique.

Si les trois analyses réalisées pour la metformine, les sulfamides et l'insuline, ne permettent pas de mettre en évidence de différence significative entre les HR_{Jardiance® vs placebo} estimés respectivement chez les patients traités et les patients non traités avant randomisation, on observe toutefois que le HR de Jardiance® versus placebo est statistiquement significatif chez les patients n'ayant pas reçu le traitement, mais pas chez les patients ayant reçu le traitement. Ces résultats, malgré le manque de puissance inhérent à ce type d'étude, viennent affaiblir les arguments de l'industriel sur l'indépendance entre les résultats de Jardiance® et les autres antidiabétiques, d'autant que le mode d'action de Jardiance® n'est pas connu à ce jour.

A titre indicatif, le tableau ci-dessous présente les résultats pour la metformine : absence de différence significative entre les deux sous-groupes (i.e. patients traités versus patients non traités par metformine avant la randomisation ; $p=0,1378$), avec une différence significative entre les deux bras de traitement dans le sous-groupe de patients traités par metformine avant l'inclusion (HR d'empagliflozine versus placebo de 0,92 (IC 95% [0,77 ; 1,10])).

Table 15.2.1.3.8.1: 1 Cox regr. for time to first event of CV death, non-fat. MI or non-fat. stroke by metformin at baseline, pooled empa vs placebo - treated set

Subgroup Description	Placebo	All Empa
Metformin: No		
Number of patients in analysis set	599	1228
Number of analysed patients	599	1228
Number of patients with event [N(%)]	93 (15.5)	146 (11.9)
Incidence rate [patients with events per 1000 years at risk]	59.3	43.3
Comparison vs Placebo*		
Hazard ratio		0.72
95% confidence interval		(0.56, 0.94)
p-value		0.0151
Metformin: Yes		
Number of patients in analysis set	1734	3459
Number of analysed patients	1734	3459
Number of patients with event [N(%)]	189 (10.9)	344 (9.9)
Incidence rate [patients with events per 1000 years at risk]	38.9	35.3
Comparison vs Placebo*		
Hazard ratio		0.92
95% confidence interval		(0.77, 1.10)
p-value		0.3541

* Based on a Cox regression model with terms for age ($p=0.0003$), sex ($p=0.0250$), basel. BMI cat. ($p=0.5624$), basel. HbA1c cat. ($p=0.7636$), basel. eGFR cat. ($p<0.0001$), geographical region ($p=0.0073$), treatment ($p=0.0114$), metformin at baseline ($p=0.0244$) and treatment by metformin at baseline interaction ($p=0.1378$).

5.3.5 Les stratégies comparées

Il n'existe actuellement pas de comparateurs médicamenteux ciblant spécifiquement la population d'intérêt particulier de Jardiance® pour laquelle une réévaluation est demandée.

Les stratégies comparées dans la modélisation économique sont, comme dans l'étude EMPA-REG OUTCOME CV™ :

- Intervention : **empagliflozine** en addition au traitement antidiabétique habituel du patient ;
- Comparateur : **placebo** en addition du traitement antidiabétique habituel.

Analyse de la HAS

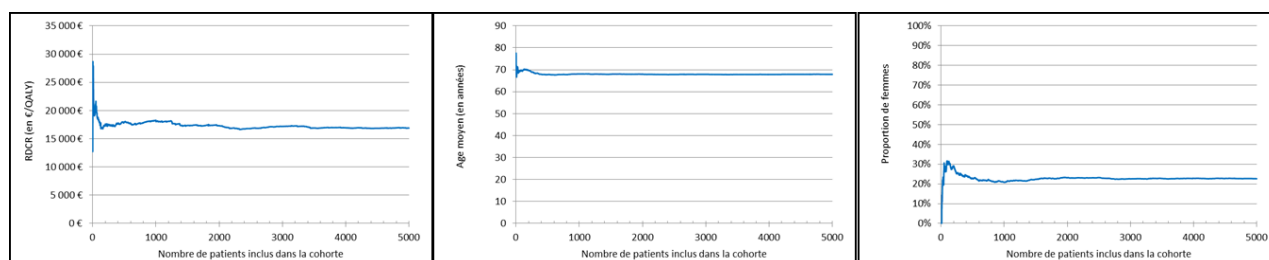
Le choix des stratégies à comparer est acceptable dans le cadre de la population d'intérêt particulier de Jardiance®.

5.4 La modélisation

5.4.1 La population simulée

Le modèle simule une cohorte de 5000 patients. Une analyse de convergence a permis de montrer que les caractéristiques moyennes de la cohorte et les RDCR associés convergent se stabilisent à partir d'environ 2000 individus (cf. Figure 1).

Figure 1 : Stabilisation du RDCR moyen, de l'âge moyen et de la proportion de femmes en fonction du nombre de patients générés dans la cohorte



Chaque patient généré est décrit par un profil de 11 variables dont les valeurs sont déterminées de manière aléatoire, sur la base de distributions statistiques théoriques. Les paramètres des lois utilisées⁴ pour générer les profils de patients sont calibrés sur les caractéristiques des patients français inclus dans l'étude ENTRED 2007 et répondant à la fois aux critères d'inclusion de l'étude EMPA-REG OUTCOME CV™ et relevant des indications de Jardiance® retenues par la CT dans son avis du 17 décembre 2014.

Au total, la population sélectionnée pour calibrer les paramètres des lois retenues comportait 49 patients.

Il a été considéré que les caractéristiques observées dans la base ENTRED, malgré la taille réduite de la population, étaient plus proches de la réalité que les patients inclus dans l'étude EMPA-REG OUTCOME CV™, même si on se limite aux patients européens de cette étude.

Le choix d'une source française est motivé par deux arguments :

- les caractéristiques des patients présentant un diabète de type 2 ou un haut risque cardiovasculaire suggèrent l'existence d'une variabilité selon les pays ;

⁴ L'âge est simulé par le biais d'une loi bêta de bornes 40 ans – 85 ans. Les autres variables catégorielles sont simulées par le biais de lois de Bernoulli.

- les résultats des analyses en sous-groupes montrent que différentes caractéristiques (âge, taux d'HbA1c, IMC, etc.) des patients inclus dans l'étude EMPA-REG OUTCOME CV™ influent significativement sur les résultats obtenus.

Les autres options possibles ont été recensées et rejetées par l'industriel :

- sur les 107 patients français inclus dans l'étude EMPA-REG OUTCOME CV™, seulement un faible effectif de patients relevait des indications retenues par la CT (chiffre non disponible).
- la base de l'échantillon général des bénéficiaires (EGB) ne collige pas plusieurs données nécessaires pour caractériser les patients relevant à la fois des critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude EMPA-REG OUTCOME CV™ et des indications reconnues par la Commission de Transparence (niveau d'HbA1c, IMC, DFGe).

Les patients de l'étude ENTRED ont été sélectionnés en fonction des critères suivants :

- Patients répondant aux critères d'inclusion de l'étude EMPA-REG OUTCOME CV™ (âge ≥ 18 ans ; IMC ≤ 45 kg/m² ; DFGe ≥ 30 ml/min/1,73m² ; $7,0\% \leq \text{HbA1c} \leq 10,0\%$).
- Patients présentant des antécédents cardiovasculaires : AVC, IDM, insuffisance coronaire, revascularisation coronaire, revascularisation carotide ou aortique ou des membres inférieurs et amputation.
- Patients traités au cours du dernier trimestre 2007 par metformine en monothérapie, ou metformine + sulfamides hypoglycémiants, ou une trithérapie/quadrithérapie orale⁵.

Le Tableau 3 présente les caractéristiques des patients issus de l'étude ENTRED et celles des patients issus de l'étude EMPA-REG OUTCOME CV™.

Par rapport aux patients de l'étude ENTRED sélectionnés :

- la population totale de l'étude EMPA-REG OUTCOME CV™ inclut des patients plus jeunes, plus souvent des femmes, avec un taux d'HbA1c plus élevé, et avec des complications plus fréquentes ;
- les patients français inclus dans l'étude EMPA-REG OUTCOME CV™ ont des caractéristiques proches des patients issus de l'étude ENTRED en termes d'âge et de répartition des sexes, mais s'en écartent nettement en ce qui concerne d'autres facteurs de risque.

Les profils de risque cardiovasculaire des patients sélectionnés dans l'étude ENTRED sont moins sévères que ceux observés dans la population totale de l'étude EMPA-REG OUTCOME CV™ ou encore chez les patients français de cette étude. Selon l'industriel, le caractère déclaratif de l'étude ENTRED peut avoir eu un rôle dans ce domaine conduisant à une sous-estimation des cas de pathologies cardiovasculaires.

⁵ L'industriel justifie le choix d'inclure les patients en trithérapie ou quadrithérapie pour caractériser les patients susceptibles d'être traités par insuline en faisant référence au raisonnement tenu par la CT pour calculer la population cible en décembre 2014.

Tableau 3 : Caractéristiques de la population simulée (patients de l'étude ENTRED 2007) et celles des patients issus de l'étude EMPA-REG OUTCOME CV™

Paramètre	Pop sélectionnée sur la base des données de l'étude ENTRED	Population totale de l'étude EMPA-REG (N=7020)	Patients EU*** de l'étude EMPA-REG (N=2885)	Patients FR*** de l'étude EMPA-REG (N=107)	Patients EU dont on peut penser qu'ils relèvent du champ remboursable en France** (N=1289)
Age moyen	68,2 ans (SD = 9,3)	63,1 ans	63,9 ans (SD=8,3)	66,7 ans (SD=9,0)	63,3 ans (SD =8,5)
Proportion de femmes	22%	29%	29%	19%	28%
Proportion d'individus avec un IMC supérieur ou égal à 30 kg.m ⁻²	55%	52%	61%	66%	56%
Proportion de patients avec un taux de HbA1c supérieur ou égal à 8,5%	20%	31%	32%	29%	28%
AVC	16%	23%	27%	13%	30%
IDM	31%	47%	51%	39%	51%
Revascularisation coronaire	14%	25%	20%	22%	17%
Coronaropathie monotronculaire*	6%	10%	12%	26%	11%
Coronaropathie multitonculaire*	27%	47%	41%	59%	36%
Artérite oblitérante des membres inférieurs (AOMI)	14%	21%	23%	35%	19%
DFGe ≤60 mL/min/1,73m ² (modéré/sévère)	24%	26%	22%	33%	16%
DFGe entre 60 et 90 mL/min/1.73m ² (léger)	39%	52%	53%	47%	55%

Analyse de la HAS

L'approche retenue, qui permet de simuler une population qui n'est pas celle de l'essai, est à souligner comme un élément positif.

Cependant, la représentativité de la population simulée à partir de l'étude ENTRED par rapport aux patients relevant de la demande de réévaluation en pratique réelle en France n'est pas garantie.

Les caractéristiques de la population sont simulées à partir d'un échantillon de 49 patients identifiés dans la base ENTRED 2007-2010. En particulier, les auteurs mentionnent une limite inhérente au caractère déclaratif de l'étude ENTRED, qui pourrait expliquer une sous-déclaration des antécédents cardiovasculaires.

En l'absence de données épidémiologiques, recouvrant strictement la définition de la population d'analyse, une validation *a minima* à partir d'une autre base de données chez des patients DT2 avec antécédent cardiovasculaire aurait permis de discuter des caractéristiques de la population simulée.

5.4.2 La structure du modèle

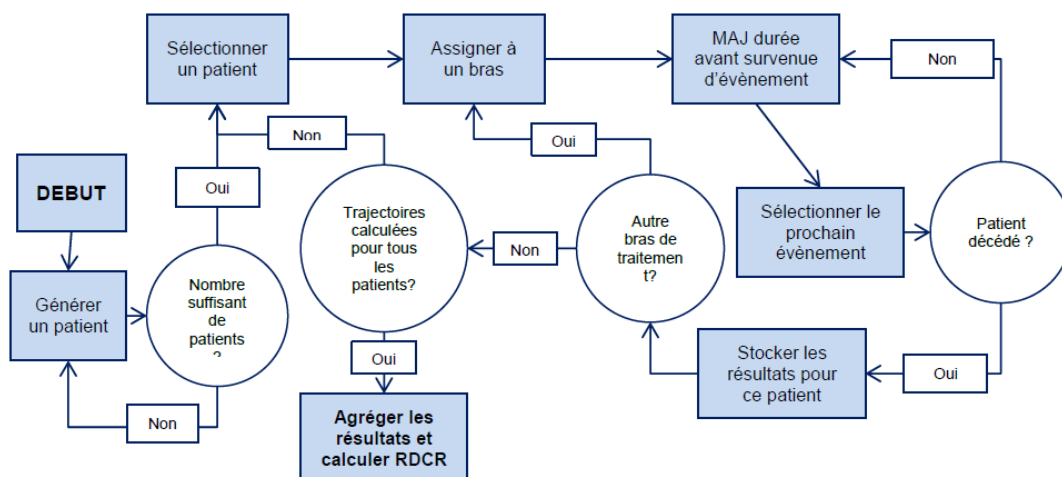
► Type de modèle

Selon l'industriel, les modèles de Markov ou de microsimulation habituellement utilisés dans le domaine du diabète ne sont pas adaptés pour rendre compte des résultats de l'étude EMPA-REG OUTCOME CV™, qui évalue la morbi-mortalité de manière directe et indépendante des paramètres biologiques des patients, puisque les modèles précités reposent sur des équations de risque qui prennent en compte équilibre glycémique, niveau tensionnel, dyslipidémies, poids, etc. Par ailleurs, l'industriel rappelle que ces équations de risque sont assez largement débattues.

Le modèle retenu est un modèle de type **simulation à événements discrets** (« Discrete Events Simulation (DES) »), qui permet :

- une gestion plus flexible de l'axe temporel que les modèles de Markov ;
- une meilleure prévision de l'évolution de l'état de santé ;
- une gestion plus précise des caractéristiques des patients.

Figure 2 : Processus de modélisation



Chaque patient de la cohorte simulée (cf. population simulée) est assigné à un bras.

Compte tenu du profil du patient et du traitement suivi, le modèle calcule aléatoirement la durée avant survenue de chacun des événements cardiovasculaires/rénaux à partir des extrapolations statistiques de l'essai EMPA-REG OUTCOME CV™. L'événement survenant le plus tôt est alors sélectionné.

- Si l'événement est un décès ou se situe au-delà de l'horizon temporel, la trajectoire, les coûts, la durée de survie et les QALYs du patient sont sauvegardés. La trajectoire du patient est ensuite réinitialisée et ce dernier est assigné au second bras.
- Si l'événement n'est pas fatal, le patient reste dans le bras actuel et les durées avant survenue des événements sont mises à jour en fonction de l'événement qui vient de se produire. De nouveau, l'événement survenant le plus tôt est sélectionné et le processus est répété jusqu'au décès du patient.

Lorsque les trajectoires du patient ont été calculées dans les deux bras, un nouveau patient est sélectionné, et ce jusqu'à ce que les trajectoires de l'ensemble des individus de la cohorte aient été simulées.

► Événements

Le modèle distingue dix événements décrivant l'évolution des pathologies cardiovasculaires/rénales du patient, auxquels s'ajoute l'événement « décès non CV ».

Le détail des événements est le suivant :

- 6 événements CV non fatals : infarctus du myocarde (IDM) non fatal, accident vasculaire cérébral (AVC) non fatal, angor instable, hospitalisation pour insuffisance cardiaque, accident ischémique transitoire (AIT), revascularisation ;
- 3 événements rénaux : développement d'une micro-albuminurie, développement d'une maladie rénale (définie par le doublement de la créatinine sérique + DFG_e < 45mL/min/1,73m²), apparition d'une insuffisance rénale terminale ;
- 1 événement CV fatal ;
- 1 événement « décès non CV ».

► Événements intercurrents du modèle

Aucun événement intercurrent n'a été inclus.

L'industriel a choisi de ne pas intégrer les effets indésirables (EI) dans le modèle, considérant que les proportions de patients présentant un EI relié au traitement étaient comparables entre les bras de traitement dans l'étude EMPA-REG OUTCOME CV (27,9% pour empagliflozine vs 23,5% pour le placebo), et que l'incidence des EI graves (fatals et non fatals) était légèrement plus faible dans les bras empagliflozine (38,2% versus 42,3%).

Les infections génitales, EI connu pour l'empagliflozine, étaient considérées comme non sévères et rapportées avec une incidence plus importante dans les bras empagliflozine en comparaison au placebo : 6,3 % pour empagliflozine 10 mg, 6,5 % pour empagliflozine 25 mg et 1,8 % pour le placebo. L'industriel rapporte que les incidences des hypoglycémies confirmées, des acidocétoses diabétiques, des déplétions volémiques et des infections urinaires étaient similaires entre les groupes, voire légèrement plus faibles en comparaison au groupe placebo pour les atteintes hépatiques et rénales.

Les arrêts de traitement ne font pas l'objet d'une modélisation en tant que telle. Les conséquences d'un arrêt de traitement en termes d'efficacité sont prises en compte dans la mesure où les données sont sur la population traitée, composée de tous les patients randomisés qui ont reçu au moins une dose de médicament à l'étude. En revanche, les conséquences en termes de coût d'un arrêt prématuré de traitement ne sont pas considérées dans le calcul de coût.

Analyse de la HAS

Le choix d'un modèle de type DES est clairement justifié par l'industriel. Les arguments avancés sont acceptables. Il est à noter que ce type de modèle, une fois programmé, est très complexe à modifier et que cela limite les possibilités de corrections *a posteriori* (p.ex. analyses en sous-population, paramétrage des équations de risque sur une autre population, analyses de sensibilité sur les courbes de survie).

Événements indésirables

Il est noté une incidence plus élevée des EI reliés au traitement dans les bras empagliflozine + traitement antidiabétique usuel en comparaison au traitement usuel + placebo (27,9% vs 23,5%). Ceci étant principalement lié à une fréquence plus élevée des « *Affections des organes de reproduction et des seins* » (3,2% vs 4,9%), des « *Affections du rein et des voies urinaires* » (0,5% vs 2,6%) et des « *Infections et infestations* » (6,5% vs 8,2%).

Parmi ces champs, l'incidence d'événements graves est inférieure dans le bras empagliflozine (3,1% vs 2,4% pour les insuffisances rénales aiguës et 9,1% vs 7,7% pour les pneumonies).

Sur la base de ces données, l'absence de modélisation des événements indésirables graves est acceptable, bien qu'il soit regrettable que ce choix ne soit pas justifié par des données sur les EIG liés au traitement.

Cependant, il est à noter que le profil de tolérance des médicaments de la classe des inhibiteurs SGLT-2 reste sujet à caution. Après une évaluation du risque d'acidocétose, pour lequel les autorités européennes ont conclu au maintien du rapport bénéfice/risque, un signal sur le risque d'amputation des membres inférieurs (orteils) a été émis pour un autre inhibiteur SGLT-2 conduisant à la mise en place d'une nouvelle évaluation.

Arrêts de traitement

L'hypothèse d'un traitement par empagliflozine poursuivi jusqu'au décès est acceptable, puisque le RCP n'indique pas de durée de traitement maximale. Il est à noter que l'absence d'impact attendu sur un critère biologique HbA1c ne permettra pas de définir des règles d'ajustement du traitement. Les conséquences des arrêts de traitement prématurés sont correctement prises en compte dans le modèle au niveau des données d'efficacité et l'approche retenue du maintien d'un coût de traitement est défavorable au produit évalué.

5.4.3 Prise en compte de la dimension temporelle*Durée de simulation*

La durée de simulation est de 20 ans.

Durée des cycles du modèle

Dans le cadre des modèles DES, les événements cardiovasculaires/rénaux peuvent survenir à tout moment et ne sont pas restreints à des intervalles fixes dans le temps.

Extrapolation des taux de survenue des événements cliniques

Les équations de risque établies sur la base des données de l'essai EMPA-REG OUTCOME CV™ (cf. ci-dessous) sont appliquées sur toute la durée de simulation.

Le protocole anticipait une durée d'essai d'environ 6 à 8 ans. En fait, la durée de l'essai proprement dit entre la première inclusion d'un patient et le dernier contact établi avec les patients inclus a été de moins de 5 ans, l'essai ayant été interrompu dès que le nombre pré-spécifié d'événements attendus a été atteint dans l'ensemble de la population (691 événements).

Cela implique l'hypothèse d'un effet traitement constant au cours du temps. Pour chacun des 10 événements modélisés, l'hypothèse de proportionnalité des hasards ratios a été confirmée sur la

durée de l'essai (Lin et al. ; O'Brien et Fleming). Selon l'industriel, aucune donnée ne permet d'anticiper un essoufflement du traitement dans le temps. Cette hypothèse a cependant été testée dans une analyse de sensibilité.

Analyse de la HAS

L'extrapolation dans le temps des données observées dans l'essai repose sur une méthodologie conforme.

Si l'hypothèse de proportionnalité des hasards ratios a été vérifiée par l'industriel sur la durée d'observation, elle reste incertaine à plus long terme.

En effet, les auteurs ont reporté que « le mode d'action de l'empagliflozine n'est pas connu aujourd'hui » et que « la durabilité de l'impact du produit sur les paramètres biologiques habituellement considérés dans la prise en charge des patients diabétiques n'est pas encore établie ».

Il est noté que la réduction modeste de l'HbA1c observée à 12 semaines ne se maintient pas au cours de l'étude.

Cette hypothèse a un impact important sur le RDCR, lequel est doublé lorsque l'industriel teste l'hypothèse d'un effet traitement nul après 10 ans.

5.4.4 Estimation des équations de risque

► Méthode générale

L'approche méthodologique ayant permis la construction des équations de risque repose sur deux étapes, à partir desquelles le modèle calcule aléatoirement la durée avant survenue de chacun des 10 événements cardiovasculaires/rénaux modélisés (cf. structure du modèle).

1°) Modélisation des courbes de survie par ajustement des données observées dans l'essai EMPA-REG OUTCOME CV™ par une loi paramétrique, afin de déterminer les taux de survenue au cours du temps de chacun des 10 événements modélisés.

2°) Explication des courbes de survie estimées, par 23 paramètres à partir de modèles de régression multivariée dépendants du temps. Les modèles de risques proportionnels dépendants du temps reflètent la distribution de risque de base recherchée (exponentielle, Weibull, ou Gompertz) pour chaque événement.

► Sources de données

Les analyses de survie associées aux 10 événements modélisés (étape 1) ainsi que le développement des modèles de régression paramétrique en temps continu (étape 2) ont été réalisés à partir des données de morbi-mortalité de l'essai EMPA-REG OUTCOME CV™.

Le risque de décès par cause non-cardiovasculaire est estimé à partir des tables de mortalité élaborées par l'INSEE et de la proportion de décès par maladie de l'appareil circulatoire de CépiDc.

Analyse de la HAS

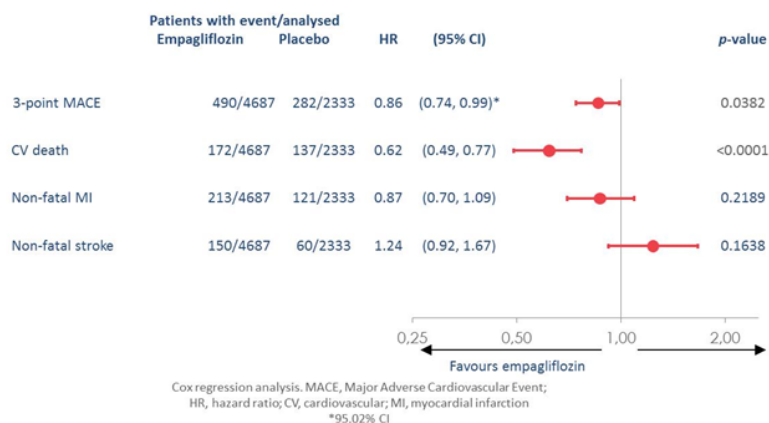
Les critiques de la HAS portent sur deux éléments fondamentaux : le manque de robustesse des données d'efficacité par critère et le paramétrage des équations de risque.

Premièrement, l'étude EMPA-REG OUTCOME CV™ est un essai de tolérance en non-infériorité visant à vérifier l'absence de sur-risque cardiovasculaire. Il repose sur le critère principal 3P-MACE, comparant empagliflozine (toutes doses confondues) en association au traitement antidiabétique usuel au placebo en association au traitement antidiabétique usuel.

L'utilisation de données poolées est acceptable dans la mesure XXXXXXXXXX
XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

Bien que l'approche hiérarchisée ait été prévue au protocole, le niveau de preuve de la supériorité de l'empagliflozine par rapport au placebo sur les critères composites (principal et secondaire) reste faible. Une hétérogénéité des résultats sur les critères inclus dans les critères composites est constatée.

Figure 5 : EMPA-REG OUTCOME CV – Forest plot du critère principal 3P-MACE et composants individuels (Population TS)



CV death: mortalité cardiovasculaire;

L'évaluation économique repose, quant à elle, sur les données recueillies sur 10 critères, dont 7 sont des critères exploratoires, avec un manque de puissance qui se retrouve dans les intervalles de confiances. L'incertitude générée, mesurée dans les analyses de sensibilité, est importante.

Deuxièmement, les équations de risque ont été construites sur l'ensemble des patients inclus dans l'essai EMPA-REG OUTCOME CV™ :

- d'une part, seulement la moitié des patients inclus dans l'essai correspondait aux indications de Jardiance® retenues par la Commission de la Transparence (10,5% des patients traités par metformine en monothérapie à l'inclusion, 19,7% traités par l'association metformine + sulfamide et 20,2% traités par metformine et insuline) ;
- d'autre part, l'efficacité du produit sur le sous-groupe stratifié des patients européen n'est plus significative, même si aucune différence significative n'a pu être montrée entre les sous-groupes par région. Bien que la zone géographique soit intégrée comme facteur d'ajustement dans les équations de risque, cela ne permet pas d'ajuster l'interaction avec les autres facteurs.

En l'absence d'un processus de validation, rien ne permet de garantir que ces équations de risque soient transposables à une autre population, à savoir ici des patients français correspondant aux trois indications retenues par la CT.

L'utilisation de 10 équations de risque, construites sur une population différente de la population d'analyse et non validées, génère une incertitude structurelle non quantifiable. Seule l'incertitude paramétrique associée aux coefficients retenus est quantifiable (cf. analyse de sensibilité).

► Estimation des risques de survenue des événements

Etape 1 : détermination du taux de survenue au cours du temps des 10 événements modélisés

Les données de l'essai EMPA-REG OUTCOME CV™ sont ajustées sur une loi paramétrique, retenue parmi cinq distributions théoriques (Weibull, log-normale, log-logistique, exponentielle, gamma généralisée, Gompertz).

La sélection des lois présentant les meilleures caractéristiques d'ajustement pour chacun des 10 événements modélisés repose une appréciation graphique et visuelle de l'ajustement, sur les critères statistiques BIC et AIC, et sur la plausibilité des résultats projetés sur 40 ans (cf. Tableau 4).

Tableau 4 : Conclusion des analyses menées pour l'ajustement des fonctions paramétriques aux données EMPA-REG OUTCOME CV™

Événement clinique	Qualité d'ajustement	Cohérence à long terme	Loi sélectionnée
Décès CV	Sur l'ensemble de la durée d'observation, toutes les lois ont de bonnes qualités d'ajustement.	Sur le long terme, la loi gamma et la loi de Gompertz extrapolent 100% de décès dans les 40 premières années, tandis que la loi exponentielle en prévoit moins de 40% sur la même durée. Les 8 autres lois ont des formes équivalentes, et la loi de Weibull est sélectionnée sur la base d'un meilleur critère AIC.	Weibull
IDM non fatal	Sur l'ensemble de la durée d'observation, toutes les lois ont de bonnes qualités d'ajustement, à l'exception de la loi gamma qui ne converge pas.	Les lois log-normale et exponentielle possèdent des critères AIC similaires. Cependant, la loi log-normale a un critère BIC plus faible et estime que plus de 80% des patients ne subiront pas d'IDM non fatal à 40 ans (non réaliste). À cet égard, la loi exponentielle est dans une position médiane entre les 8 courbes.	Exponentielle
AVC non fatal	Sur l'ensemble de la durée d'observation, toutes les lois ont de bonnes qualités d'ajustement, à l'exception de la loi gamma qui ne converge pas.	Sur le long terme, les lois fournissent des extrapolations similaires, avec plus de 70% des patients qui ne subissent pas d'AVC non fatal à 40 ans. La loi log-normale et la loi de Gompertz sont écartées car jugées trop conservatrices. Les 8 lois restantes ayant des tendances équivalentes sur le long terme, la loi de Weibull est sélectionnée pour sa position médiane entre les 8 courbes.	Weibull
Insuffisance cardiaque	Sur l'ensemble de la durée d'observation, toutes les lois ont de bonnes qualités d'ajustement. Cependant, aucune des lois ne capte la soudaine hausse du taux de survenue à 4 ans.	Sur le long terme, la loi de Gompertz prévoit près de 100% de patients qui subissent l'événement à 40 ans. Parmi les lois qui présentent des estimations moins importantes, la loi de Weibull et la loi exponentielle ont les critères AIC et BIC les plus faibles. De manière conservatrice, la loi de Weibull a été considérée car entraînant légèrement moins d'événements que la loi exponentielle.	Weibull
Angor instable	Sur l'ensemble de la durée d'observation, toutes les lois ont de bonnes qualités d'ajustement. Le taux d'hospitalisation pour angor instable est faible (2,9% par an). La fonction de survie possède une faible courbure (sa forme est proche de celle d'une droite).	La faible courbure de la loi de Kaplan-Meier entraîne des estimations équivalentes de l'ensemble des lois sur le long terme. Au principe de parcimonie, la loi exponentielle est sélectionnée (sa forme mathématique est la plus simple).	Exponentielle
Revascularisation	Sur l'ensemble de la durée d'observation, toutes les lois ont de bonnes qualités d'ajustement, avec de faibles déviations entre les courbes à 4 ans.	L'ensemble des lois présentent des estimations similaires à 10 ans. La loi exponentielle est sélectionnée sur la base de son critère BIC (joint à un faible AIC).	Exponentielle
AIT	Sur l'ensemble de la durée d'observation, toutes les lois ont de bonnes qualités d'ajustement. Le taux de survenue de l'événement est relativement faible.	Avec un taux de survenue de l'événement relativement faible, l'ensemble des lois présentent des estimations similaires sur le long terme. La loi exponentielle est sélectionnée sur la base de son critère BIC (joint à un faible AIC).	Exponentielle
Maladie rénale	Sur l'ensemble de la durée d'observation, toutes les lois ont de bonnes qualités d'ajustement. Seule la loi de Gompertz capte la légère hausse du taux de survenue de l'événement à 4 ans.	Avec la hausse du taux de survenue de l'événement à 4 ans, plusieurs lois (Gompertz, gamma, Weibull, log-logistique) possèdent une assimilation continue du taux de survenue. Parmi celles-ci, les faibles effectifs entraînant la hausse à 4 ans, ces estimations sont jugées exorbitantes. De manière conservatrice, la loi exponentielle est considérée (image un critère AIC moins important).	Exponentielle
Macro-albuminurie	Sur l'ensemble de la durée d'observation, toutes les lois ont de bonnes qualités d'ajustement. La loi log-normale s'écarte légèrement des autres distributions à 4 ans.	La loi de Gompertz est considérée car elle présente de meilleurs critères AIC et BIC que l'ensemble des autres lois. Par ailleurs, la courbe se situe à la position médiane des autres fonctions.	Gompertz
Insuffisance rénale terminale	Sur l'ensemble de la durée d'observation, toutes les lois ont de bonnes qualités d'ajustement.	Avec peu d'observation, la loi exponentielle est sélectionnée pour limiter le risque de surajustement. Cette loi possède aussi l'avantage d'être plus conservatrice et présente les meilleurs critères AIC et BIC.	Exponentielle

Etape 2 : modélisation des équations paramétriques multivariées en temps continu

Les variables prédictives ont été sélectionnées parmi la liste des caractéristiques initiales des patients et des 10 événements pouvant survenir dans le temps. Dans un premier temps, chaque variable prédictive a été analysée indépendamment à l'aide d'un modèle univarié afin de déterminer son niveau de significativité. Puis, les variables prédictives significatives ont été combinées dans

un modèle de régression multivariée. Ce modèle excluait les variables qui n'ont pas atteint le seuil de signification statistique de $p < 0,2$. Le modèle final incluait seulement les variables prédictives qui ont un effet significatif ou qui sont des facteurs de pronostic importants.

Vingt-trois paramètres d'ajustement des risques ont été retenus et concernent les catégories suivantes :

- a) ajustement sur le profil du patient (âge, femme, $IMC \geq 30$, $HbA1c > 8,5\%$) ;
- b) ajustement sur les antécédents cardiovasculaires du patient (AVC, IDM, revascularisation, coronaropathie multi., coronaropathies mono., AOMI) ;
- c) ajustement sur les fonctions rénales du patients ($DFGe < 60$, $60 < DFG < 90$) ;
- d) ajustement sur la zone démographique du patient (Europe) ;
- e) ajustement sur le traitement utilisé (empagliflozine ou placebo) ;
- f) ajustement sur les événements survenant sur la période d'observation.

Les paramètres de forme et d'échelle des 10 lois statistiques retenues, ainsi que les coefficients d'ajustement β des lois statistiques prenant en compte les 23 paramètres ci-dessus sont rapportés dans le rapport technique.

Etape 3 : estimation des risques de décès non cardiovasculaires.

Les risques de décès par cause non-cardiovasculaire sont estimés sous la forme de taux annuels de décès âge par âge à partir des données INSEE et CépiDC. Pour améliorer les estimations brutes des taux (valables pour des tranches d'âge avec une amplitude d'un an), une méthode de lissage par modèle paramétrique de Gompertz a été utilisée.

Analyse de la HAS

La méthode de paramétrage des équations de risque, *stricto sensu*, est adaptée.

Il est cependant rappelé que la source de données utilisées pour paramétrer ces 10 équations de risque ne correspond pas à la population d'analyse et qu'elles n'ont pas fait l'objet d'une validation sur une population française.

5.4.5 Processus de validation du modèle

Sur le plan technique, une vérification des calculs et des résultats a été réalisée. Le modèle a été conçu pour faciliter la révision de tous les paramètres d'entrée, des hypothèses et des calculs effectués.

Il est noté qu'il n'existe pas de données permettant une validation externe des résultats du modèle sur des cohortes de patients traités en vie réelle en France correspondant aux critères retenus dans la présente modélisation.

Les espérances de vie simulées ont cependant été comparées aux espérances de vie en population générale, afin de s'assurer de l'absence d'une incohérence majeure.

Entre 40 ans et 80 ans à l'inclusion (soit 90% de la cohorte simulée), la surmortalité associée aux facteurs de risque des patients simulés se traduit par une réduction moyenne de l'espérance de vie de 28% dans le bras empagliflozine, contre 37% dans le bras placebo.

Après 80 ans à l'inclusion (soit 10% de la cohorte simulée), l'espérance de vie est proche de celle qui est estimée en population générale. Ces patients décèdent à un âge moyen de 92 ans.

Analyse HAS

Le principal problème de cette modélisation est l'impossibilité de valider les équations de risque sur une population française correspondant à la population d'analyse.

Le développement d'équations de risque sur 10 événements génère une incertitude structurelle non quantifiable.

5.5 Mesure et valorisation des états de santé**5.5.1 Méthode et données***Sources de données*

Une revue de la littérature a été conduite en 2014 sur les estimations d'utilité disponibles dans le diabète de type 2. Cette revue n'a identifié qu'une seule source française (Vexiau 2008), fondée sur la matrice de pondération anglaise.

La source de données retenue est un travail original conduit à la demande Boehringer-Ingelheim, en cours de publication (Sullivan et Ghushchyan).

Les données de qualité de vie sont issues d'un échantillon de patients diabétiques, d'un panel représentatif de la population américaine. Les données sont recueillies par un questionnaire SF-12. L'enquête ayant introduit le questionnaire EQ-5D entre 2000 et 2003, une fonction de mapping a pu être construite entre les réponses SF-12 et les réponses EQ-5D à partir d'une fonction logistique multinomiale (Gray et al.). Cette fonction de mapping a ensuite été appliquée sur l'ensemble des réponses SF-12 recueillies entre 2000 et 2011 pour prédire les réponses EQ-5D.

La matrice de pondération française a ensuite été appliquée pour estimer les scores d'utilité.

Les scores EQ-5D obtenus ont ensuite été introduits dans un modèle de régression pour estimer les désutilités associées aux comorbidités du diabète, tout en contrôlant les résultats des caractéristiques socio-démographiques des individus.

Seuls les coefficients statistiquement significatifs ont été retenus.

L'industriel cite différentes publications étayant l'hypothèse d'un impact mineure des revascularisations programmées sur la qualité de vie (Blankenship et al. 2013, Ploegmakers et al. 2010). Il est fait l'hypothèse que les revascularisations programmées n'engendrent pas de perte d'utilité.

La macro-albuminurie étant un marqueur d'atteinte rénale asymptomatique, ce facteur n'a pas de conséquence majeure sur la qualité de vie. Il est fait l'hypothèse que la macro-albuminurie n'engendre pas de perte d'utilité.

Données introduites dans le modèle

Les patients entrent dans le modèle avec le score d'utilité moyen d'un patient diabétique, soit 0,700.

Les décréments d'utilité s'appliquent de manière additive au score d'utilité initial du patient à chaque survenue d'un événement clinique liée au diabète. Ces scores s'interprètent comme des désutilités moyennes annuelles.

A partir de 4 événements (cardiovasculaires et/ou rénaux), l'aspect dégressif des désutilités en fonction du nombre d'événements est contrôlé en appliquant un score d'utilité de manière additive (voir Tableau 5).

Tableau 5 : Données d'utilité introduites dans le modèle

Evènement clinique	Utilité
Valeur de base chez un patient diabétique	
Score moyen	0,700
Désutilité	
Infarctus du myocarde non fatal	-0,081
Accident vasculaire cérébral non fatal	-0,124
Angor instable	Supposée égale à IDM
Insuffisance cardiaque	-0,099
Accident ischémique transitoire	-0,132
Revascularisation	Supposée nulle
Macro-albuminurie	Supposée nulle
Maladie rénale	-0,084 (Néphropathie)
Insuffisance rénale terminale	-0,084 (Néphropathie)
Ajustement de l'utilité liée aux évènements multiples	
2 évènements	Non significatif
3 évènements	Non significatif
4 évènements	0,076
5 évènements et plus	0,104

Analyse HAS

La source des données d'utilité et l'approche d'intégration dans la modélisation sont acceptables.

Il est noté que la revue de la littérature sur laquelle s'appuie les auteurs a été publiée en 2014 et inclut des articles publiés jusqu'en mai 2012. Une mise à jour de cette revue de la littérature aurait été nécessaire.

5.5.2 Résultats de santé

Sur un horizon temporel de 20 ans, les patients traités par Jardiance® ont bénéficié en moyenne de 6,1 QALYs (9,1 années de vie) contre 5,6 QALYs dans le bras placebo (8,3 années de vie).

Ce gain de QALYs s'explique principalement par l'allongement de l'espérance de vie des patients, l'impact du traitement par empagliflozine sur les événements non fatals étant modéré (5% d'événements en moins sur l'ensemble de la population) (cf. Tableau 6).

Tableau 6 : Nombre d'événements pour 100 patients-années par bras

Evènement	Avec empagliflozine	Sans empagliflozine
Evènements non fatals		
IDM non fatal	2,12	2,42
AVC non fatal	1,92	1,52
Angor instable	1,35	1,22
Insuffisance cardiaque	2,26	3,50
AIT	0,42	0,50
Revascularisation	3,28	3,45
Macro-albuminurie	7,94	9,02
Maladie rénale	1,14	1,76
Insuffisance rénale terminale	0,25	0,55
Evènements fatals		
Décès CV	4,40	6,41
Décès non CV	4,27	3,91
Décès toute cause	8,67	10,32

5.6 Mesure et valorisation des coûts

5.6.1 Coûts pris en compte

Les coûts pris en compte sont les coûts associés à la prise en charge du diabète, aux événements cliniques et les coûts d'acquisition des traitements.

Les coûts des événements non fatals distinguent la phase aiguë, décomposée en coûts d'hospitalisation de l'événement et coûts dans l'année qui suit l'hospitalisation, et la phase stable pour les années suivantes.

Les coûts sont pris en compte de manière successive. Avant la survenue d'un événement morbide, seul le coût de prise en charge du diabète est pris en compte. A la survenue du premier événement, le modèle considère le coût de prise en charge en phase aiguë puis chronique (i.e. phase stable) de cet événement. Dès qu'un nouvel événement survient, le modèle considère les coûts de ce nouvel événement et ne prend plus en compte les coûts associés à l'événement précédent. Pour les événements cliniques n'engendrant pas de coûts dans l'année qui suit l'hospitalisation et/ou dans la phase stable (i.e. TIA, revascularisation, macro-albuminurie et maladie rénale), le coût de la phase stable de l'événement précédent est maintenu.

5.6.2 Mesure, valorisation et calcul des coûts

Tous les coûts sont valorisés en Euro.

L'industriel a fait le choix de ne pas actualiser les coûts en euros 2015 compte tenu du fait que l'IPC du regroupement conjoncturel « Service de santé (IdBank 000671384) » s'est stabilisé à partir de 2008.

Les coûts de chaque poste de coûts sont présentés dans le Tableau 7.

Tableau 7 : volumes consommés et coûts unitaires

Ressource	Volume/fréquence	Coûts	Sources
Suivi médical			
Dépense annuelle d'un patient DT2	Jusqu'à la survenue du premier événement clinique	6 506 €/an	Etude de l'EGB 2013 (Charbonnel 2016)
Evénements cardiovasculaires non fatals			
IDM	Taux de survenue variable	<u>Phase aiguë</u> Coût hospi : 6 612€ 1 ^{ère} année : 7 974€ <u>Phase stable</u> : 4 994€	Coûts hospi : CIM-10 I21 ou I22 / GHM / ENCC 2013 1 ^{ère} année : EGB 2007-2011 (Blin 2014) Phase stable : ALD 2009 code CIM-10 I21
AVC	Taux de survenue variable	<u>Phase aiguë</u> Coût hospi : 4 691€ 1 ^{ère} année : 10 363€ <u>Phase stable</u> : 6 051€	Coûts hospi : code GHM séjours hospitaliers pour AVC / ENCC 2013 1 ^{ère} année : CNAMTS 2015 Phase stable : ALD 2009 code CIM-10 I63
Angor instable	Taux de survenue variable	<u>Phase aiguë</u> Coût hospi : 5 003€ 1 ^{ère} année : 7 974€ <u>Phase stable</u> : 4 994€	Coûts hospi ; CIM-10 I200 ou I201 / GHM / ENCC 2013 1 ^{ère} année : Supposé égal à l'IDM Phase stable : Supposé égal à l'IDM
Insuffisance cardiaque	Taux de survenue variable	<u>Phase aiguë</u> Coût hospi : 5 279€ 1 ^{ère} année : 6 329€ <u>Phase stable</u> : 6 329€	Coûts hospi ; CIM-10 I50 / GHM / ENCC 2013 1 ^{ère} année : CIM-10 I50 Phase stable : ALD 2009 code CIM-10 I50
AIT	Taux de survenue variable	<u>Phase aiguë</u> Coût hospi : 2 587€ 1 ^{ère} année : 0€ <u>Phase stable</u> : 0€	Coûts hospi ; CIM-10 G45 / GHM / ENCC 2013 1 ^{ère} année : Supposé nul Phase stable : Supposé nul
Revascularisation	Taux de survenue variable	<u>Phase aiguë</u> Coût hospi : 7 143€ 1 ^{ère} année : 0€ <u>Phase stable</u> : 0€	Coûts hospi ; Codes CCAM des actes classants de revascularisation 1 ^{ère} année : Supposé nul Phase stable : Supposé nul
Evénements rénaux non fatals			
Macro-albuminurie	Taux de survenue variable	0€	Supposé nul
Insuffisance rénale terminale	Taux de survenue variable	<u>Phase aiguë</u> Coût hospi : 6 266€ 1 ^{ère} année : 44 880€ <u>Phase stable</u> : 44 880€	Coûts hospi ; CIM-10 N17 / GHM / ENCC 2013 1 ^{ère} année : CNAMTS 2015 Phase stable : CNAMTS 2015
Maladie rénale	Taux de survenue variable	<u>Phase aiguë</u> Coût hospi : 6 266€ 1 ^{ère} année : 0€ <u>Phase stable</u> : 0€	Coûts hospi ; CIM-10 N17 / GHM / ENCC 2013 1 ^{ère} année : Supposé nul Phase stable : Supposé nul
Evénements fatals			
Décès maladie CV	/	4 336€	GHM / ENCC 2013 privé/public, Gisquet 2012
Décès non CV	/	4 714€	
Traitements			
Empagliflozine	1 comprimé par jour	██████████ € ██████████ €	██████████ : ██████████ ██████████

Descriptif (si pertinent)

Coût d'acquisition et d'administration des traitements

L'évaluation économique comparant une situation faisant appel à un traitement par Jardiance® à un traitement n'y faisant pas appel, seul le coût additionnel entraîné par la prescription de ce produit est pris en compte.

Coût de prise en charge du diabète

Le coût de prise en charge du diabète de type 2 est issu d'une étude des données de l'EGB réalisée sur l'année 2013 par Charbonnel et al. (2016). Cette étude estime le coût de prise en charge du diabète à 6 506 €/an.

Coût de prise en charge des événements

En phase aiguë, la valorisation des hospitalisations a été effectuée à partir de la répartition par GHM (Groupe Homogène de Malades) pour les patients avec un diagnostic principal ou associé de la pathologie. Chaque GHM a été valorisé au moyen de l'Echelle Nationale de Coûts à méthodologie Commune (ENCC) 2013 en respectant le secteur privé ou public de l'établissement.

Les coûts de suivi post-événement ont été valorisés à partir de publications et des bases de données médico-administratives françaises.

L'industriel signale que lorsque les dépenses moyennes sont identifiées par le biais de l'ALD dont le patient souffre, l'hétérogénéité des coûts au sein d'une ALD peut entraîner des biais. Toutefois, les patients considérés dans le modèle présentent des facteurs de risque multiples et il est attendu que leurs coûts de prise en charge soient légèrement sous-évalués. Cette hypothèse est conservatrice puisque l'empagliflozine tend à diminuer le nombre d'événements subis par les patients (notamment des plus coûteux, comme l'insuffisance rénale terminale) et, par conséquent, à baisser les coûts de prise en charge des événements.

Analyse HAS

L'application des coûts de manière séquentielle en fonction du dernier événement survenu implique une hypothèse d'indépendance des coûts qui n'est pas crédible en pratique. Il était cependant difficile d'appliquer une autre méthode.

Les coûts de suivi lors de la première année après un événement relèvent de méthodologies hétérogènes en fonction de l'événement considéré et la nature des coûts pris en compte dans les calculs en fonction des sources n'est pas toujours clairement présentée. Les coûts appliqués en phase stable sont estimés à partir des dépenses médicales moyennes globales de l'ALD correspondante à l'événement. En prenant en compte la phase aiguë de traitement des événements, on peut s'attendre à une surestimation du coût de prise en charge en phase stable. Par ailleurs, ces coûts correspondent à des données disponibles pour l'année 2009, ce qui est relativement ancien.

On observe une certaine incohérence entre certains coûts. En particulier, le coût de suivi d'un patient avant la survenue d'un événement, qui prend en compte toutes les dépenses annuelles d'un patient diabétique (6 506 €), est parfois supérieur au coût de suivi de ce même patient en phase stable post-événement (p.ex. 4 994 € pour un angor instable). Les dépenses annuelles imputables à la prise en charge du diabète peuvent être calculées à partir du poster, et sont estimées à 2 838 €. Il est attendu que ces difficultés de valorisation des coûts soient défavorables au produit.

Les coûts de revascularisation, réduits au seul acte CCAM, sont vraisemblablement sous-estimés, ce qui est favorable au produit (+4% de revascularisations dans le bras empagliflozine). Il est attendu que l'impact soit marginal.

5.6.3 Résultats de l'analyse de coût

L'adjonction de l'empagliflozine au traitement usuel est associée à une augmentation moyenne des coûts totaux de 9 019 € par patient. Les coûts de traitement supplémentaires induits par l'utilisation de l'empagliflozine représentent environ 9% de la totalité des coûts de la cohorte simulée.

Poste de coûts	Avec empagliflozine	Sans empagliflozine	Différentiel	Différentiel moyen par patient
Coûts de traitement	29 420 345 €	0 €	29 420 345 €	+ 5 884 €
Coûts d'hospitalisation des événements	37 303 974 €	40 892 712 €	-3 588 738 €	- 718 €
Coûts de prise en charge annuels des patients	305 486 114 €	286 220 973 €	19 265 141 €	+ 3 853 €
Coûts totaux	372 210 430 €	327 113 685 €	45 096 745 €	+ 9 019 €

5.7 Présentation des résultats et analyses de sensibilité estimés par l'industriel

5.7.1 Résultats

Dans l'analyse de référence, empagliflozine est associé à un RDCR de 16 905 €/QALY et 11 334 €/AVG par rapport à placebo à un horizon temporel de 20 ans (cf. Tableau 8).

Tableau 8 : Résultat de l'ACR

Stratégie	Coûts (€) N=5000	QALYs N=5000	AVs N=5000	RDCR (€/AV)	RDCR (€/QALY)
Placebo	327 113 685 €	27 889	41 611		
Empagliflozine	372 210 430 €	30 557	45 590	11 334 €/AVG	16 905 €/QALY

5.7.2 Analyse de l'incertitude

a) Incertitude liée aux choix structurants de l'évaluation

L'incertitude autour du l'horizon temporel et du taux d'actualisation a été estimée.

Horizon temporel / Durée de simulation

Les RDCR sont estimés à 52 303 €/QALY sur la durée de suivi de l'étude (+209% à 5 ans), 22 559 €/QALY à 10 ans (+33%) et 16 408 €/QALY à vie entière (-3%).

Taux d'actualisation

Les RDCR sont estimés à 15 718 €/QALY (-7%), 16 414 €/QALY (-3%) et 17 641 €/QALY (+4%) pour des taux d'actualisation de 0%, 2,5% et 6% respectivement.

b) Incertitude liée aux hypothèses retenues dans le modèle

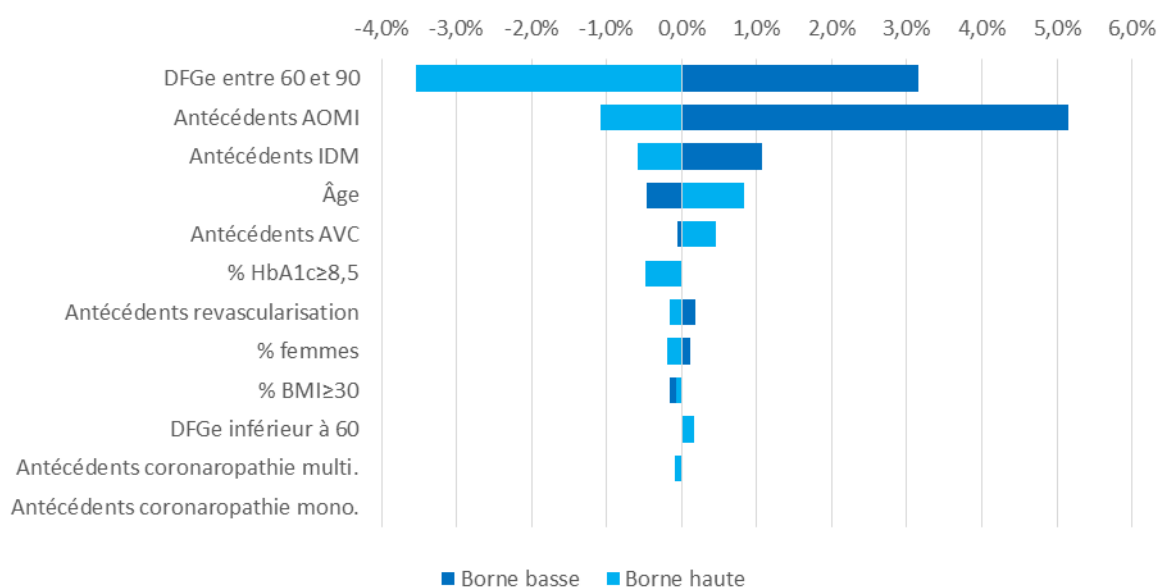
Population simulée

L'impact sur le RDCR des caractéristiques de la population d'analyse a été exploré en simulant 4 autres populations issues de l'étude EMPA-REG OUTCOME CV™ : population totale de l'étude, patients européens, patients français et enfin patients européens dont on peut penser qu'ils relèvent du champ remboursable en France.

Les RDCR sont estimés à 15 405 €/QALY (-9%) pour la population totale de l'étude EMPA-REG OUTCOME CV™, 15 490 €/QALY (-8%) pour la population européenne, 15 285 €/QALY (-10%) pour la population française et 15 499 €/QALY (-8%) pour les patients européens dont on peut penser qu'ils relèvent du champ remboursable en France.

Concernant les caractéristiques de la population d'analyse, les paramètres influençant le plus le RDCR sont : le DFGe entre 60 et 90 (-3,5% et +3,1%), les antécédents AOMI (-1,1% et +5,1%) et les antécédents IDM (-0,6% et 1,1%). La variation des autres caractéristiques de la population d'analyse a moins d'impact sur le RDCR (<1%) (cf. **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**).

Figure 3 : Diagramme Tornado – caractéristiques de la population



Hypothèses de modélisation et d'extrapolation des courbes de survie

En l'absence de données sur l'efficacité d'empagliflozine à long terme, l'analyse de référence extrapole l'effet traitement constant observé dans l'essai. L'hypothèse d'un essoufflement du traitement a été testée. Pour un horizon temporel de 20 ans, le RDCR était estimé à 109 326 €/QALY (+547%) pour un essoufflement de l'effet traitement à 5 ans, et à 33 394 €/QALY à 10 ans (+98%).

L'impact sur le RDCR du choix des distributions pour ajuster les données de survie observées dans l'essai EMPA-REG OUTCOME CV™ n'a pas fait l'objet d'analyses de sensibilité, en raison de l'ampleur du travail que cela aurait représenté puisque cela aurait conduit à recalibrer toutes les équations de risque.

a) Incertitude liée aux données d'efficacité, de coût et d'utilité, entrées dans le modèle

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

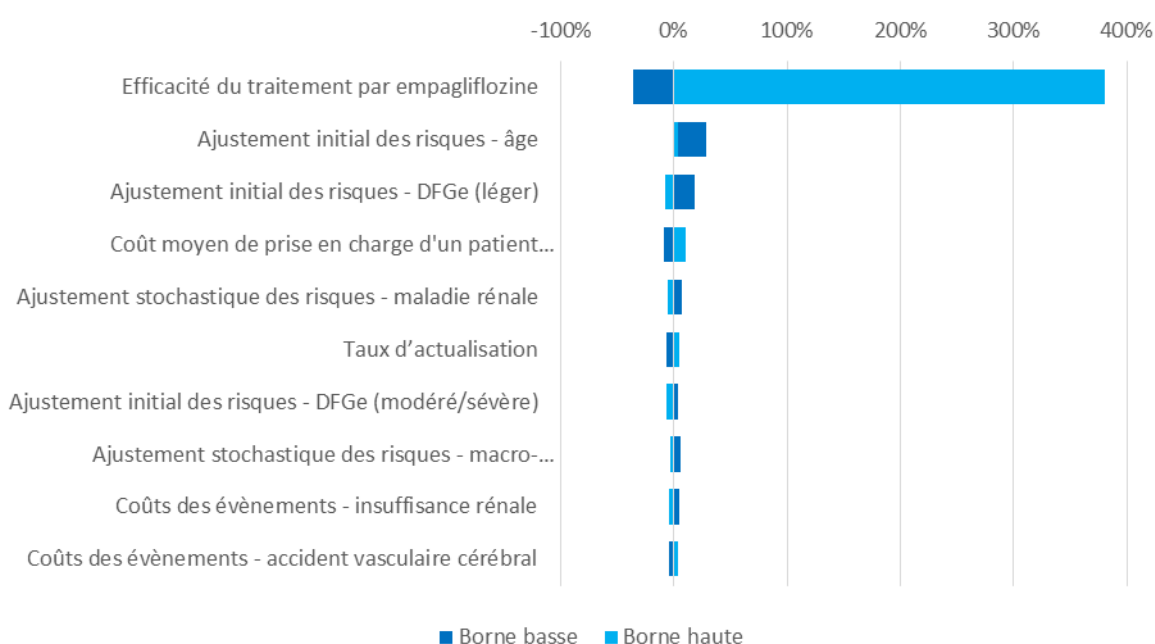
Analyse de sensibilité déterministe

Concernant les paramètres d'efficacité, d'utilité et de coûts, les paramètres influençant le plus le RDCR sont reportés dans le Tableau 9 (et diagramme de Tornado associé en Figure 4).

Tableau 9 : Analyse de sensibilité déterministe - paramètres d'efficacité, d'utilité et de coûts

Analyse de référence : 16 905 €/QALY		
	RDCR pour borne basse	RDCR pour borne haute
Efficacité du traitement empagliflozine [IC95%]	10 894 €/QALY (-36%)	81 167 €/QALY (+380%)
Coefficient d'ajustement des risques sur caractéristique initiale – âge [IC95%]	21 673 €/QALY (+28%)	17 576 €/QALY (+4%)
Coefficient d'ajustement des risques sur caractéristique initiale – DGF _e entre 60-90 [IC95%]	19 947 €/QALY (+18%)	15 613 €/QALY (-8%)
Coût moyen de prise en charge d'un patient diabétique [-25% ; +25%]	15 483 €/QALY (-8%)	18 720 €/QALY (+11%)

Figure 4 : Diagramme Tornado - paramètres d'efficacité, d'utilité et de coûts



L'analyse de sensibilité réalisée sur le prix montre une relation quasi-linéaire entre la variation du prix de Jardiance® et la variation du RDCR (cf. Tableau 10). L'impact de différents prix sur les résultats pourrait directement être calculé à partir de l'équation de la droite affine [RDCR=1,1072*prix+0,0335].

Tableau 10 : Analyse déterministe sur le prix de Jardiance®

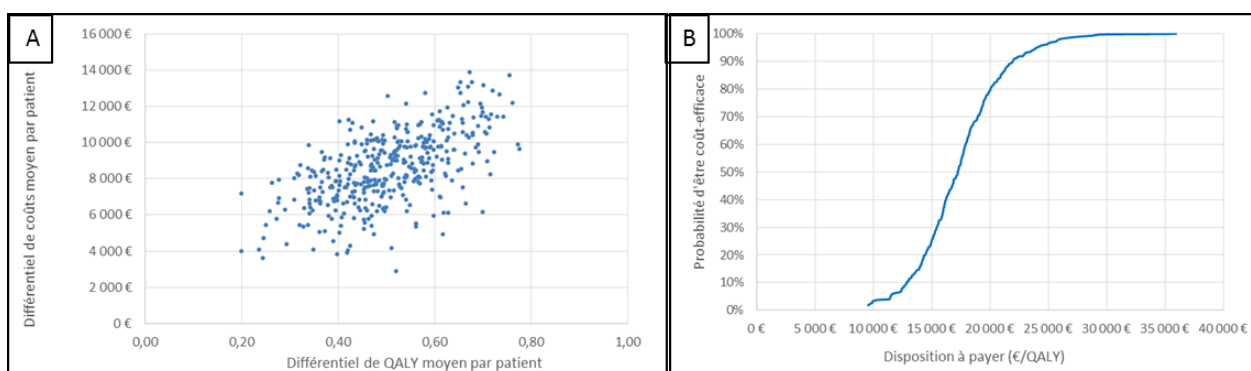
PPTTC (€)	RDCR (€/QALY)	% de variation du RDCR
XXXXXXX (-15%)	15 089 €/QALY	-11%
XXXXXXX (référence)	16 905 €/QALY	-
XXXXXXX (+45%)	26 037 €/QALY	+54%

Analyses de sensibilité probabiliste

A 20 ans, le RDCR moyen de Jardiance® versus placebo sur 400 simulations est estimé à 17 339 €/QALY (IC95% 9 783 €/QALY ; 25 708 €/QALY). Toutes les simulations sont dans le quadrant nord-ouest, ce qui indique que Jardiance® est plus efficace et plus coûteux que placebo de manière certaine (cf. Figure 5 – A).

L'analyse probabiliste indique que l'efficience Jardiance® est certaine à 80% pour une disposition à payer égale à 20 013 €/QALY (cf. Figure 5 – B).

Figure 5 : Analyse de sensibilité probabiliste : A/ différentiels de coûts et résultats exprimés en QALY gagnés actualisés sur l'horizon temporel à 20 ans, B/ courbe d'acceptabilité des résultats de RDCR (en €/QALY gagné) selon les seuils de disposition à payer



5.7.3 Discussion par l'industriel des résultats

L'industriel n'a pas discuté les résultats issus du modèle médico-économique.

5.8 Analyse et conclusion de la HAS

► Résultats de l'étude médico-économique

Les résultats de l'analyse de référence (analyse principale et analyses de sensibilité) sont présentés de manière claire et adaptée.

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

Incertitude structurelle (hypothèses et choix méthodologiques de modélisation)

Premièrement, l'approche de modélisation retenue repose sur le développement de 10 équations de risque. Cette méthodologie, bien que techniquement acceptable, génère une incertitude structurelle non quantifiable sur la base des éléments suivants :

- Les équations de risque ont été développées sur l'ensemble des patients de l'étude EMPAREG OUTCOME CV alors que seule la moitié correspond aux indications de remboursement de la CT, et sans tenir compte du pays de recrutement, alors que les résultats d'empagliflozine sur le sous-groupe européen ne sont pas significatifs.
- Le développement des équations de risque repose sur l'explication de fonctions de survie extrapolées et l'incertitude sur la fonction paramétrique n'a pas pu être estimée.
- Les équations de risque n'ont pas pu être validées sur une population française correspondant à définition de la population d'analyse.

Deuxièmement, l'hypothèse d'un effet traitement constant au cours du temps génère une incertitude importante, puisque le RDCR est doublé sous l'hypothèse d'un effet traitement nul à 10 ans (33 394 €/QALY, +98%). Ce résultat est à prendre en considération, dans la mesure où le mécanisme d'action d'empagliflozine sur les événements cardiovasculaires reste à ce jour inconnu.

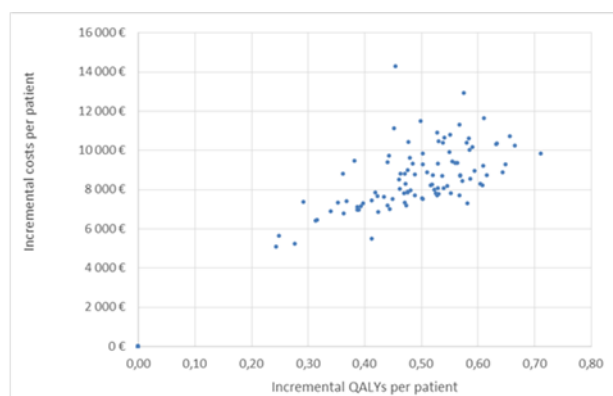
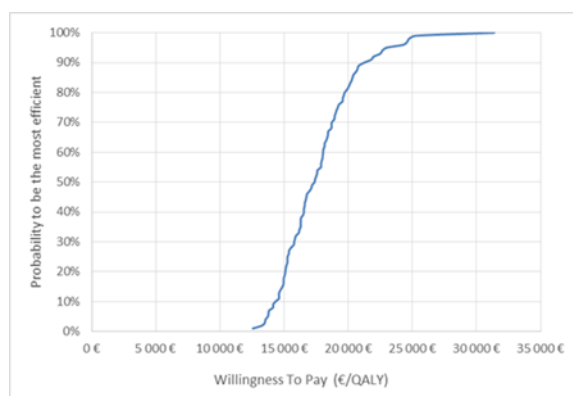
Enfin, l'absence de sous-population d'analyse en fonction du traitement d'instauration génère une perte d'information sur la place du produit dans la stratégie thérapeutique.

Incertitude sur les données d'efficacité, d'utilité et de coût

Sous les hypothèses et les choix méthodologiques retenus dans l'analyse de référence, l'incertitude paramétrique peut être considérée comme modérée, puisque la probabilité de 80% d'être efficient versus placebo est associée à une disposition à payer de 20 013 €/QALY (+18%).

L'incertitude sur les données d'efficacité a fait l'objet d'une analyse spécifique par le SEESP, compte tenu du très faible niveau de preuve associé aux données de morbi-mortalité par critère (7/10 critères exploratoires). En appliquant les valeurs des bornes de son intervalle de confiance à 95% en analyse de sensibilité univariée, le RDCR varie de -36% (10 894 €/QALY) à +380% (81 167 €/QALY). Ce résultat a été complété par une analyse de sensibilité probabiliste sur 100 simulations retreinte aux seuls coefficients d'ajustement des risques sur le type de traitement suivi. Cette analyse repose sur l'hypothèse que ces coefficients suivent une loi normale, dont les paramètres ont été établis à partir des paramètres de variance/covariance estimés par le modèle de régression paramétrique.

Le RDCR moyen est légèrement supérieur au RDCR estimé en première analyse (17 701, +5%) et la courbe d'acceptabilité ne montre pas de variabilité très large du RDCR.



L'incertitude associée aux données entrées dans le modèle peut être considérée comme modérée.

6. Annexe 4 – 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 le 24 juin 2016.

Analyse de référence

- 1. Il est attendu qu'un horizon temporel de 20 ans soit retenu dans l'analyse de référence, sauf argumentation rigoureuse.**

Explication de la question : Il apparaît que le choix de l'horizon temporel vie entière, s'il est cohérent avec l'histoire de la maladie, entre en conflit avec l'incertitude générée en produisant des espérances de vie jusqu'à 100 ans qui apparaissent difficilement crédibles chez des patients diabétiques à haut risque cardiovasculaire, avec un âge moyen de 68 ans.

Choix structurants

Population d'analyse et comparateur

- 2. Pourriez-vous discuter l'absence de sous-populations d'analyse qui permettraient d'estimer le RDCR de Jardiance en fonction des traitements antidiabétiques retenus par la Commission de la Transparence (c'est-à-dire bithérapie avec la metformine ; trithérapie metformine + sulfamide hypoglycémiant ; trithérapie metformine + insuline).**

Explication de la question : Il est attendu que vous présentiez des arguments qui permettent de penser qu'il n'y aura pas de grosses différences de RDCR en fonction du traitement antidiabétique prescrit initialement, par rapport au RDCR estimé versus un comparateur global « traitement antidiabétique usuel ». Ces différences pourraient être dues à des caractéristiques et à un risque de base différents entre ces sous-populations ou à des coûts de traitements différents sur la période de vie gagnée par l'adjonction de Jardiance.

- 3. Pourriez-vous discuter des différences de critères d'inclusion et d'exclusion entre l'étude EMPA-REG OUTCOME CV et la population cible en pratique réelle, en particulier concernant le critère sur le DGF_e et sur la définition du haut risque cardiovasculaire ?**
 - a. Dans l'étude EMPA-REG OUTCOME CV, les patients avec un DGF_e ≥ 30 ml/mn/1,73m² à l'inclusion pouvaient être recrutés alors que l'AMM restreint l'utilisation de Jardiance aux patients qui présentent un DGF_e ≥ 60 ml/mn/1,73m² à l'instauration du traitement. Quel peut être l'impact sur la quantification de l'effet traitement compte tenu du mode d'action du produit ?**
 - b. Les critères définissant un patient à haut risque CV dans EMPA-REG OUTCOME CV sont-ils cohérents avec les recommandations de la HAS sur ce sujet ?**

Modélisation

Caractéristiques de la population simulée

- 4. Il est attendu que la représentativité de la population simulée soit davantage explorée, dans la mesure où les caractéristiques moyennes reposent sur un nombre très faible de patients (n=49).**
- Pourriez-vous discuter de la possibilité d'utiliser des données de l'EGB plus récentes et sur un nombre de patients plus large pour renseigner ou valider les caractéristiques moyennes de la population simulée ?
 - Pourriez-vous préciser l'effectif des patients inclus dans les 16 centres français participants à l'essai EMPA-REG OUTCOME CV, présenter leurs caractéristiques et les comparer aux 49 patients de l'étude ENTRED ? Il est attendu que vous apportiez des arguments pour étayer l'affirmation selon laquelle les 49 patients issus d'ENTRED 2007 auraient des caractéristiques « plus proches » de la population traitée en pratique réelle que les patients français issus de l'essai, en tenant compte du faible nombre de patients identifiés dans ENTRED.
 - Il est fait l'hypothèse que les patients en tri ou quadrithérapie dans ENTRED sont susceptibles d'être ceux qui seront traités par insuline. Ils représentent 8% des patients en prévention secondaire. Or, dans l'essai, 48% des patients sont traités par insuline. Pourquoi cette hypothèse a-t-elle été formulée alors que l'étude ENTRED fournit des informations sur l'insuline ? Les caractéristiques des individus en trithérapie dans ENTRED sont-elles cohérentes avec les caractéristiques des individus sous insuline dans l'essai ?
- 5. Il est attendu que vous fournissiez les bornes min/max des caractéristiques de la population ENTRED 2007 utilisées pour définir la population simulée et que vous discutiez de leur vraisemblance. Si des valeurs aberrantes sont identifiées, apporter - si possible - une correction ou discuter de leur impact sur le résultat de l'évaluation.**

Explication de la question : En prenant l'exemple de la caractéristique « Age », l'âge moyen converge bien vers 68,2 ans pour les 5 000 simulations, toutefois le modèle génère près de 1% de patients de plus de 90 ans à l'instauration du traitement.

Hypothèses simplificatrices

- 6. Plusieurs hypothèses simplificatrices, dont certaines en faveur d'empagliflozine, posent la question de l'impact général de ces hypothèses combinées sur le RDCR, à savoir : la non prise en compte des coûts des traitements concomitants, des effets indésirables, du coût de certains événements CV, du coût de suivi de la pathologie. Pourriez-vous discuter de ces éléments ?**

Explication de la question : Compte tenu du gain en années de vie généré par empagliflozine, on peut par exemple s'attendre à observer un impact sur le différentiel de coût défavorable au produit de la prise en compte des postes « traitements concomitants » et « coût de suivi de la pathologie ».

Durée de simulation

- Quel est le pourcentage de patients vivants atteignant l'âge de 90 ans et de 100 ans dans le modèle ? Il est attendu que vous discutiez de la vraisemblance des résultats simulés.
- Si l'industriel retient un horizon temporel vie entière, une analyse de sensibilité est attendue avec une durée de simulation de 20 ans (RDCR et % de patients vivants).

Effet traitement

Etude EMPA-REG OUTCOME CV

9. Pouvez-vous confirmer que toutes les données d'efficacité et de tolérance sont estimées sur la population traitée (Treated set, TS) et non sur la population *per protocol* ?
10. Pourriez-vous expliquer les nettes réductions du nombre de patients à risque à partir de 36 mois dans l'essai EMPA-REG OUTCOME CV (~2 500 patients à 36 mois *versus* ~400 patients à 48 semaines) ?
11. Comment les changements de traitement autorisés à partir de la 12^{ième} semaine sont-ils pris en compte? Est-ce que la fréquence de changement et les traitements prescrits sont comparables selon les bras de traitement ?
12. **Etant donné que les patients étaient stratifiés par région, pourriez-vous présenter les résultats de l'étude EMPA-REG OUTCOME CV pour la population européenne uniquement et les comparer aux résultats de la population totale de l'essai ?**

Méthode d'estimation de l'effet traitement dans la modélisation

13. Justification des lois paramétriques
 - a. Pourriez-vous justifier avoir extrapolé les risques d'événements à partir de la courbe de KM d'empagliflozine et non du bras placebo ?
 - b. Pour les AVC non fatals, pourriez-vous discuter le choix de la loi de Weibull pour sa position médiane entre les trois courbes au lieu de la loi exponentielle, associée aux critères AIC et BIC les plus faibles ?
 - c. Pour l'insuffisance cardiaque, pourriez-vous discuter le choix d'une approche conservatrice au lieu de la loi exponentielle, associée à des critères BIC et AIC plus faibles que la loi de Weibull ?
 - d. Pour la maladie rénale, pourriez-vous discuter le choix de la loi exponentielle au lieu de la loi log-normale, associée à des critères AIC et BIC plus faibles ?
14. Il est attendu que l'impact du choix des distributions paramétriques sur les résultats du modèle soit exploré par des analyses de sensibilité ?
15. Les équations de risque
 - a. Pourriez-vous nous fournir un document détaillant davantage l'approche méthodologique pour la construction des équations de risque ?
 - b. Les équations ont-elles été estimées à partir de l'ensemble de la population de l'essai EMPA-REG OUTCOME CV ou uniquement sur les patients qui répondent aux critères de la population pour laquelle une ASMR III est revendiquée ? Il est attendu que l'analyse de référence repose bien sur les patients éligibles en France, sauf justification.
 - c. **Pourriez-vous discuter de la transposabilité des équations de risque (coefficients) à la population française, dans la mesure où vous indiquez que les caractéristiques de la population issue de l'essai sont différentes des caractéristiques attendues dans la population française ? Il est attendu une prise de position claire sur l'impact attendu de ces différences sur l'estimation de l'efficacité du produit et sur l'estimation du RDCR.**

Explication de la demande : D'après votre rapport « [les] caractéristiques [de la sous-population des patients européens de l'essai EMPA-REG OUTCOME CV™] sont apparues relativement peu différentes de celles de l'ensemble de la population de l'essai mais, dans le même temps, très différentes des caractéristiques des patients français de l'étude ENTRED 2007-2010 [...] (les patients français correspondants sont nettement plus âgés, ont un niveau de risque cardio-vasculaire

différent selon les différentes pathologies retenues, un niveau d'équilibre glycémique meilleur, etc.). ». Il est attendu que vous discutiez du risque de base de ces populations.

- d. Quels sont les intervalles de confiance à 95% associés aux 23 paramètres des équations de risque ? Il est attendu que vous utilisiez ces écarts-types dans les analyses de sensibilité.**
- e. Pourriez-vous justifier et tester l'hypothèse selon laquelle l'effet traitement est constant au cours du temps ?**

- i. La démonstration de la proportionnalité des risques est attendue pour soutenir cette hypothèse.

- ii. Une analyse de sensibilité est attendue permettant de tester une hypothèse d'essoufflement de l'effet traitement dans le temps.

Explication de la question : L'essai a permis de montrer un décalage du délai de survenue des événements jusqu'à 48 mois, mais avec une réduction rapide du nombre de patients à risque après 36 mois. Par ailleurs, rien ne permet de garantir que ce décalage va se maintenir sur un horizon temporel vie entière et qu'il n'y aura pas un essoufflement de l'effet du produit sur la durée.

- 16. Il est attendu que vous cherchiez à valider les données de sortie du modèle avec des données de la littérature ou de la vie réelle.

Événement intercurrents

Effets indésirables

- 17. Pourriez-vous présenter les effets indésirables graves liés au traitement dans l'étude EMPA-REG OUTCOME CV ?

Explication de la question : Le pourcentage de patients ayant présenté un EI relié au traitement dans l'étude EMPA-REG OUTCOME CV est considéré par l'industriel du même ordre de grandeur entre les bras de traitement (27,9% pour empagliflozine versus 23,5% pour le placebo). Il est attendu que vous présentiez les EI graves liés au traitement, car ces derniers sont susceptibles de générer des coûts et d'être associés à des décrets d'utilité pouvant impacter les résultats du modèle sur vie entière.

- 18. Pourriez-vous présenter les effets indésirables d'empagliflozine attendus à moyen et long terme ?

Arrêt de traitement

- 19. Pourriez-vous discuter des 23,4% d'arrêt prématuré de traitement sous empagliflozine dans l'étude EMPA-REG OUTCOME et des raisons principales d'arrêt de traitement au regard de l'hypothèse formulée dans l'analyse de référence d'un traitement à vie entière ? Quand surviennent les arrêts de traitement ?**

Identification, mesure et valorisation des états de santé

- 20. Il est attendu que vous présentiez la recherche documentaire (méthodologie et résultats) qui vous a mené à choisir la publication de Sullivan et al. comme source pour les données d'utilité.
- 21. Sur quels arguments l'ajustement de l'utilité liée aux événements multiples 2 et 3 a-t-il été jugé non significatif alors que des valeurs sont reportées dans la publication de Sullivan et al. ?

22. Pourriez-vous justifier vos hypothèses sur les données d'utilité, notamment celles associées à la revascularisation et à la macro-albuminurie ?

Identification, mesure et valorisation des coûts

23. La prise en charge de la macro-albuminurie n'est pas présentée dans la section sur la valorisation des coûts, ni même mentionnée dans une hypothèse. Pourriez-vous expliciter leur prise en charge ?
24. Pour la valorisation de l'insuffisance cardiaque, pourriez-vous expliquer pourquoi ne pas avoir considéré le coût associé au code CIM-10 I50, plus précis que l'ALD n°5 regroupant « Insuffisance cardiaque grave, troubles du rythme graves, cardiopathies valvulaires graves, cardiopathies congénitales graves » ?

Résultats et analyses de sensibilité

Exploration de l'incertitude

25. L'analyse secondaire testant l'incertitude autour des caractéristiques de la population en utilisant celles de la population de l'étude EMPA-REG OUTCOME CV n'est pas retrouvée dans le rapport technique. Il est attendu que vous présentiez ces résultats.
26. Pourriez-vous justifier avoir pris des intervalles de confiance larges fixés de manière arbitraire pour explorer l'incertitude autour des caractéristiques de la cohorte plutôt que les intervalles de confiance propres aux paramètres obtenus à partir des données d'ENTRED ?
- 27. Pour estimer l'incertitude générée par les équations de risque, il est attendu que vous présentiez deux scénarios alternatifs en faisant varier les coefficients associés à l'efficacité du traitement et à l'ajustement sur les événements survenant sur la période d'observation:**
- a. Un scénario optimiste avec la borne de l'IC95% en faveur d'empagliflozine**
 - b. un scénario pessimiste avec la borne de l'IC95% en défaveur d'empagliflozine.**
28. Les analyses de sensibilité ne permettent pas de mettre en évidence de variation importante du RDCR. Discuter ce résultat en vous assurant qu'il ne s'agisse pas d'un manque de sensibilité du modèle ou de l'absence d'une analyse testant un paramètre à très fort impact. Comment peut-on interpréter des RDCR non sensibles à l'efficacité du produit alors que l'horizon temporel (et donc l'extrapolation de l'effet traitement) a un très fort impact ?

Vérification

Les chiffres du tableau 7 du rapport technique (p.60-61) ne coïncident pas avec ceux de l'onglet 'Clinical Inputs' du fichier Excel.

Bibliographie

- Druet C, Roudier C, Romon I, Assogba F, Bourdel-Marchasson I, et al. Échantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques, Entred 2007-2010. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2012.
- 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. Commission de la Transparence. Avis du 17 décembre 2014 sur Jardiance® 10 mg et 25 mg. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13754_JARDIANCE_PIC_INS_Avis2_CT13754.pdf
- HAS. Recommandation de bonnes pratiques. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Saint-Denis la Plaine 2013: HAS. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04_reco_diabete_type_2.pdf
- Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, Muszbek N. Overview of parametric survival analysis for health-economic applications. *Pharmacoeconomics*. 2013 Aug;31(8):663-75.
- Vexiau P, Mavros P, Krishnarajah G, et al. Hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with a combination of metformin and sulphonylurea therapy in France. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10(Suppl.1) : 16–24
- Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, Wanner C, Ferrari R, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Kempthorne-Rawson J, Newman J, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC. Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME™). *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:102. doi: 10.1186/1475-2840-13-102.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720. Epub 2015 Sep 17.

~



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

N° ISBN : 978-2-11-152292-3