



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS D'EFFICIENCE

MitraClip NTR et XTR TM

Traitement des patients avec insuffisance mitrale secondaire modérément sévère (3+) à sévère (4+), symptomatique malgré une prise en charge médicale optimale selon les recommandations, telle que déterminé par l'équipe multidisciplinaire (*heart team*) expérimentée dans l'évaluation et le traitement de l'insuffisance cardiaque et de pathologie valvulaire mitrale, et non éligibles à une intervention chirurgicale, avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche comprise entre 20 et 50%, et répondant aux critères anatomiques et échocardiographiques d'éligibilité (orifice régurgitant de la valve mitrale $> 30 \text{ mm}^2$; si l'orifice régurgitant de la valve mitrale est $\leq 30 \text{ mm}^2$, le volume télédiastolique indexé du ventricule gauche devra être $\leq 96 \text{ ml/m}^2$) afin de réduire le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et de mortalité toutes causes. Tous ces critères doivent être validés par une équipe multidisciplinaire (*heart team*). Les patients ayant un ventricule gauche fortement dilaté (défini par un volume télédiastolique indexé du ventricule gauche $> 96 \text{ ml/m}^2$) et une insuffisance mitrale modérée ou moindre, démontré par un orifice régurgitant.

Date de validation la CEESP : 21 janvier 2020

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

Sommaire

1.	Avis de la CEESP	5
1.1	Sur le contexte	5
1.1.1	Indication	5
1.1.2	Revendications de l'industriel	5
1.1.3	Contribution d'association de patients	5
1.2	Sur l'analyse de l'efficience	6
1.2.1	En ce qui concerne la conformité méthodologique	6
1.2.2	En ce qui concerne l'efficience	6
1.3	Sur l'analyse d'impact budgétaire	8
1.3.1	En ce qui concerne la conformité méthodologique	8
1.3.2	En ce qui concerne l'impact budgétaire	8
1.4	Conclusion de la commission	9
1.5	Données complémentaires attendues	9
2.	Synthèse des réserves émises par la CEESP	10
3.	Annexe 1 – Contexte de la demande	12
4.	Annexe 2 – Synthèse sur les choix méthodologiques de l'analyse de l'efficience	16
5.	Annexe 3 – Synthèse des résultats et des principales sources d'incertitude	23
6.	Annexe 4 – Analyse critique de l'étude d'efficience	25
6.2	Population d'analyse et utilisation des données individuelles	30
6.3	Modèle de décision et sa structure	30
6.4	Données de de vie ajustées sur la qualité de vie	31
6.5	Coûts du dispositif	32
6.6	Résultats et analyses de sensibilité	33
6.6.1	Résultats de l'étude d'efficience	33
6.6.2	Exploration de l'incertitude	33
7.	Annexe 5 - Synthèse de l'analyse sur les choix méthodologiques de l'impact budgétaire	37
8.	Annexe 6 - Synthèse des résultats et des principales sources d'incertitude de l'analyse d'impact budgétaire	40
8.1	Impact budgétaire	40
8.2	Analyses de sensibilité	41
9.	Annexe 7 – Analyse critique du modèle d'impact budgétaire	42
9.1	Objectif de l'analyse proposée	42
9.2	Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire	42
9.3	Structure du modèle	44
9.4	Parts de marché	44
9.5	Mesure et valorisation des coûts	45
9.6	Résultats de l'analyse d'impact budgétaire	46
9.6.1	Analyse de référence	46
9.6.2	Analyses de sensibilité	48

10. Annexe 8 – Echange avec l'industriel	50
Bibliographie	51

1. Avis de la CEESP

1.1 Sur le contexte

1.1.1 Indication

L'évaluation, présentée par le laboratoire Abbott Medical, soutient une demande d'inscription sur la liste des produits et prestations remboursables par l'Assurance Maladie des dispositifs Mitraclip NTR et Mitraclip XTR dans le cadre d'une extension d'indication.

La demande de remboursement concerne le traitement de l'insuffisance mitrale secondaire modérément sévère (3+) à sévère (4+), symptomatique malgré une prise en charge médicale optimale selon les recommandations, telle que déterminé par l'équipe multidisciplinaire (*heart team*) expérimentée dans l'évaluation et le traitement de l'insuffisance cardiaque et de pathologie valvulaire mitrale, et non éligible à une intervention chirurgicale, avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche comprise entre 20 et 50%, et répondant aux critères anatomiques et échocardiographiques d'éligibilité (orifice régurgitant de la valve mitrale $> 30 \text{ mm}^2$; si l'orifice régurgitant de la valve mitrale est $\leq 30 \text{ mm}^2$, le volume télédiastolique indexé du ventricule gauche devra être $\leq 96 \text{ ml/m}^2$) afin de réduire le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et de mortalité toute cause. Tous ces critères doivent être validés par une équipe multidisciplinaire (*heart team*).

Les patients ayant un ventricule gauche fortement dilaté (défini par un volume télédiastolique indexé du ventricule gauche $> 96 \text{ ml/m}^2$) et une insuffisance mitrale modérée ou moindre, démontré par un orifice régurgitant de la valve mitrale $\leq 30 \text{ mm}^2$, ne sont pas éligibles à MitraClip.

1.1.2 Revendications de l'industriel

Pour cette extension d'indication, l'industriel revendique une amélioration du service attendu importante (ASA II) des dispositifs MitraClip NTR et MitraClip XTR par rapport à l'absence d'alternative.

Il revendique un RDCR de 25 295 € par QALY pour l'utilisation de MitraClip NTR et XTR sur un horizon temporel de 10 ans. Ces revendications sont fondées sur l'évaluation de MitraClip NTR et XTR en association à un traitement médical optimal *versus* un traitement médical optimal seul.

L'industriel estime que la taille de la population cible de MitraClip NTR et MitraClip XTR dans l'insuffisance mitrale secondaire serait comprise entre 2 050 et 5 150 patients par an.

Au prix revendiqué des dispositifs de [REDACTED] € TTC, et en prenant en compte les deux indications d'insuffisance mitrale primaire et secondaire, le chiffre d'affaires annuel attendu la deuxième année pleine de commercialisation est compris entre 20 et 50 millions d'euros TTC.

L'industriel revendique par ailleurs un impact - **invalidé par la CEESP** - sur les pratiques professionnelles, l'organisation des soins et les conditions de prise en charge des malades¹. Les éléments du dossier ne permettent pas de documenter cet impact.

1.1.3 Contribution d'association de patients

Aucune contribution d'association de patients n'a été transmise dans le cadre de ce dossier.

¹ Les impacts sur les pratiques professionnelles, l'organisation des soins et les conditions de prise en charge des malades sont revendiqués dans le document « formulaire de dépôt auprès de la CEESP ».

1.2 Sur l'analyse de l'efficience

L'objectif de cette analyse d'efficience est d'évaluer le rapport coût-utilité de l'utilisation de MitraClip NTR et MitraClip XTR associée à un traitement médical optimal versus un traitement médical optimal seul dans la prise en charge des patients atteints d'insuffisance mitrale secondaire modérément sévère (3+) à sévère (4+), symptomatique malgré une prise en charge médicale optimale selon les recommandations, telle que déterminé par l'équipe multidisciplinaire.

Deux études prospectives, multicentriques, contrôlées, randomisées de supériorité visant à évaluer l'efficacité de MitraClip *versus* le traitement médical optimal (TMO) chez les patients atteints d'insuffisance mitrale secondaire sont actuellement disponibles : l'étude outre-atlantique COAPT et l'étude française ayant fait l'objet d'un PHRC, MITRA-FR.

Seules les données de l'étude COAPT ont été utilisées dans l'analyse de l'efficience proposée par l'industriel.

1.2.1 En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat du dispositif dans la population de l'indication est acceptable, bien qu'elle soulève cinq réserves importantes (cf. Tableau 1 de synthèse des réserves) :

- Absence d'analyse critique approfondie sur l'impossibilité de déduire un bénéfice clinique commun à partir des études cliniques outre-Atlantique (COAPT) et française (MITRA-FR) ;
- manque d'argumentation sur transposabilité de la population d'analyse de l'étude COAPT à la population des patients français (en termes de caractéristiques cliniques notamment) ;
- impossibilité d'extraire des effectifs de transition suffisamment élevés à partir des données individuelles de l'essai COAPT (notamment pour la stratégie TMO) et utilisation de méthode non conservatrice (*Last observed Carried Forward*, LOCF) dans l'analyse de scénario pour l'imputation des MR grades ;
- absence de discussion de la transposabilité des scores d'utilité issus de la population de l'étude COAPT à la population française et absence de discussion, et le cas échéant d'exploration dans des analyses de scénarios, des conséquences de l'algorithme de mapping utilisé (surestimation des scores d'utilité des patients dont l'IM est sévère) ;
- absence d'analyse de scénario pour explorer la forte incertitude structurelle sur l'estimation du RDCR de l'extrapolation des valeurs de court terme de deux paramètres clefs du modèle aux années suivantes et au-delà de 2 ans. Ces paramètres sont : la modélisation des complications à court terme, le nombre moyen d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque.

Ainsi qu'une réserve mineure : nécessité de recueillir des coûts de ré-hospitalisations à long terme issus d'une étude récente et correspondant aux caractéristiques de l'indication revendiquée et caractéristiques du groupe de patients « non opérés » dans l'étude de Trochu et al. (2015) non superposables à celles de l'indication de MitraClip NTR et XTR.

1.2.2 En ce qui concerne l'efficience

Avec un prix publié TTC de ████████ €, et selon les choix méthodologiques proposés par l'industriel en analyse de référence, la comparaison du dispositif MitraClip associé au TMO *versus* le TMO seul aboutit à un RDCR de 25 295 € par QALY. Pour les années de vie gagnées, le RDCR est de 21 177 €. La probabilité pour que MitraClip + MTO soit coût-efficace est de 90% pour une disposition à payer de 44 000 €.

Les résultats de l'évaluation économique proposée sont compatibles avec les caractéristiques de la population outre-Atlantique de patients inclus dans l'étude COAPT. Ces résultats ne sont pas transposables aux caractéristiques de la population française décrite par l'étude MITRA-FR qui n'a

pas démontré de différence statistiquement significative entre MitraClip + TMO et TMO en termes de pourcentage de décès toutes causes ou d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque à un an. A ce propos, une analyse exploratoire réalisée sur les données de l'étude COAPT en supposant que les matrices de transition du groupe TMO étaient les mêmes que celles du groupe MitraClip +TMO a abouti à un RDCR de 272 730 € /QALY.

Au-delà de la problématique de la transposabilité des résultats au contexte français, l'incertitude structurelle portant sur les états du modèle, l'extrapolation des probabilités de transition et les utilités demeure inexplorée. Ceci affecte la robustesse des résultats obtenus non seulement en raison de l'absence de scénarios testés mais également en raison de l'absence de données à moyen et à long terme sur l'effet du dispositif présumé constant au-delà de la période de suivi de l'étude clinique.

1.3 Sur l'analyse d'impact budgétaire

L'objectif de cette analyse est d'évaluer les conséquences budgétaires annuelles liées à l'introduction de MitraClip NTR et XTR sur le marché français dans le traitement des patients atteints d'insuffisance mitrale modérément sévère à sévère, secondaire, symptomatique malgré une prise en charge médicale optimale, avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche comprise entre 20 et 50%, et répondant aux critères anatomiques et échocardiographiques d'éligibilité (orifice régurgitant de la valve mitrale > 30 mm² et diamètre télésystolique du ventricule gauche < 70 mm) afin de réduire le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et de mortalité toute cause. Tous ces critères doivent être validés par une équipe multidisciplinaire ad hoc.

1.3.1 En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'évaluation de l'impact budgétaire du dispositif dans la population de l'indication est acceptable, bien qu'elle soulève 2 réserves importantes (cf. Tableau 2 de synthèse des réserves) :

- estimation de la population cible rendue difficile en raison notamment de l'absence de données épidémiologiques concernant les caractéristiques cliniques et échocardiographiques des patients relatives à l'indication revendiquée ;
- absence d'argumentation sur le calcul des parts de marché (que ce soit à partir d'hypothèses, de bases de données ou d'avis d'experts).

1.3.2 En ce qui concerne l'impact budgétaire

Selon les choix méthodologiques proposés par l'industriel, l'introduction de MitraClip dans la prise en charge des patients atteints d'insuffisance mitrale secondaire modérément sévère (3+) à sévère (4+), symptomatique malgré une prise en charge médicale optimale selon les recommandations, telle que déterminé par l'équipe multidisciplinaire génère une hausse des dépenses d'assurance maladie. Sur la période d'analyse 2020-2024, cette hausse cumulée serait de près de 257 millions d'euros (256 920 608 €).

Les analyses de scénarios réalisées sur le niveau de prix de MitraClip montrent qu'une augmentation de 20% du prix conduit à un impact budgétaire de [REDACTED] € (+15%) et une diminution de 20% du prix de MitraClip, à un impact budgétaire de [REDACTED] € (-15%).

L'impact budgétaire est vraisemblablement surestimé compte tenu de l'absence de données épidémiologiques concernant les caractéristiques cliniques et écho-cardiographiques des patients relatives à l'indication revendiquée.

Les sources d'estimation des événements cliniques utilisées dans les scénarios comparés ne permettent de fournir des estimations précises sur les coûts : les événements ayant lieu dans le mois suivant l'implantation de MitraClip NTR et XTR étaient extraits de l'étude outre-Atlantique et les ré-hospitalisations à moyen terme se fondaient sur des références françaises non actualisées.

Cependant, les résultats de l'impact budgétaire restent utiles pour renseigner sur les principaux postes de coûts liés à l'introduction du dispositif (prix du dispositif et sa pose) dans l'impact budgétaire annuel et l'impact cumulé sur 5 ans.

1.4 Conclusion de la commission

Compte tenu de ce qui précède, la Commission d'évaluation économique et santé publique (CEESP) est d'avis que les résultats de l'évaluation économique de MitraClip NTR et XTR associé au traitement médical optimal *versus* le traitement optimal seul ne peuvent être informatifs que dans le cas particulier d'une sous-population française présentant les mêmes caractéristiques que celles des patients de l'étude outre-Atlantique COAPT. Les deux essais cliniques (français et outre-Atlantique) ont en effet abouti à des résultats divergents en termes de démonstration du bénéfice clinique de MitraClip NTR et XTR.

Au-delà de ces éléments :

- l'incertitude structurelle portant sur l'extrapolation des probabilités de transition et les utilités affecte considérablement la robustesse des résultats en raison de l'absence d'analyses en scénario notamment sur les données à moyen et à long terme sur l'effet du dispositif présumé constant au-delà de la période de suivi de l'étude clinique.
- l'impact économique attendu de MitraClip dans la réduction des hospitalisations pour insuffisance cardiaque, d'amélioration de la survie et de la qualité de vie des patients n'est pas démontré dans le contexte français dans la mesure où les principales caractéristiques de la population outre-Atlantique (e.g. la sévérité de l'insuffisance mitrale et la prise en charge médicamenteuse des patients) ne sont pas transposables à celles de la population française.

1.5 Données complémentaires attendues

Les données suivantes, comparant l'association de MitraClip NTR et XTR et du traitement médical aux comparateurs disponibles, sont attendues :

- des données cliniques transposables à la population française et confirmant le bénéfice clinique de MitraClip NTR et XTR démontré dans l'étude outre-Atlantique ;
- des données d'utilité estimées à l'aide de l'EQ-5D ou d'un algorithme de transformation robuste, *a minima*, transposables à la population française.

2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

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

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

Tableau 1. Synthèse des réserves analyse de l'efficience

Libellé de la réserve	-	+	++
Données cliniques utilisées dans le modèle			
Absence d'analyse critique approfondie sur l'impossibilité de déduire un bénéfice clinique commun à partir des études cliniques outre-Atlantique (COAPT) et française (MITRA-FR)		+	
Choix structurants (population d'analyse)			
Manque d'argumentation sur la transposabilité de la population d'analyse de l'étude COAPT à la population des patients français (en termes de caractéristiques cliniques notamment)		+	
Modélisation			
Impossibilité d'extraire des effectifs de transition suffisamment élevés à partir des données individuelles de l'essai COAPT (notamment pour la stratégie TMO) et utilisation de la méthode LOCF dans l'analyse de scénario pour l'imputation des MR grades non conservatrice		+	
Résultats de santé			
- Transposabilité des scores d'utilité issus de la population de l'étude COAPT à la population française non explorée ni détaillée ; - Limites de l'algorithme de mapping utilisé et leurs conséquences sur l'estimation du RDCR non explicitées.		+	
Les coûts			
Caractéristiques du groupe de patients « non opérés » dans l'étude de Trochu et al. (2015) non superposables à celles de l'indication de MitraClip NTR et XTR.	-		
Exploration de l'incertitude (extrapolation des paramètres du modèle)			
Absence d'analyse de scénarios sur l'extrapolation de deux paramètres clefs du modèle (modélisation des complications à CT, nombre moyen d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque) aux années suivantes et au-delà de 2 ans.		+	

Tableau 2. Synthèse des réserves analyse de l'impact budgétaire

Libellé de la réserve	-	+	++
Choix structurants			
Estimation de la population cible rendue difficile en raison notamment de l'absence de données épidémiologiques concernant les caractéristiques cliniques et échocardiographiques des patients relatives à l'indication revendiquée.		+	
Absence d'argumentation sur le calcul des parts de marché (que ce soit à partir d'hypothèses, de bases de données ou d'avis d'experts).		+	

3. Annexe 1 – Contexte de la demande

3.1 Contexte administratif

Objet	Description (source industrielle)
Traitement	MitraClip NTR et XTR™
Laboratoire	Abbott Vascular
Domaine thérapeutique	Cardiologie interventionnelle
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	LPPR
Marquage CE	Date du marquage CE : 14 février 2018. Afin d'obtenir le marquage CE, Abbott Medical, a démontré auprès du BSI (Organisme Notifié n° 0086) que le système de clip percutané pour valve mitrale MitraClip NTR et le système de clip percutané pour valve mitrale MitraClip XTR, dispositifs de Classe III, respectaient les « Exigences essentielles » de sécurité et de performance décrites dans les annexes I, II-3 et II-4 de la directive 93/42/CEE du 14 juin 1993 relative aux dispositifs médicaux implantables. Le certificat de marquage CE a été octroyé sous le numéro CE643983. Le marquage CE a été transféré à l'organisme notifié BSI Pays Bas (n° 2797) en Février 2019 du fait du Brexit. Le certificat CE conserve le même numéro mais est maintenant émis par le BSI NL n° 2797. Selon l'indication soumise au BSI, et retenue dans le cadre de son marquage CE, les dispositifs de clip percutané pour valve mitrale MitraClip NTR et MitraClip XTR sont indiqués dans la reconstruction tissulaire des valves mitrales insuffisantes, soit la même indication que les dispositifs de la gamme MitraClip et MitraClip NT. Les indications et contre-indications d'emploi de MitraClip NTR et MitraClip XTR sont précisées dans la notice d'utilisation de ce produit.
Indication revendiquée au remboursement	Traitement des patients avec insuffisance mitrale secondaire modérément sévère (3+) à sévère (4+), symptomatique malgré une prise en charge médicale optimale selon les recommandations, telle que déterminé par l'équipe multidisciplinaire (heart team²) expérimentée dans l'évaluation et le traitement de l'insuffisance cardiaque et de pathologie valvulaire mitrale, et non éligibles à une intervention chirurgicale, avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche comprise entre 20 et 50%, et répondant aux critères anatomiques et échocardiographiques d'éligibilité (orifice régurgitant de la valve mitrale > 30 mm² ; si l'orifice régurgitant de la valve mitrale est ≤ 30 mm², le volume télé-diastolique indexé du ventricule gauche devra être ≤ 96 ml/m²) afin de réduire le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et de mortalité toutes causes. Tous ces critères doivent être validés par une équipe multidisciplinaire (heart team). Les patients ayant un ventricule gauche fortement dilaté (défini par un volume télé-diastolique indexé du ventricule gauche > 96 ml/m²) et une insuffisance mitrale modérée ou moindre, démontré par un orifice régurgitant

² Selon l'arrêté du 28 mars 2019 limitant la pratique de l'acte de pose de bioprothèses valvulaires aortiques par voie transcathéter à certains établissements de santé en application des dispositions de l'article L. 1151-1 du code de la santé publique, l'établissement de santé dispose d'une équipe pluridisciplinaire qui sélectionne les patients éligibles à l'intervention lors d'une réunion de concertation. Cette équipe est composée d'au moins un chirurgien cardiovasculaire et thoracique, un cardiologue interventionnel, un cardiologue clinicien, un échocardiographe et un anesthésiste-réanimateur. En fonction des situations cliniques, l'obtention de l'avis d'un gériatre est fortement recommandée. Le compte rendu de la réunion de concertation pluridisciplinaire est systématiquement intégré dans le dossier médical du patient.

SA revendiqué ASA revendiquée Statut particulier Prix revendiqué	de la valve mitrale $\leq 30 \text{ mm}^2$, ne sont pas éligibles à MITRACLIP.
	Suffisant
	II
	Aucun
Estimations populations et montants concernés (industriel)	[REDACTED] € TTC - Population cible : entre 2 050 et 5 150 patients par an - Population rejointe cumulée sur 5 ans : [REDACTED] patients - Montant remboursable annuel attendu à 5 ans au prix revendiqué : environ [REDACTED] d'euros cumulés sur 5 ans (dont plus de [REDACTED] d'euros la 5 ^{ème} année). - CA annuel, toutes indications confondues en 2e année pleine de commercialisation pleine : entre 20 et 50 millions €.
	- La prise en charge par l'Assurance Maladie de MITRACLIP, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté ³ du 07/12/2016 (Journal officiel du 09/12/2016). - La prise en charge par l'Assurance Maladie de MitraClip NT, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté ⁴ du 28/06/2017 (Journal officiel du 30/06/2017). - La prise en charge par l'Assurance Maladie de MitraClip NTR et XTR, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté ⁵ du 20/11/2018 (Journal officiel du 23/11/2018).
Historique du remboursement	

ASA : amélioration du service attendu ; CA : chiffre d'affaire ; HT : hors taxe ; LPPR : liste des produits et prestations remboursables ; TTC : toutes taxes comprises. SA : service attendu

³ Arrêté du 07/12/2016 portant inscription du système de clip percutané pour valve mitrale MitraClip de la société ABBOTT France SAS au titre III de la liste des produits et prestations remboursables de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 09/12/2016. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 22/10/2019].

⁴ Arrêté du 28/06/2017 portant inscription du système de clip percutané pour valve mitrale MitraClip NT de la société ABBOTT France SAS au titre III de la liste des produits et prestations remboursables de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 30/06/2017. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 22/10/2019].

⁵ Arrêté du 20/11/2018 portant inscription des systèmes de clip percutané pour valve mitrale MitraClip NTR et MitraClip XTR de la société ABBOTT France SAS au titre III de la liste des produits et prestations remboursables de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 23/11/2018. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 22/10/2019].

3.2 Contexte clinique

Objet	Description (source industrielle)
Mécanisme d'action du produit évalué	Les dispositifs MitraClip NTR et XTR assurent la préhension et la coaptation des valvules de la valve mitrale afin d'obtenir un rapprochement fixe des valvules tout au long du cycle cardiaque. L'objectif est de diminuer les fuites mitrales. Cette technique est une reproduction percutanée de la technique d'Alfieri qui visait à suturer bord à bord les feuillets valvulaires de la valve mitrale pour former un double orifice afin de réduire l'importance de la régurgitation.
Produit	Les systèmes MitraClip NTR et MitraClip XTR sont composés de 2 éléments principaux et d'accessoires : - Le système de mise en place du clip composé de 3 parties : - o Le clip - o Un manchon orientable - o Le cathéter de largage - Le cathéter guide orientable avec un dilateur. Les dispositifs MitraClip NTR et MitraClip XTR sont un dispositif complexe comprenant de nombreuses pièces dont l'assemblage nécessite environ 30 heures de travail pour chaque dispositif complet. Les kits complets MitraClip NTR sont disponibles sous une seule référence MSK0602-NTR soit : - Système de pose du clip : CDS0602-NTR - Cathéter guide orientable : SGC0302 Les kits complets MitraClip XTR sont disponibles sous une seule référence MSK0602-XTR soit : - Système de pose du clip : CDS0602-XTR - Cathéter guide orientable : SGC0302 Les accessoires des systèmes MitraClip NTR et XTR sont disponibles sous les références : - Stabilisateur : SZR01ST - Support élévateur : LFT01ST - Plateau de soutien : PLT01ST
Pathologie concernée	L'insuffisance mitrale (IM) est une dysfonction de la valve mitrale qui entraîne un défaut de coaptation des deux feuillets de la valve mitrale conduisant à un reflux de sang depuis le ventricule gauche vers l'oreillette gauche durant la systole ventriculaire. Deux principaux mécanismes permettent de décrire l'IM : - l'IM primaire : un défaut de la valve mitrale engendre à terme une insuffisance cardiaque. La principale cause de l'insuffisance mitrale primaire est dégénérative ; - l'IM secondaire (i.e. fonctionnelle) : le remodelage du ventricule gauche aboutit à une insuffisance cardiaque ; la valve mitrale est saine mais distendue. L'évaluation des dispositifs MitraClip NTR et MitraClip XTR porte sur l'IM secondaire.
Prise en charge thérapeutique	Le traitement médicamenteux de l'insuffisance cardiaque est le traitement de première intention de l'insuffisance mitrale secondaire. L'objectif du traitement est d'améliorer le statut clinique, la capacité fonctionnelle et la qualité de vie, prévenir le risque d'hospitalisation et réduire la mortalité. Les médicaments diminuent la surcharge volumétrique et abaissent la post-charge du ventricule gauche et peuvent ainsi diminuer la fuite mitrale lorsqu'elle est légère ou modérée.

	Dans le cas d'une insuffisance cardiaque persistante malgré un traitement médical optimal bien conduit, la resynchronisation cardiaque peut être associée. Elle permet de soulager les symptômes et de réduire la morbidité et la mortalité. Le bénéfice de la chirurgie valvulaire mitrale (remplacement ou plastie) est moins évident dans la prise en charge de l'insuffisance mitrale secondaire que dans la prise en charge de l'insuffisance mitrale primaire avec une surmortalité opératoire et un pronostic à long terme moins favorable compte tenu de l'existence de comorbidités sévères, de l'âge avancé des patients ou du facteur pronostic de la dysfonction ventriculaire gauche. A ce titre, les recommandations européennes envisagent la chirurgie de la valve mitrale dans le cadre d'une insuffisance mitrale secondaire d'origine ischémique en tant que procédure combinée à la revascularisation myocardique par pontage coronarien. Selon ces mêmes recommandations, la chirurgie isolée de la valve mitrale ne peut être envisagée que pour des patients ayant une insuffisance mitrale sévère, symptomatique réfractaire au traitement médical bien mené, ayant peu de comorbidités associées et pour lesquels la revascularisation ne constitue pas une indication.
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	MitraClip NTR et MitraClip XTR sont les seules options thérapeutiques disponibles chez les patients encore symptomatiques malgré une prise en charge optimisée depuis au moins 1 mois et sans alternative thérapeutique médicale ou chirurgicale incluant la resynchronisation et toute forme de revascularisation. Ces critères doivent être validés par l'équipe multidisciplinaire. Acte associé : Rétrécissement de l'orifice atrio-ventriculaire gauche par dispositif par voie veineuse transcutanée et voie transseptale avec guidage par échographie-doppler par voie transœsophagienne (DBBF198).
Essais en cours	Aucun essai en cours déclaré par l'industriel. Il est à noter qu'une étude européenne, prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée est en cours de réalisation. Il s'agit de l'étude RESHAPE-HF2 (NCT02444338) visant à montrer la supériorité de l'intervention MITRACLIP associée au traitement médical optimal sur le traitement médical optimal seul chez 420 patients ayant une insuffisance mitrale secondaire de grade 3+/4+ symptomatique. Le critère de jugement principal est un critère composite associant les décès toutes causes et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque à 24 mois de suivi. Selon le site internet ClinicalTrials.gov, les résultats inhérents au critère de jugement principal devraient être disponibles en mars 2021.

4. Annexe 2 – Synthèse sur les choix méthodologiques de l'analyse de l'efficience

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP
Objectif	
L'évaluation médico-économique a pour objectif d'analyser l'efficience et l'impact budgétaire de MitraClip NTR et MitraClip XTR dans le traitement des patients souffrant d'insuffisance mitrale secondaire modérément sévère à sévère comparée au traitement médicamenteux.	Conforme mais l'objectif devrait être précisé de la manière suivante pour l'analyse de l'efficience et l'analyse d'impact budgétaire : MitraClip NTR et MitraClip XTR + traitement médical optimal (TMO) <i>versus</i> traitement médical optimal (TMO). (cf. explication stratégies comparées)
Choix structurant	
Type d'analyse : Principale : analyse coût-utilité (QALY) Secondaire : analyses coût-efficacité (nombre d'années de vie gagnées et nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque évitées)	Conforme
Perspective : collective <u>Analyse en scénario</u> : aucune	Conforme
Horizon temporel : 10 ans <u>Analyses en scénario</u> : 2 ans et 20 ans	Ce choix est acceptable en raison de l'âge des patients (> 70 ans), de la mortalité observée (environ 20%) pour ce type de pathologie et de l'horizon sur lequel sont disponibles les données. Les analyses en scénarios proposées sont recevables.
Actualisation : 4% <u>Analyses en scénario</u> : 0%, 2,5% et 6%	Conforme
Source des données d'efficacité et de tolérance : - Données utilisées : données individuelles de l'essai clinique outre-Atlantique COAPT (patients américains et canadiens). Critère principal : le nombre d'hospitalisations récurrentes pour insuffisance cardiaque 24 mois après la procédure. - Données de l'essai clinique MITRA-FR (patients français) : résultats décrits mais non exploités en raison de l'impossibilité d'accès par l'industriel à ces données individuelles. Critère principal : évaluation du pourcentage de décès toutes causes ou d'hospitalisations non programmées pour insuffisance cardiaque à 12 mois de suivi.	- Les principaux résultats de COAPT et de MITRA-FR divergent en termes de démonstration du bénéfice clinique de MITRACLIP : ○ COAPT : réduction de 47% du taux d'admission pour IC des patients du groupe MITRACLIP (35,8% vs 67,9% patients/année) ; ○ MITRA-FR : pas de différence significative entre MITRACLIP et le TMO en termes de pourcentages de décès toutes causes ou d'hospitalisations pour IC à 12 mois (54,6% dans le groupe MITRACLIP vs 51,3% dans le groupe TMO) ; ○ Hétérogénéité très marquée en termes de résultats cliniques, des caractéristiques des patients inclus et de leur prise en charge. - Une analyse critique approfondie sur l'impossibilité de déduire un bénéfice clinique commun à partir de la synthèse des données disponibles n'a pas été

	réalisée par l'industriel (Réserve importante).
Population d'analyse en accord avec les caractéristiques de l'étude COAPT : patients souffrant d'une insuffisance mitrale modérément sévère à sévère (grades 3+ ou 4+), d'origine fonctionnelle (i.e. secondaire), symptomatique malgré une prise en charge médicale optimale, avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche comprise entre 20 et 50%, et répondant aux critères anatomiques et échocardiographiques d'éligibilité (orifice régurgitant de la valve mitrale > 30 mm² et diamètre télésystolique du ventricule gauche < 70 mm). <u>Analyses en scénario</u> : aucune	La population d'analyse est informative si on se réfère uniquement à sa comparabilité avec les caractéristiques des patients de l'étude COAPT. En revanche, sa transposabilité aux caractéristiques de la population de l'essai français pose question. Par exemple, la prise du traitement médical optimal dans l'étude COAPT diffère de celle de l'étude MITRA-FR et les patients de l'étude COAPT présentent une IM plus sévère (évaluée par la surface moyenne de l'orifice de régurgitation) mais ils remplissent globalement les critères de l'indication revendiquée (orifice de régurgitation >30 mm² pour COAPT <i>versus</i> >20mm² pour MITRA-FR). Il existe en effet une incertitude structurelle sur l'adéquation de l'analyse de référence proposée au contexte français. La discussion de la transposabilité de la population d'analyse de l'étude COAPT aux caractéristiques des patients français n'est pas suffisamment argumentée (Réserve importante).
Stratégie évaluée : MitraClip NTR et MitraClip XTR Stratégie comparée : Traitement médical optimal (TMO) <u>Analyses en scénario</u> : aucune	Les stratégies à comparer sont recevables dans le cadre de cette évaluation économique. MitraClip NTR et MitraClip XTR sont néanmoins associés à un traitement médical optimal dans le traitement des patients souffrant d'IM secondaire. Les deux essais pivots mentionnés (COAPT sur lequel repose l'évaluation économique proposée et MITRA-FR) visent à évaluer l'efficacité de MitraClip associé au traitement médical optimal <i>versus</i> le traitement médical optimal seul chez les patients atteints d'insuffisance mitrale secondaire. La stratégie évaluée devrait donc le mentionner clairement.
Modélisation	
Population simulée : Mêmes caractéristiques que la population de l'étude COAPT : sélection des patients correspondant à l'indication revendiquée : - MR grade 3+ ou 4+ à l'inclusion - étiologie fonctionnelle (IM secondaire) - âge moyen de 72 ans au début du modèle - 64 % d'hommes <u>Analyse en scénario</u> : aucune	L'analyse critique de la population d'analyse s'applique également à l'analyse de la population simulée (par exemple, les patients de la population outre-Atlantique avaient une IM plus sévère que ceux de la population de l'étude MITRA-FR).
Type de modèle : modèle de cohortes de Markov. Etats du modèle : Trois états de santé ont été définis. - 1^{er} état : patients ayant un niveau de MR égal à 0 (absence de	- La structure du modèle proposée est recevable. - Les 3 états non absorbants du modèle sont exclusivement définis en fonction du niveau de grade de MR (et du niveau NYHA) sans être qualifiés en termes

régurgitation mitrale) et patients ayant des niveaux de MR faible à modéré, de niveau 1+ et 2+ ;

- 2^{ème} état : patients ayant des niveaux de régurgitation mitrale sévère à très sévère (3+ à 4+).
- 3^{ème} état de santé : décès.

Les MR grades ont été regroupés : 0 et 1+ avec 2+, et 3+ avec 4+ en raison des faibles nombres de patients dans chaque grade dans l'étude COAPT.

Probabilités de transition : elles ont été estimées en utilisant les données individuelles de l'étude COAPT par période correspondant à chaque cycle.

Durée des cycles : la longueur des cycles correspond aux fréquences des visites pendant la durée de l'étude COAPT (à 30 jours, 6 mois, 12 mois, 18 mois, 24 mois), puis à des cycles annuels.

Une correction de demi-cycle a été appliquée dans chaque état.

Analyses en scénario :

- Scénario fondé sur l'hypothèse selon laquelle les matrices de transition du groupe TMO étaient les mêmes que celles du groupe MitraClip NTR / XTR (aucune différence d'efficacité sur l'amélioration de grade MR) ;
- Scénario sur la durée de simulation (2 et 20 ans).

Probabilités associées aux évènements à 30 jours post-intervention (à partir de l'étude COAPT)

Tableau 3. Probabilités associées aux événements à 30 jours

Evènements	Valeurs	Commentaires industriel / source
Accident vasculaire cérébral	0,3%	COAPT
Infarctus du myocarde	0,3%	COAPT
Fibrillation auriculaire	1,7%	COAPT
Chirurgie cardiaque non élective suite à une complication liée au DM	0,3%	COAPT
Communication inter-auriculaire iatrogène nécessitant une intervention	0,7%	COAPT

plus précis renseignant sur l'état de santé du patient.

- Les données individuelles actuelles de l'essai COAPT ne permettent pas d'extraire des effectifs de transition suffisamment élevés notamment pour la stratégie TMO et la méthode LOCF utilisée dans l'analyse de scénario pour l'imputation des MR grades manquants n'est généralement pas conservatrice (**Réserve importante**).

Il existe une incertitude sur la transposabilité des probabilités associées aux évènements à 30 jours post-intervention au contexte français. Néanmoins, ces estimations seraient recevables pour une analyse d'efficience compatible avec les caractéristiques de la population outre-Atlantique.

L'absence de données sur le devenir des patients ayant eu un évènement à court terme (décès ou survie) est source d'incertitude structurelle (cf. analyse de l'incertitude).

Hypothèse : au-delà des 30 jours post-implantation, les coûts liés au suivi des AVC, infarctus du myocarde et fibrillations auriculaires ont été modélisés en appliquant les mêmes fréquences aux patients vivants tout au long du suivi appliqué.

Analyse en scénario : aucune

Extrapolation

1. Probabilités de transition : les probabilités de transition entre 1 an et 2 ans sont appliquées aux années suivantes.
2. Fréquences des suivis des complications à court terme : fréquences observées à court terme appliquées aux sujets vivants tout au long du suivi (hypothèse conservatrice)
3. Nombre moyen d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque au-delà de 2 ans : extrapolation du nombre moyen d'hospitalisations survenus à 2 ans.

Analyse en scénario : aucune

L'extrapolation des valeurs de court terme de deux paramètres clefs du modèle (modélisation des complications à CT, nombre moyen d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque) aux années suivantes et au-delà de 2 ans génère une forte incertitude structurelle sur l'estimation du RDCR (Cf. Paragraphe analyse de l'incertitude) (**Réserve importante**).

Valorisation des états de santé

Les questionnaires SF-36 sont disponibles dans la cohorte COAPT à l'inclusion, 30 jours, 6 mois et 1 an pour les 2 stratégies.

Les données de l'instrument de qualité de vie SF-36 de l'étude COAPT ont été converties en scores d'utilité à l'aide d'un algorithme en 2 étapes :

- prédire les réponses au questionnaire EQ-5D grâce à l'algorithme de mapping proposé par Gray et al. (2004) ;
- appliquer les préférences françaises *via* les tarifs français (Chevalier et al, 2013).

Tableau 4. Utilités pour la stratégie TMO selon l'algorithme en deux étapes

		MR 0/1/2	MR 3/4
Inclusion	N		311
	Moyenne		0,58
	Ecart type		0,28
30 jours	N	88	215
	Moyenne	0,60	0,61
	Ecart type	0,29	0,29

- Compte tenu de l'hétérogénéité des populations et des résultats des études COAPT et MITRA-FR, il est regrettable que l'industriel ne discute pas la transposabilité des scores d'utilité issus de l'étude outre-Atlantique à la population française.
- Les limites de l'algorithme de mapping utilisé et leurs conséquences sur l'estimation du RDCR n'ont pas été explicitées (**Réserve importante pour les 2 critiques**).

6 mois	N	91	173
	Moyenne	0,64	0,61
	Ecart type	0,28	0,30
1 an	N	91	127
	Moyenne	0,62	0,66
	Ecart type	0,29	0,28

Tableau 5. Utilités pour la stratégie MitraClip selon l'algorithme en deux étapes

		MR 0/1/2	MR 3/4
Baseline	N		302
	Moyenne		0,60
	Ecart type		0,26
30 jours	N	260	31
	Moyenne	0,78	0,68
	Ecart type	0,25	0,29
6 mois	N	244	20
	Moyenne	0,77	0,70
	Ecart type	0,24	0,29
1 an	N	219	16
	Moyenne	0,76	0,65
	Ecart type	0,23	0,28

- Non utilisation des résultats agrégés des données françaises de l'EQ-5D : la publication de l'étude MITRA-FR fournissent une valeur agrégée issue du questionnaire d'EQ-5D

Analyses en scénario : Aucune

Les catégories des coûts et leur valorisation

<u>Les coûts du traitement médical optimal</u> : le coût du traitement et son suivi ont été estimés en se fondant sur les recommandations de la HAS sur la prise en charge thérapeutique selon le stade fonctionnel NYHA de l'insuffisance cardiaque systolique (ICS). Les coûts de prise en charge	L'estimation des coûts de MitraClip NTR et XTR relative aux ré-hospitalisations, que ce soit à court terme ou à long terme, pose problème (Réserve mineure) : les coûts de ré-hospitalisations à court terme : les événements ayant lieu dans le mois suivant l'implantation de MitraClip NTR et XTR devraient être
--	---

médicamenteuse ont été calculés pour chaque stade NYHA (sauf pour les patients au stade NYHA III et IV).

Ces coûts ont été valorisés à partir des données AMELI.

Les coûts des dispositifs MitraClip NTR et XTR regroupent :

- les coûts des examens pré-opératoires (échographie transœsophagienne, scanner, bilan biologique, test de temps de coagulation activée, consultation spécialisée d'anesthésie, bilan bactériologique) ;
- le coût d'implantation de MitraClip NTR et XTR ;
- le coût d'hospitalisation associé à la pose de MitraClip NTR et XTR valorisé principalement par le calcul du coût de production moyen pour les hôpitaux publics et privés issu de l'ENCC ;
- les coûts de ré-hospitalisation de court terme identifiés selon les événements ayant lieu dans le mois suivant l'implantation de MitraClip NTR et XTR dans l'étude COAPT.

Les coûts de ces événements ont été valorisés à partir de l'ENC en identifiant les séjours correspondant et en utilisant les données de l'ATIH alors que les coûts de leurs complications à LT ont été valorisés à partir d'estimations issues de publications.

Tableau 6. Coûts des événements et leur source

Ressources	Coûts	Sources
MitraClip NTR ou XTR		Prix revendiqué
Examens pré-opératoires	440€	NGAP, TNB, CCAM, NABM
Hospitalisation initiale (pose de MitraClip + transport)	8 844€	ENCC
Ré-hospitalisations à court terme (< 30 jours)	7 121€	Publications, ENC (2016)
- complications vasculaires majeures,		
- AVC,	6 057€	
- IDM,	3 686€	
- communication interauriculaire,	6 711€	
- fibrillation auriculaire	3 321€	
Ré-hospitalisations au-delà de 30 jours (AVC, IDM, fibrillation auriculaire)	4 318€	Chevreul et al. (2013), Philippe et al. (2017), Chevalier et al. (2014), Trochu et al. (2015).

vérifiés sur des données françaises ;

- les coûts de ré-hospitalisations à long terme : ces coûts devraient être issus d'une étude récente correspondant aux caractéristiques de l'indication revendiquée de MitraClip NTR et XTR. Les caractéristiques du groupe des patients « non opérés » dans l'étude de Trochu et al. (2015) ne sont pas superposables à celles de l'indication de MitraClip NTR et XTR.

Décès	791€	INSEE, NGAP, ENC	
<i>Analyse en scénario</i> : aucune			
Validation du modèle			
Validation interne : le modèle a été développé par un statisticien et validé par un second. La validation interne a été réalisée <i>via</i> des contrôles de cohérence pour les analyses principales et les analyses de sensibilité déterministes ou probabilistes. Comparaison avec d'autres modèles : les résultats de santé n'ont pas été comparés à ceux d'autres modèles similaires en raison de l'absence d'évaluations publiées. Validation externe : vérification que les taux de mortalité dans la population simulée sont du même ordre de grandeur que ceux observés chez des patients âgés à risques, avec une insuffisance mitrale secondaire.			La description de la validation du modèle est globalement acceptable.
Exploration de l'incertitude			
Analyses déterministes : des analyses sur les principaux paramètres et des analyses en scénario (ex. principaux choix structurants, sources de données, hypothèses du modèle) ont été effectuées. Analyses probabilistes : analyses de type « plan coût-utilité/efficacité » et « courbe d'acceptabilité €/QALY. Les paramètres intégrés dans l'analyse probabiliste tels que l'âge à l'entrée du modèle, le pourcentage d'hommes, les coûts, les utilités, les fréquences de survenue des événements à court terme et le nombre moyen d'hospitalisation.			Les méthodes utilisées pour réaliser les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes sont très claires et acceptables. Toutefois l'extrapolation des valeurs de court terme de deux paramètres clefs du modèle (modélisation des complications à CT, le nombre moyen d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque) aux années suivantes et au-delà de 2 ans génère une forte incertitude structurelle sur l'estimation du RDCR. Aucune analyse de scénario n'a été proposée pour explorer l'incertitude associée à ces trois paramètres du modèle (Réserve importante).

5. Annexe 3 – Synthèse des résultats et des principales sources d'incertitude

Les résultats présentés ci-dessous sont à interpréter dans le cadre strict des choix méthodologiques présentés en annexe 2.

Analyse de référence			
En analyse de référence, MitraClip (+TMO) est comparé au TMO.			
Tableau 7. Résultats de l'analyse de référence en termes de QALY			
	QALY	Années de vie actualisées (LY)	Mortalité à 10 ans
MitraClip	3,223	4,439	73,16%
TMO	1,920	2,882	94,87%
Incrémental	1,303	1,557	

RDCR	MitraClip versus TMO
Coût par QALY gagné	25 295 €
Coût par année de vie gagnée	21 177 €

Analyse de sensibilité probabiliste	
Figure 1. Plan coût-utilité – Source : rapport de l'efficience –Abbott –Juin 2019	
Figure 2. Courbe d'acceptabilité €/QALY – Source : Abbott - rapport de l'efficience – Juin 2019	

Analyse de sensibilité déterministes (en scénario)

Les principaux choix, hypothèses et sources retenus par l'industriel influençant la variabilité du RDCR sont : l'horizon temporel, le taux d'actualisation et les probabilités associées aux transitions dans le modèle.

Tableau 9. Résultats des analyses de sensibilité en termes de RDCR

Scénario (choix structurants, choix de modélisation, hypothèses, sources)			Résultats
Nom	AR RDCR = 25 295€	AS	RDCR (€/QALY)
Horizon temporel	10 ans	5 ans	48 900
		20 ans	18 745
Actualisation	4%	0%	20 766
		2,5%	23 526
		6%	27 781
Probabilités associées à la progression des individus dans le modèle	Données manquantes sur le MR grade non prises en compte	Imputation par le dernier MR grade renseigné : <i>Last observation carried forward</i> (LOCF)	23 908

L'étude MITRA-FR n'ayant pas démontré de différence statistiquement significative entre MitraClip + TMO et TMO en termes de pourcentage de décès toutes causes ou d'hospitalisations pour IC à 1 an, une analyse de scénario a été réalisée en supposant que les matrices de transition du groupe TMO étaient les mêmes que celles du groupe MitraClip + TMO.

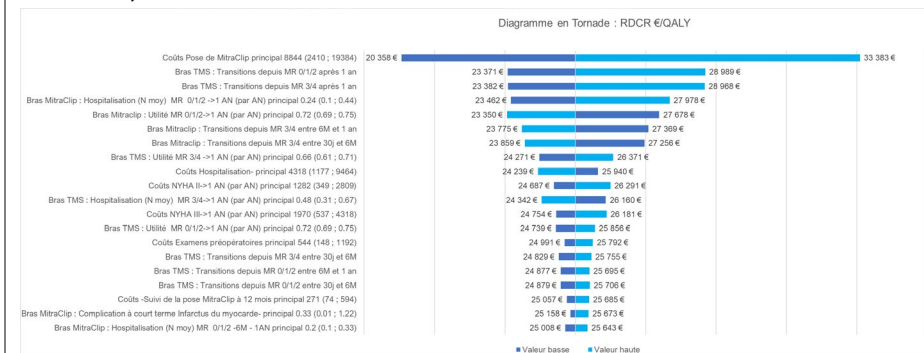
Tableau 10. Scénario où les matrices de transition sont les mêmes pour les 2 stratégies

	Coût	QALY	RDCR
MitraClip + TMO	■ €	3,223	272 730 €/QALY
TMO	■ €	3,105	
Incrémental	■ €	0,118	

Analyse de sensibilité déterministe (principaux paramètres)

Les paramètres qui ont le plus d'impact sur les résultats sont :

- le coût de la pose de MitraClip,
- la transition du groupe TMS depuis le grade MR 0/1/2 après 1 an,
- la transition du groupe TMS depuis le grade MR 3/4 après 1 an.

Figure 3. Diagramme de Tornado – Source : ABBOTT - rapport de l'analyse de l'efficience, Juin 2019

- Coût de la pose de MitraClip : RDCR par QALY varie de 20 358 € à 33 383 €.
- Le pourcentage de patients qui transitent depuis le grade MR 0/1/2 varie de 38,9 % à 67,5 % (53,3 % en analyse de référence). Lorsque l'on considère la borne supérieure de transitions (67,5 %) le RDCR diminue et passe de 25 295 €/QALY (analyse de référence) à 23 371 €/QALY. Si au contraire on considère la borne inférieure (38,9 %), le RDCR augmente et passe à 28 989 €/QALY.
- Le pourcentage de patients qui transitent depuis le grade MR 3/4 varie de 39,5 % à 66,0 % (52,8 % en analyse de référence). Lorsque l'on considère la borne supérieure de transitions (66,0 %), le RDCR diminue et passe de 25 295 €/QALY (analyse de référence) à 23 382 €. Si au contraire on considère la borne inférieure (39,5 %), le RDCR augmente sensiblement et passe à 28 968 €/QALY.

6. Annexe 4 – Analyse critique de l'étude d'efficience

Cette Annexe propose une analyse pour les éléments et les résultats nécessitant une analyse critique approfondie. L'horizon temporel, la perspective, l'actualisation, les stratégies à comparer sont conformes aux recommandations en vigueur du guide méthodologiques de la HAS et n'exigent pas de précisions complémentaires.

6.1 Les sources de données cliniques utilisées

Les sources de données cliniques identifiées dans le dossier sont :

- A titre principal, deux études prospectives, multicentriques, contrôlées, randomisées de supériorité visant à évaluer l'efficacité de MitraClip *versus* le traitement médical optimal (TMO) chez les patients atteints d'insuffisance mitrale secondaire : l'essai américain COAPT (*Cardiovascular Outcomes Assessment of the MITRACLIP Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients with Functional Mitral Regurgitation*) et l'essai français ayant fait l'objet d'un PHRC (sur la période de décembre 2013 à mars 2017), MITRA-FR.
- A titre indicatif, trois méta-analyses issues d'une revue de littérature (Giannini C *et al.*, 2018, Chiarito M *et al.*, 2018 et Takagi H *et al.*, 2017) qui intégraient des études non randomisées.

Seules les données de l'étude COAPT ont été utilisées dans l'analyse de l'efficience proposée par l'industriel.

Aucune étude spécifique n'est disponible pour les dispositifs MitraClip NTR et MitraClip XTR. Les données cliniques disponibles sont spécifiques au système MitraClip de première génération. **Considérant que les modifications techniques entre MitraClip et les générations faisant l'objet de la demande sont de nature incrémentale, l'extrapolation des données disponibles portant sur MitraClip au bénéfice de MitraClip NTR et XTR est acceptable.**

6.1.1 Etude COAPT

► Caractéristiques de l'étude COAPT

L'étude COAPT, sponsorisée par le fabricant du dispositif MITRACLIP, est une étude visant à montrer la supériorité de MitraClip (de première génération) associé au traitement médical optimal *versus* le traitement médical optimal seul chez des patients ayant :

- une insuffisance mitrale secondaire symptomatique de grade 3+ ou 4+ ;
- un traitement médical optimal pour la prise en charge des coronaropathies, des dysfonctions ventriculaires gauche, de la régurgitation mitrale et de l'insuffisance cardiaque ;
- une classe fonctionnelle NYHA de II à IV ambulatoire ;
- au moins une hospitalisation pour insuffisance cardiaque dans les 12 mois précédant la sélection et/ou un taux de BNP corrigé ≥ 300 pg/mL ou un taux de NT-proBNP corrigé $\geq 1\,500$ pg/mL ;
- une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) comprise entre 20 et 50% dans les 90 jours précédant l'inclusion du patient.

Les critères de jugement principaux étaient :

- **Efficacité** : le nombre d'hospitalisations récurrentes pour insuffisance cardiaque 24 mois après la procédure ;
- **Sécurité** : le pourcentage de patients indemnes de complications liées à la procédure à un an, sachant qu'un objectif de performance pré-spécifié avait été fixé à 88%.

A noter que les critères relatifs à la mortalité tels que la mortalité toutes causes à 12 mois (évaluée en non infériorité), le décès toutes causes à 24 mois de suivi (évalué en supériorité) et la proportion de patients vivants avec une classe fonctionnelle NYHA I/II à 12 mois de suivi ont été considérés comme critères de jugement secondaire.

► Principaux résultats de l'étude

Pour les critères principaux d'efficacité et de sécurité, l'étude COAPT a démontré :

- une réduction de 47% du taux d'admission pour insuffisance cardiaque (une ou plusieurs poussées) des patients du groupe MITRACLIP qui a donc été de 35,8% patients/année contre 67,9% patients/année pour les patients du groupe traitement médical optimal. Le HR était de 0,53 [IC95% : 0,4-0,7].
- le pourcentage de patients indemnes de complications en rapport avec la technique à un an était de 96,6% (supérieur à 88,0%, $p < 0,001$). Les hémorragies sévères et les chocs cardiogéniques n'ont pas été inclus.

Concernant les critères secondaires, les estimations des décès toutes causes étaient :

- à un an : 19,1% dans le groupe MITRACLIP *versus* 23,2% dans le groupe traitement médical optimal. Le HR était de 0,81, IC95% = [0,57 – 1,15] ;
- à deux ans : 29,1% dans le groupe MITRACLIP *versus* 46,1% dans le groupe traitement médical optimal. Le HR était de 0,62, IC95% = [0,46 - 0,82].

Il est à noter que :

- les patients inclus sont très sélectionnés avec une insuffisance mitrale marquée ;
- la prise en charge des patients du groupe MITRACLIP était meilleure que celle du groupe traitement médical à l'inclusion et durant le suivi. **Dans le groupe MITRACLIP, les patients étaient traités avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine ou de la néprilysine.**

6.1.2 Etude MITRA-FR

L'étude MITRA-FR n'a pas été utilisée dans l'analyse économique proposée par l'industriel.

► Caractéristiques de l'étude

L'étude MITRA-FR, une étude française à financement public, a fait l'objet d'un Programme Hospitalier de Recherches Cliniques (PHRC) initié en décembre 2013 et dont les résultats à 12 mois ont été présentés en août 2018 et les résultats à 24 mois, en septembre 2019.

MITRA-FR est une étude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée, en ouvert visant à montrer la supériorité de MitraClip (de première génération) associé au traitement médical optimal *versus* le traitement médical optimal seul chez des patients ayant :

- une insuffisance mitrale sévère secondaire (Carpentier type III restrictif) caractérisée par un volume de régurgitation > 30 mL/batt et une surface de l'orifice régurgitant > 20 mm² ;
- une classe fonctionnelle NYHA de II à IV ;
- une fraction d'éjection ventriculaire gauche comprise entre 15 et 40% ;
- au moins une hospitalisation pour insuffisance cardiaque pendant les 12 mois précédant l'inclusion ;
- un traitement médical optimisé.

Le critère de jugement principal était l'évaluation du pourcentage de décès toutes causes ou d'hospitalisations non programmées pour insuffisance cardiaque à 12 mois de suivi.

Les critères de survie globale à 30 jours, 6 mois, 12 mois et 24 mois ; de survie spécifique d'origine cardiovasculaire à 30 jours, 6 mois, 12 mois et 24 mois ; de survie sans événement cardiovasculaire majeur à 30 jours, 6 mois, 12 mois et 24 mois ont été considérés comme des critères secondaires.

A noter également que le protocole de MITRA-FR prévoyait un critère médico-économique secondaire comparant l'efficacité et les coûts. Une demande a été formulée à l'investigateur principal de cet essai pour vérifier si ce critère a été analysé.

► Principaux résultats de l'étude

- **Concernant le critère principal d'efficacité**, l'étude MITRA-FR n'a pas démontré de différence significative entre MITRACLIP et le traitement médical en termes de pourcentages de décès toutes causes ou d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque à 12 mois. Le risque de décès toutes causes ou d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque non prévue était de 54,6% dans le groupe MITRACLIP *versus* 51,3% dans le groupe traitement médical optimal. L'odds ratio était de 1,16 (IC 95% = [0,73 - 1,84]).
- A 24 mois de suivi, ces résultats d'efficacité sont maintenus : 63,8% (MITRACLIP) *versus* 67,1% (traitement médical optimal). Le HR était de 1,01 (IC95% = [0,77-1,34]).
- **Concernant les critères de jugement secondaires** :
 - les estimations de décès toutes causes à 12 mois étaient de 22,3% dans le groupe MitraClip *versus* 22,4% dans le groupe traitement médical ;
 - les estimations de décès cardiovasculaires à 12 mois étaient de 21,7% dans le groupe MitraClip *versus* 20,4% dans le groupe traitement médical.

6.1.3 Analyse critique de la sélection des sources de données cliniques utilisées par l'industriel

Dans l'analyse de référence de son évaluation économique soumise à la HAS, l'industriel a utilisé les données de l'étude COAPT :

- en argumentant ce choix par le fait que les données individuelles de l'étude MITRA-FR n'étaient pas disponibles ;
- en considérant que les populations des deux essais étaient globalement comparables pour les caractéristiques suivantes :
 - IM de grade 3+ ou 4+ à l'inclusion ;
 - étiologie fonctionnelle (IM secondaire) ;
 - âge moyen des patients comparable à l'inclusion dans le modèle.
- en reconnaissant certaines différences entre l'étude COAPT et l'étude MITRA-FR qui rendaient, selon lui, les deux études complémentaires.

Les principales différences entre COAPT et MITRA-FR sont synthétisées dans le tableau 11.

Tableau 11. Différences entre COAPT et MITRA-FR - Source : rapport technique de l'efficience – Abbott Medical - Juin 2019

Catégorie	Critère	MITRA-FR	COAPT
Critère principal d'efficacité	Critère principal d'efficacité	Critère de jugement composite : pourcentage de décès toutes causes ou d'hospitalisations non programmées pour insuffisance cardiaque 12 mois et 24 mois après la date de randomisation (critère principal combinant des composants compétitifs et incluant l'incidence cumulative de toutes les hospitalisations pour IC pendant le suivi).	Pourcentage d'hospitalisations récurrentes pour insuffisance cardiaque à 24 mois, analysé lorsque le dernier sujet a terminé les 12 mois de suivi.
Sévérité et Caractéristiques cliniques à l'inclusion	Sévérité des patients	Pourcentage plus élevé de patients présentant une IM modérément sévère ou sévère à 1 an.	IM plus sévère, évaluée par la surface moyenne de l'orifice de régurgitation (41 mm ² <i>versus</i> 31 mm ²).
	Fraction d'éjection du ventricule gauche (ou FEVG)	FEVG entre 15% et 40%.	FEVG entre 20% et 50%.
	Comorbidités	13,5% et 29,3% des patients inclus avaient respectivement une pathologie rénale ou un diabète.	56,8% et 37,3% des patients inclus avaient respectivement une pathologie rénale ou un diabète.
Modalités de prise en charge : traitement médical optimal	Modalités de prise en charge : traitement médical optimal	Traitement ajusté pendant le suivi selon les critères de « vie réelle » : les patients ont par exemple bénéficié de la combinaison sacubitril / valsartan (ENTRESTO) devenue disponible en France au cours de l'étude.	Traitement maximisé avant l'étude et peu de variation dans la prise en charge au cours de l'étude : traitement adéquat selon les recommandations, dont un traitement pour la coronaropathie, la dysfonction ventriculaire gauche, l'IM et l'insuffisance cardiaque.
Résultats	Critère principal	Décès toutes causes et hospitalisations pour insuffisance mitrale : • 54,6% (MitraClip) <i>versus</i> 51,3% (traitement médical optimal) ; • HR=1,16 [IC 95% : 0,73 – 1,84].	Hospitalisations pour insuffisance mitrale • 35,8% (MitraClip) <i>versus</i> 67,9% (traitement médical optimal) ; • HR= 0,53 [IC95% : 0,4-0,7].
Financement		Programme Hospitalier de Recherches Cliniques (PHRC).	Laboratoire Abbott (fabricant du dispositif MITRACLIP).

L'examen de ces différences montre qu'il existe :

- une **hétérogénéité très marquée** entre les deux études en termes de caractéristiques des patients inclus et de leur prise en charge. Comparativement à COAPT, MITRA-FR est un essai clinique en vie réelle reflétant la pratique française actuelle. Néanmoins, les résultats de données de qualité de vie issues de cet essai français à 12 mois doivent être interprétés avec prudence en raison du pourcentage important de données manquantes (près de 40% dans les deux groupes) ;
- au-delà des différences au niveau du design clinique et des caractéristiques des populations, **les principaux résultats cliniques sont divergents en termes de démonstration du bénéfice clinique de MITRACLIP** : MITRA-FR, étude française à financement public, n'a pas montré l'apport du dispositif MITRACLIP en sus d'un traitement médical optimal en termes de réduction du pourcentage de décès toutes causes ou d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque à 12 mois (ces résultats ont été récemment confirmés par le suivi des patients à 24 mois⁶) entre MITRACLIP associé au traitement médical optimal et le traitement médical optimal seul alors que l'étude COAPT, sponsorisée par l'industriel, a démontré un bénéfice clinique en termes de réduction des ré-hospitalisations pour insuffisance cardiaque à 24 mois et en termes de taux de mortalité toutes causes à 24 mois en faveur de MITRACLIP associé au traitement médical optimal.

Cet examen des données induit les conclusions suivantes :

- l'impossibilité, à partir de ces deux études, de conclure à **un bénéfice clinique en faveur de MITRACLIP. La synthèse de l'ensemble des informations** recueillies à partir des essais cliniques actuels (ainsi que des trois méta-analyses citées par l'industriel dans le rapport) ne permet pas :
 - o d'affirmer l'existence d'un gain de santé en faveur de MITRACLIP ;
 - o ni d'infirmer une absence de différences en termes de gain de santé entre MITRACLIP associé au traitement médical optimal et le traitement médical optimal seul.
- la **non transposabilité** entre les modalités de prise en charge médicamenteuse de la population outre-Atlantique (composées de patients américains et canadiens) de l'étude COAPT et celles de la population française présentée dans l'essai MITRA-FR.

Disposant de deux essais pivot réalisés sur des périodes superposables, les données individuelles utilisées dans le modèle économique de l'industriel devraient idéalement être issues de ces deux essais :

- L'industriel mentionne qu'il n'a pas utilisé les données individuelles de l'essai clinique français MITRA-FR en raison de leur indisponibilité.
- Même si l'utilisation des données individuelles françaises avait été envisageable, elle n'aurait pas permis de mener une évaluation économique valide en raison de l'impossibilité de conclure à un bénéfice clinique commun en faveur de MITRACLIP résultant des deux études outre-Atlantique et française.

Les données cliniques actuelles permettent d'analyser l'efficience du dispositif MITRACLIP selon les caractéristiques de la population de l'étude COAPT. Elles ne sont pas généralisables aux données de la population française recrutée dans l'essai MITRA-FR.

⁶ Lung B, Armoiry X, Vahanian A, Boutitie F, Mewton N, Trochu JN, *et al.* Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation: outcomes at 2 years. Eur J Heart Failure. 2019

6.2 Population d'analyse et utilisation des données individuelles

La population d'analyse a été définie à partir de celle de l'étude COAPT : patients souffrant d'une insuffisance mitrale modérément sévère à sévère (grades 3+ ou 4+), d'origine fonctionnelle (i.e. secondaire), symptomatique malgré une prise en charge médicale optimale, avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche comprise entre 20 et 50%, et répondant aux critères anatomiques et échocardiographiques d'éligibilité (orifice régurgitant de la valve mitrale $> 30 \text{ mm}^2$ et diamètre téléstolique du ventricule gauche $< 70 \text{ mm}$).

Analyse critique de la HAS

Les caractéristiques de la population d'analyse sont compatibles avec celles de l'étude COAPT. La différence en termes de caractéristiques des patients inclus et de prise en charge médicamenteuse entre l'essai COAPT et l'essai MITRA-FR ainsi que la divergence de résultats entre ces deux études impliquent que le choix fait par l'industriel de ne retenir que les données cliniques de l'essai entraîne une incertitude structurelle très importante sur les résultats de l'analyse.

Les éléments de la discussion sur la transposabilité des caractéristiques de la population outre-Atlantique (étude COAPT) à la population française (cf. analyse critique des données cliniques utilisées) n'ont pas été détaillés par l'industriel.

6.3 Modèle de décision et sa structure

Un modèle de Markov non homogène avec des probabilités de transition dépendant du temps a été utilisé (Figure 4). La longueur des cycles correspond aux fréquences des visites pendant la durée de l'étude COAPT (à 30 jours, 6 mois, 12 mois, 24 mois), puis à des cycles annuels. Une correction d'un demi-cycle a été effectué. Trois états de santé ont été modélisés. Le premier état regroupe les patients ayant un niveau de régurgitation mitrale (RM) égal à 0 et ceux ayant des niveaux de RM faible à modéré, de niveau 1+ et 2+. Le deuxième état rassemble les patients ayant des niveaux de régurgitation mitrale sévère à très sévère (3+ à 4+). Le dernier état est le décès.

Figure 4. Diagramme du modèle de Markov – Source : rapport technique de l'efficience - Abbott Medical - Juin 2019

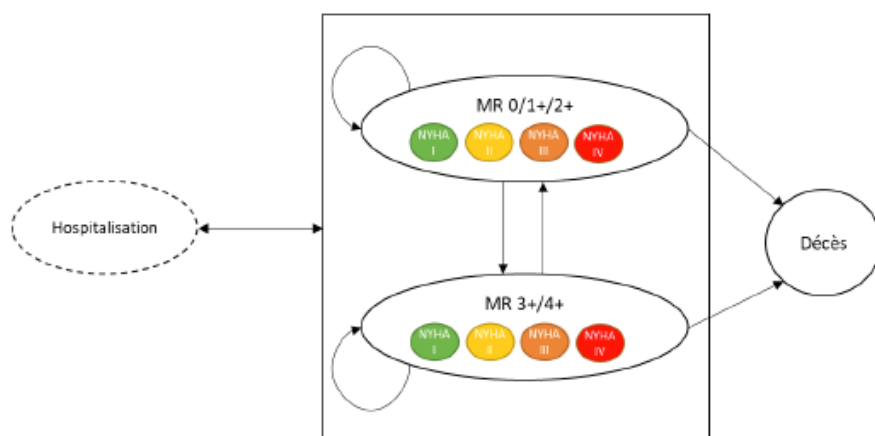


Figure 30 : Diagramme du modèle de Markov détaillé

Analyse critique de la HAS

Le type de modèle et sa structure sont recevables.

Toutefois :

- Les 3 états non absorbants du modèle sont exclusivement définis en fonction du niveau de grade de MR (et du niveau NYHA) sans être qualifiés *in fine* en termes plus précis renseignant sur l'état de santé du patient. A titre d'exemple, Gohler *et al.* (2008) et Mealing *et al.* (2013) proposent des diagrammes de Markov présentant des états de santé définis en termes d'hospitalisations ou de séjours en soins intensifs / non intensifs au sein de l'hôpital. Une modélisation alternative des états en termes d'hospitalisations / non-hospitalisation / décès pourrait être plus pertinente d'un point de vue clinique (les critères de jugement principaux dans les essais étaient les hospitalisations ou les hospitalisations et les décès toutes causes) et économique (en termes d'évaluation des ressources et d'impact organisationnel, le cas échéant).
- Les états du modèle n'ont pas été modélisés selon un nombre suffisamment élevé de données individuelles :
 - L'analyse de référence repose sur l'estimation des probabilités de transition sans imputation des données observées. La méthode LOCF (*Lost Observation Carried Forward*) est utilisée comme méthode d'imputation des données manquantes des grades de l'IM dans les analyses de sensibilité. Cette technique n'est pas toujours conservatrice et des analyses de sensibilité sur les probabilités de transition devraient être réalisées en discutant les caractéristiques du processus d'imputation des données manquantes (ex. *missing at random or missing not at random*) retenu et en utilisant les méthodes d'imputation des données cliniques appropriées.
 - L'agrégation des grades de l'insuffisance mitrale 0 et 1+ avec 2+, et 3+ avec 4+ s'imposait en raison du faible nombre de patients dans chaque grade de l'étude COAPT (notamment pour les stades 1+ et 2+ dans le groupe traitement médical optimal et 3+ et 4+ dans le groupe MITRACLIP).

Les données individuelles de l'étude COAPT ne permettent pas suffisamment d'alimenter les états du modèle en fonction des grades de l'insuffisance mitrale et les scénarios d'analyse de sensibilité ne sont pas conservateurs si l'état du patient ne s'améliore pas dans le temps. Ceci est bien illustré par la valeur du RDCR de l'analyse de référence qui diminue quand la méthode LOCF est utilisée pour remplacer les données manquantes du grade MR (RDCR variant de 25 295 à 23 908 €/QALY).

6.4 Données de de vie ajustées sur la qualité de vie

La sévérité de la dysfonction ventriculaire gauche et la présence d'une coronaropathie sévère sont des facteurs majeurs du pronostic vital. L'association d'une insuffisance mitrale secondaire aggrave le pronostic vital de la cardiopathie. L'insuffisance mitrale est à l'origine d'une dégradation marquée de la qualité de vie et constitue une affection grave engageant le pronostic vital des patients.

Dans le dossier d'analyse de l'efficience proposé par l'industriel, les valeurs de l'instrument de qualité de vie SF-36 de l'étude COAPT ont été converties en scores d'utilité à l'aide d'un algorithme en 2 étapes :

- prédire les réponses au questionnaire EQ-5D grâce à l'algorithme de *mapping* proposé par Gray *et al.* (2004) ;
- appliquer les préférences françaises *via* les tarifs français (Chevalier *et al.*, 2013).

Analyse critique de la HAS

- La non-utilisation des valeurs agrégées de l'EQ-5D de l'étude MITRA-FR se justifie seulement en raison de non transposabilité des caractéristiques de la population outre-Atlantique à la population française de l'étude MITRA-FR.
- L'utilisation de l'instrument SF36 est compatible avec les caractéristiques de la population outre-Atlantique de l'étude COAPT. La transformation du SF36 en EQ-5D et le calcul des scores d'utilité selon les tarifs français pose également le problème de transposabilité des résultats d'un instrument à la population française qui ne représente pas forcément le même degré de sévérité de la maladie que les patients de l'étude COAPT. Ceci génère également une incertitude concernant la généralisation des résultats de l'instrument SF36 sur la population française. **Les scores d'utilité obtenus pourraient être uniquement recevables dans le cas particulier d'une sous-population française dont les caractéristiques seraient similaires à celles de COAPT.**
- Au-delà de la problématique de la transposabilité des résultats du SF36 à la population française, les conséquences de l'utilisation de l'algorithme de Gray utilisé pour transformer le SF36 en EQ-5D sur l'estimation du RDCR ne sont pas discutées et aucune analyse de scénarios n'a été proposée. **L'algorithme transformant le questionnaire SF36 en questionnaire EQ-5D risque de surestimer les scores d'utilité pour les patients présentant un degré de sévérité important de la maladie. L'éventuel risque de surestimation affectant les utilités des patients présentant un niveau de sévérité a en effet été souligné par Rowen et al., 2008. A noter le faible nombre de patients dans chaque grade de l'étude COAPT (notamment pour les stades 1+ et 2+ dans le groupe traitement médical optimal et 3+ et 4+ dans le groupe MITRACLIP). D'une manière générale, les limites de cet algorithme n'ont pas été identifiées et discutées. Il est également regrettable qu'aucune analyse de scénario n'ait été proposée ni pour les scores d'utilité, ni pour les désutilités.**

6.5 Coûts du dispositif

6.5.1 Calcul des coûts et leur valorisation

Les coûts spécifiques au traitement médical optimal regroupant le coût du traitement et son suivi ont été estimés en se fondant sur les recommandations de la HAS sur la prise en charge thérapeutique selon le stade fonctionnel NYHA de l'insuffisance cardiaque systolique (ICS). Ces coûts ont été valorisés à partir des données AMELI.

Les coûts spécifiques aux dispositifs MitraClip NTR et XTR regroupent :

- les coûts des examens préopératoires (échographie transœsophagienne, scanner, bilan biologique, test de temps de coagulation activée, consultation spécialisée d'anesthésie, bilan bactériologique) ;
- le coût d'implantation de MitraClip NTR et XTR. L'évaluation médico-économique est effectuée selon le prix actuel revendiqué pour MitraClip NTR et XTR qui est de [REDACTED] € TTC ;
- le coût d'hospitalisation associé à la pose de MitraClip NTR et XTR valorisé principalement par le calcul du coût de production moyen pour les hôpitaux publics et privés issu de l'ENCC ;
- les coûts de ré-hospitalisation de court terme identifiés selon les événements ayant lieu dans le mois suivant l'implantation de MitraClip NTR et XTR dans l'étude COAPT. Les coûts de ces événements ont été valorisés à partir de l'ENC en identifiant les séjours correspondants et en se fondant sur les données publiques de l'ATIH alors que les coûts de leurs complications à long terme ont été valorisés à partir de publications (Chevreul et al, 2013 ; Philippe et al, 2017 et Chevalier et al, 2014).
- Pour les deux stratégies, les coûts des hospitalisations à long-terme ont été estimés à l'aide d'une publication assez ancienne (Trochu et al, 2015) évaluant le coût de l'IM en 2014 en considérant les coûts annuels associés à la prise en charge médicale des patients chirurgicaux et non chirurgicaux.

Analyse de la HAS

L'estimation des coûts de MitraClip NTR et XTR relative aux ré-hospitalisations, que ce soit à court terme ou à long terme, pose quelques problèmes mineurs :

- les coûts de ré-hospitalisations à court terme : les événements ayant lieu dans le mois suivant l'implantation de MitraClip NTR et XTR devraient être issus d'une étude française et non d'une population outre-Atlantique (étude COAPT) ;
- les coûts de ré-hospitalisations à long terme : ces coûts devraient être issus d'une étude récente correspondant aux caractéristiques de l'indication revendiquée de MitraClip NTR et XTR. Les caractéristiques du groupe des patients « non opérés » dans l'étude de Trochu *et al.* (2015) ne sont pas superposables à celles de l'indication de MitraClip NTR et XTR ;
- les coûts d'échec de l'implantation de MitraClip NTR et XTR doivent être pris en compte.

6.6 Résultats et analyses de sensibilité

6.6.1 Résultats de l'étude d'efficience

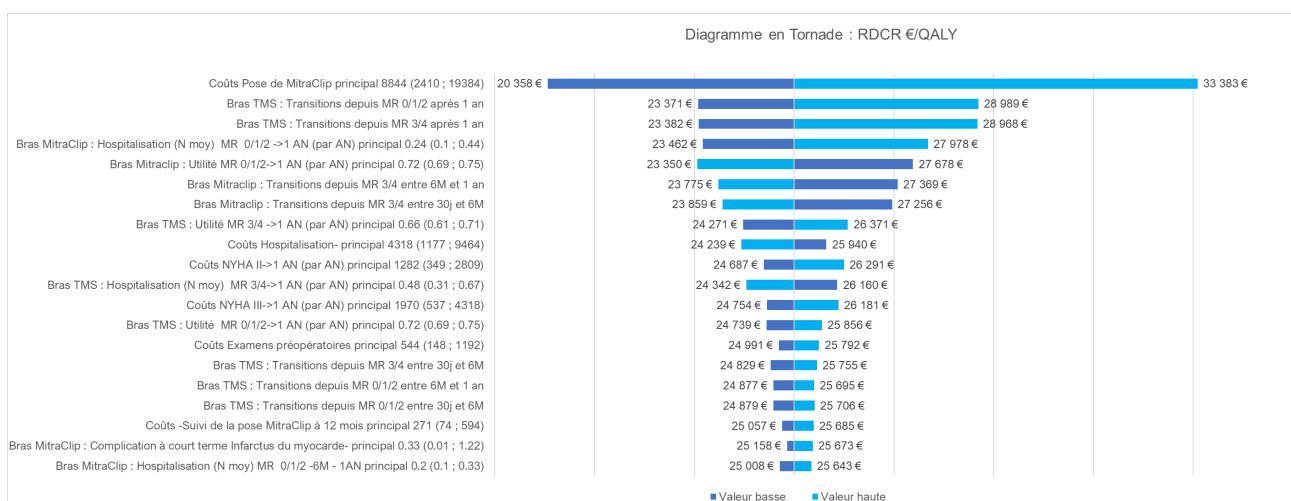
Avec un prix revendiqué de ████████ €, et sous les hypothèses et choix méthodologiques proposés par l'industriel en analyse de référence, l'utilisation du dispositif MitraClip associé au TMO entraîne un RDCR de 25 295 € par QALY versus le TMO seul. Pour les autres critères de résultats que sont les années de vie gagnées et les hospitalisations évitées, les ratios coût-efficacité sont de 21 177 € et 146 735 € respectivement.

6.6.2 Exploration de l'incertitude

► Analyses déterministes

- Les analyses de sensibilité sur 20 paramètres sont visualisées par le diagramme de Tornado (Figure 5). Vingt paramètres ont été considérés. Toutes choses égales par ailleurs, les variables qui ont le plus d'impact sur les résultats sont : le coût de la pose de MitraClip, la matrice de transition du groupe TMS depuis le grade MR 0/1/2 après 1 an et la matrice de transition du groupe TMS depuis le grade MR 3/4 après 1 an.

Figure 5. Diagramme de Tornado – Source : Abbott – Rapport technique de l'efficience – Juin 2019



- Les analyses de scénario portent sur les principaux choix, hypothèses et sources choisis par l'industriel. Les paramètres qui influencent le plus le RDCR sont l'horizon temporel, le taux d'actualisation et l'incertitude liée aux probabilités associées à la progression des individus dans le modèle (Tableau 12).
- Dans la mesure où l'étude MITRA-FR n'a pas démontré de différence significative entre MitraClip + TMO et TMO seul en termes de pourcentage de décès toutes causes ou d'hospitalisations pour IC à 1 an, le scénario exploratoire fondé sur l'hypothèse de similarité des matrices de transition entre Mitraclip + TMO et TMO seul dans l'étude COAPT aboutissait à un RDCR égal à 272 730 € /QALY (Tableau 13).

Tableau 12. Résultats des analyses en scénario – Source : ABBOTT – Rapport technique de l'efficience – Juin 2019

Scénario (Choix structurants, choix de modélisation, hypothèses, sources)			Résultats
Nom	AR RDCR = 25 295€	AS	RDCR (€/QALY)
Horizon temporel	10 ans	5 ans 20 ans	48 900 18 745
Actualisation	4%	0%	20 766
		2,5%	23 526
		6%	27 781
Probabilités associées à la progression des individus dans le modèle	Données manquantes sur le MR grade non prises en compte	Imputation par le dernier MR grade renseigné : <i>Last observation carried forward</i> (LOCF)	23 908

Tableau 13. Scénario exploratoire dans lequel les matrices de transition (extraites des données de l'étude COAPT) sont les mêmes pour MitraClip + TMO et TMO

	Coût	QALY	RDCR
MitraClip + TMO	■ €	3,223	272 730 € /QALY
TMO	■ €	3,105	
Incrémental	■ €	0,118	

► Analyses de sensibilité probabilistes

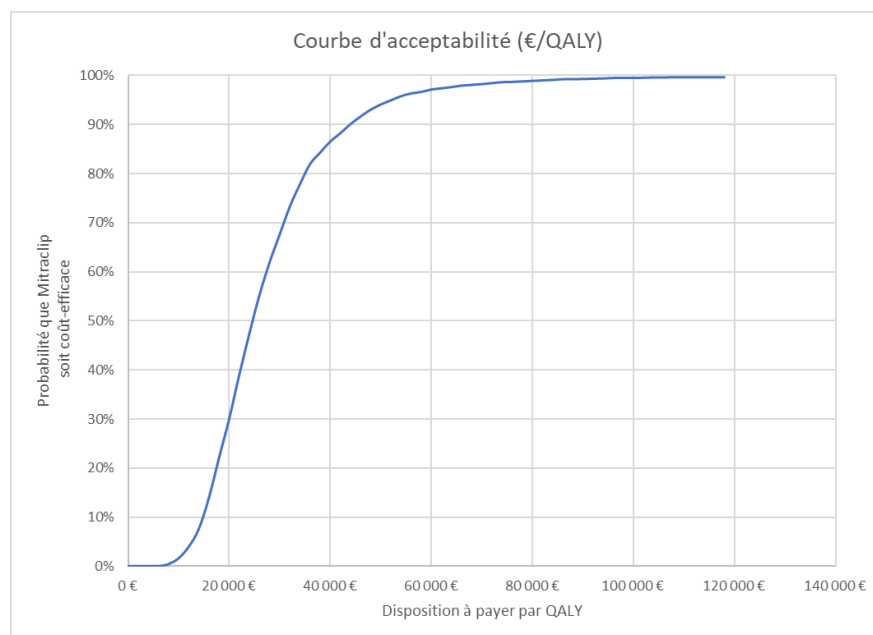
L'analyse de sensibilité probabiliste a été réalisée sur 2000 simulations. Selon l'horizon temporel de l'analyse de référence (10 ans) :

- les principaux critères de résultats de l'évaluation économique sont donnés dans le Tableau 12 ;
- la courbe d'acceptabilité indique que pour une disposition à payer de 20 000€, la probabilité pour MitraClip d'être coût-efficace est de 30%. Elle est de 62% pour une disposition à payer de 28 000€, de 90% pour une disposition à payer de 44 000€ et de quasi 100% pour une disposition à payer de 100 000€.

Pour un horizon principal de 10 ans, les moyennes et intervalles de crédibilité à 95% des résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste sont rapportés dans le Tableau 14.

Tableau 14. Principaux résultats des analyses de sensibilité probabilistes - Source : ABBOTT – Rapport technique de l'efficience – Juin 2019

	MitraClip	TMO	MitraClip vs TMO
QALYs	3,25 [2,68 ; 3,83]	1,94 [1,56 ; 2,4]	1,31 [0,56 ; 1,99]
Années de vie	4,48 [3,7 ; 5,28]	2,91 [2,37 ; 3,55]	1,57 [0,49 ; 2,51]
Coûts	██████████ ██████████████████	██████████████████	██████████████████
Coût par QALY gagné (médiane = 24 412 €)			30 651€ [10 833€ ; 62 785€]
Coût par année de vie gagnée (médiane = 20 535 €)			23 930€ [8 577€ ; 64 294€]

Figure 6. Courbe d'acceptabilité (€/QALY)

Analyse de la HAS - Résultats et analyses de sensibilité

Résultats de l'étude médico-économique

Les résultats des différents RDCRs doivent être interprétés en termes de comparaison de l'association MitraClip NTR / MitraClip XTR + traitement médical optimal (TMO) *versus* traitement médical optimal (TMO). C'est l'effet combiné d'un médicament et d'un dispositif médical comparé à un médicament qui est mis en exergue.

L'analyse de référence non clairement fondée sur des hypothèses conservatrices (par exemple dans la modélisation des états, les probabilités de transition, les utilités) présente des résultats en termes de QALY et de RDCR favorables à l'utilisation conjointe de Mitraclip NTR / XTR et du TMO *versus* TMO sur une population dont les caractéristiques sont comparables aux patients de l'étude outre-Atlantique.

Les résultats complémentaires libellés en termes d'hospitalisation évitées ne sont pas facilement interprétables en raison de l'absence d'états de santé définis en fonction des hospitalisations et de la définition de l'hospitalisation (ex. court ou long séjour).

Prise en compte de l'incertitude et analyse de sensibilité

L'absence d'analyse de scénarios alternatifs sur l'extrapolation des probabilités de transition, l'occurrence des hospitalisations, les utilités / désutilités et l'absence de méthode d'imputation des données manquantes sur le grade MR augmentent l'ampleur de l'incertitude structurelle non explorée sur la variabilité et la robustesse du RDCR estimé.

Conclusions

Les résultats de l'évaluation économique proposée sont compatibles avec les caractéristiques de la population outre-Atlantique de patients inclus dans l'étude COAPT. Ces résultats ne sont pas transposables aux caractéristiques de la population française décrite par l'étude MITRA-FR. **En revanche, ils pourraient être informatifs dans le cas particulier d'une sous-population française présentant les mêmes caractéristiques que les patients de l'étude COAPT.**

Au-delà de la problématique de la transposabilité des résultats au contexte français, l'incertitude portant sur les états du modèle, l'extrapolation des probabilités de transition et les utilités demeure inexplorée. Ceci affecte la robustesse des résultats obtenus non seulement en raison de l'absence de scénarios testés mais également en raison de l'absence de données à moyen et à long terme sur l'effet du dispositif présumé constant au-delà de la période de suivi de l'étude clinique.

7. Annexe 5 - Synthèse de l'analyse sur les choix méthodologiques de l'impact budgétaire

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP
Objectif	
L'objectif de cette analyse est d'évaluer les conséquences budgétaires annuelles liées à l'introduction de MitraClip NTR et XTR sur le marché français dans le traitement des patients atteints d'insuffisance mitrale modérément sévère à sévère, secondaire, symptomatique malgré une prise en charge médicale optimale, avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche comprise entre 20 et 50%, et répondant aux critères anatomiques et échocardiographiques d'éligibilité (orifice régurgitant de la valve mitrale > 30 mm² et diamètre télésystolique du ventricule gauche < 70 mm) afin de réduire le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et de mortalité toute cause. Tous ces critères doivent être validés par une équipe multidisciplinaire <i>ad hoc</i>.	Conforme Cf. analyse critique de l'analyse de l'efficience
Perspective et horizon temporel	
Perspective : Assurance Maladie obligatoire. Horizon temporel : 5 ans (2020 à 2024)	Conforme
Population d'analyse	
La population d'analyse de l'évaluation d'impact budgétaire correspond à l'indication revendiquée par l'industriel. <u>Analyse en scénario</u> : aucune	Cf. analyse critique de l'analyse de l'efficience
Scénarios comparés et parts de marché	
L'AIB compare 2 scénarios : - Scénario sans MitraClip NTR et XTR : traitement médical optimal (TMO) seulement ; - Scénarios avec MitraClip NTR et XTR : TMO et MitraClip NTR et XTR.	Les parts de marchés sont fondées sur des chiffres prévisionnels non explicités.

> Scénario sans MITRACLIP NTR et XTR :

Tableau 15. Parts de marché dans la population de référence et dans la sous-population

Traitement	%
TMO	100%

> Scénario avec MITRACLIP NTR et XTR

Tableau 16. Parts de marché pour la population de référence

Traitements	2020	2021	2022	2023	2024
TMO	■	■	■	■	■
MitraClip NTR et XTR	■	■	■	■	■

Les parts de marché sont des prévisions réalisées par Abbott Medical.

Analyse en scénario : +20% dans un scénario « optimiste » et de -20% dans un scénario « pessimiste ».

Méthode d'estimation de la population rejointe (cf. Annexe 7. Analyse critique du modèle d'impact budgétaire).

Tableau 17. Population cible relevant de l'indication revendiquée pour MitraClip NTR et XTR

Population	2020	2021	2022	2023	2024
	■	■	■	■	■

Borne inférieure de la population cible : 2050, borne supérieure : 5150

Analyse en scénario : réalisées sur les bornes inférieure et supérieure

Coûts pris en compte et leur valorisation

Les coûts pris en compte sont les mêmes que ceux du modèle d'efficience. Les différents postes de coûts, la fréquence et la tarification ont déterminés à partir des recommandations de prise en charge de l'insuffisance cardiaque de la HAS, de l'étude COAPT, de la tarification de l'Assurance maladie, de publications, et de données de l'ATIH et de l'INSEE.

(Cf. Annexe 7. Analyse critique du modèle d'impact budgétaire).

La valorisation des coûts est acceptable.

Même analyse critique que celle de l'analyse de l'efficience.

<u>Analyse en scénario</u> : coûts de suivi pour les stades NYHA, complications à la pause de de de MitraClip, suivi des AVC.	
Analyses de sensibilité	
Des analyses de sensibilité déterministes ont été conduites sur la majorité des paramètres : - l'âge moyen des patients, le pourcentage d'hommes, la matrice de transition, les coûts, la fréquence des événements à court terme, le nombre moyen d'hospitalisations, la répartition entre les stades NYHA par grade MR. - des analyses en scénario ont également été conduites sur une variation du prix de MitraClip NTR et XTR (-10%, -20%, +20%).	L'approche de l'analyse de sensibilité utilisée est acceptable.

8. Annexe 6 - Synthèse des résultats et des principales sources d'incertitude de l'analyse d'impact budgétaire

Les résultats présentés ci-dessous sont à interpréter dans le cadre strict des choix méthodologiques présentés en annexe 4.

8.1 Impact budgétaire

L'impact budgétaire (IB) net cumulé à 5 ans est estimé à [REDACTED] d'euros. L'IB est porté par le coût d'acquisition du dispositif ([REDACTED] % du total) et sa pose ([REDACTED] % du total). L'IB augmente pour les années 2020 à 2024, en cohérence avec l'augmentation des parts de marché de MitraClip NTR et XTR (qui varient de [REDACTED] % en 2020 à [REDACTED] % en 2024).

Tableau 18a. Synthèse des principaux résultats pour la population générale - Source : Rapport et modèle Excel Abbott juin 2019

	2020	2021	2022	2023	2024	Cumul à 5 ans
Population [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Coût total de la prise en charge						
Coût total scénario avec MITRACLIP NTR et XTR	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Coût total scénario sans MITRACLIP NTR et XTR	13 982 766 €	21 128 621 €	26 824 800 €	31 097 634 €	34 273 582 €	127 307 403 €
Impact budgétaire						
Impact total	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

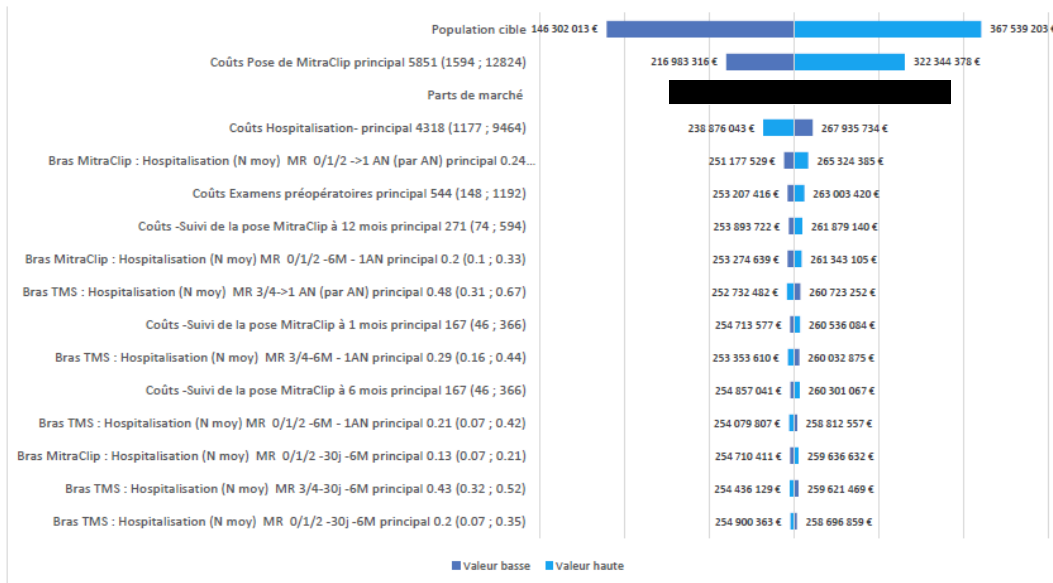
Tableau 18b : Synthèse de l'impact budgétaire de Mitraclip par poste de coût -Source : Rapport et modèle Excel Abbott juin 2019

	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
Dispositif MitraClip	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pose Mitraclip	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Examens préopératoires	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Complications	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalisation	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Décès	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Suivi	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Total	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Cumul	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

8.2 Analyses de sensibilité

Les paramètres qui influencent le plus l'impact budgétaire sont : la population cible de MitraClip qui fait varier l'impact budgétaire cumulé sur 5 ans entre 146 302 013 € et 367 539 203 € et le coût de la pose de MitraClip qui entraîne une variation entre 216 983 316 € et 322 344 378 €.

Figure 7. Diagramme en Tornado – Variation de l'impact budgétaire à 5 ans – Source : rapport Abbott Juin 2019



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

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

9.1 Objectif de l'analyse proposée

L'objectif de cette analyse est d'évaluer les conséquences budgétaires annuelles liées à l'introduction de MitraClip NTR et XTR sur le marché français dans le traitement des patients atteints d'insuffisance mitrale modérément sévère à sévère, secondaire, symptomatique malgré une prise en charge médicale optimale, avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche comprise entre 20 et 50%, et répondant aux critères anatomiques et échocardiographiques d'éligibilité (orifice régurgitant de la valve mitrale $> 30 \text{ mm}^2$ et diamètre télésystolique du ventricule gauche $< 70 \text{ mm}$) afin de réduire le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et de mortalité toute cause. Tous ces critères doivent être validés par une équipe multidisciplinaire ad hoc.

La population concernée par cette analyse d'impact budgétaire correspond à celle relevant d'un traitement par MitraClip NTR et XTR pour laquelle Abbott Medical revendique un remboursement.

Analyse HAS - Objectif de l'analyse proposée

Compte tenu des données cliniques utilisées :

- l'objectif devrait être formulé en termes d'évaluation de l'impact budgétaire de l'introduction sur le marché des dispositifs MitraClip NTR et XTR qui seront utilisés avec le traitement médical optimal ;
- l'objectif de l'analyse d'impact budgétaire semble plutôt compatible avec les caractéristiques cliniques d'une population outre-Atlantique (étude COAPT).

9.2 Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire

► Perspective et horizon temporel

La perspective retenue est celle de l'Assurance Maladie obligatoire.

L'horizon temporel est de 5 ans ; les simulations réalisées portent sur la période 2020-2024.

Les résultats annuels de l'AIB n'ont pas été actualisés ; les coûts dont la valeur est antérieure à l'année de l'évaluation ont été actualisés via l'utilisation de l'indice des prix à la consommation.

► Population d'analyse et population cible

La population cible est représentée par les patients ayant une insuffisance mitrale secondaire modérément sévère (3+) à sévère (4+) symptomatique malgré une prise en charge médicale optimale, et en l'absence d'indication chirurgicale, avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche comprise entre 20 et 50%, et répondant aux critères anatomiques et échocardiographiques d'éligibilité (orifice régurgitant de la valve mitrale $> 30 \text{ mm}^2$; si l'orifice régurgitant de la valve mitrale est inférieur à 30 mm^2 , le volume télédiastolique indexé du ventricule gauche devra être $\leq 96 \text{ ml/m}^2$).

Compte tenu du peu de données épidémiologiques disponibles sur l'insuffisance mitrale secondaire, il est difficile d'estimer avec précision la taille de la population cible de MitraClip dans cette indication.

- Selon une étude réalisée à partir des données de remboursement du SNIIRAM et des données hospitalières qui y sont rattachées, le taux d'insuffisance cardiaque en 2013, standardisé chez les patients âgés de plus de 20 ans était estimé à 1,08%. En considérant les données INSEE 2018, le nombre de patients pris en charge pour une insuffisance cardiaque en France serait estimé à environ 533 000 patients âgés de plus de 20 ans.
- Selon l'avis de la Commission de la Transparence de ENTRESTO datant du 11 janvier 2017, environ la moitié des patients auraient une fraction d'éjection réduite, inférieure à 40 ou 50%, soit 267 000 patients.
- D'après une étude réalisée à partir des données de l'Observatoire De l'Insuffisance cardiaque, le pourcentage de patients symptomatiques avec un score NYHA de II à IV était d'environ 77%, soit 205 000 patients.
- D'après les données présentées dans le Tableau 19, entre 25% et 53% de ces patients présentent une IM secondaire de grade 3+/4+.
- Toutefois, d'après l'avis d'experts, cette proportion de patients ayant une IM secondaire de grade 3+ serait plus proche des 25%. En outre, la publication de lung et Vahanian (39) suggère qu'au moins 20% des patients présentant un dysfonctionnement systolique ventriculaire gauche chronique, quelle que soit leur étiologie, présentent une insuffisance mitrale secondaire sévère. En considérant qu'une insuffisance mitrale secondaire de grade 3+/4+ soit présente chez 20% à 25% des patients ayant une dysfonction ventriculaire gauche, cela représenterait entre 41 000 et 51 000 patients.
- Selon l'avis d'experts, 5 à 10% des patients répondraient aux critères anatomiques et échocardiographiques prédéfinis, soit 2 050 à 5 150 patients. La population cible MitraClip NTR et MitraClip XTR dans l'insuffisance mitrale secondaire fonctionnelle serait comprise entre 2 050 et 5 150 patients par an.

Dans l'analyse d'impact budgétaire, il est fait l'hypothèse que la population de patients est égale à [] de ces deux chiffres, soit une population de [] patients par an.

Tableau 19. Synthèse des données épidémiologiques de l'insuffisance mitrale secondaire issues de la littérature

Publications	Population	Nombre de patients	IM secondaire	NYHA
Nasser et al. (2017)	Patients IC avec une FE réduite ≤40%	220 patients recrutés	IM secondaire sévère : 26%	24% des patients IM secondaire sévère sont NYHA >2
Di Mauro et al. (2018)	Patients avec signes et symptômes d'IC et FEVG < 50%	310 patients dont 134 avec FE réduite	IM grade 3+ : 25%	100% des patients IM secondaire grade 3+ sont NYHA ≥2
Bursi et al. (2010)	Patients IC	469 patients	IM grade 3+ : 44%	40% des patients IM secondaire grade 3+ sont NYHA >2
Onishi et al. (2013)	Patients IC sévères NYHA III ou IV avec FE≤35%	277 patients	IM modérée (3+) ou sévère (4+) : 47%	-
Goliasch et al. (2018)	Patients IC avec une FE réduite <40%	576 patients	IM modérée ou sévère : 53%	91% des patients IM secondaire

IC : insuffisant cardiaque
FE : fraction d'éjection

► Scénarios comparés

L'analyse d'impact budgétaire de MitraClip NTR et XTR correspond à la différence du coût total entre les deux scénarios suivants :

- patients non traités par MitraClip recevant le traitement médical optimisé seul ;
- patients traités par MitraClip recevant MitraClip et continuant de recevoir le traitement médical optimisé.

Chaque scénario comporte une population de taille identique correspondant à la population modélisée des patients adultes atteints d'insuffisance mitrale modérément sévère à sévère, secondaire, symptomatique malgré une prise en charge médicale optimale, avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche comprise entre 20 et 50%, et répondant aux critères anatomiques et échocardiographiques d'éligibilité (orifice régurgitant de la valve mitrale > 30 mm² et diamètre télésystolique du ventricule gauche < 70 mm) afin de réduire le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et de mortalité toute cause. Tous ces critères doivent être validés par une équipe multidisciplinaire ad hoc.

Options thérapeutiques incluses dans les analyses d'impact budgétaire

Les traitements inclus dans les scénarios comparés de l'analyse d'impact budgétaire sont similaires à ceux de l'analyse de l'efficience.

Analyse HAS - Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire

L'estimation de la population cible a été fondée sur plusieurs sources de données très hétérogènes : les données de remboursement du SNIIRAM, l'avis de la Commission de la transparence portant sur le médicament ENTRESTO (11 janvier 2017), les données de l'observatoire de l'insuffisance cardiaque sur les patients symptomatiques avec un score NYHA de II à IV, Lung et Vahanian (2014) et les avis d'experts.

La population cible ne peut pas être estimée en raison notamment de l'absence de données épidémiologiques concernant les caractéristiques cliniques et échocardiographiques des patients relatives à l'indication revendiquée.

9.3 Structure du modèle

Le modèle d'impact budgétaire est intégré dans le modèle coût-efficacité. Le modèle d'impact budgétaire utilise les données d'efficacité et de coûts calculées par le modèle coût-efficacité dans les traces. La structure du modèle est inspirée des précédents modèles publiés. Il s'agit d'un modèle de Markov non homogène, les probabilités de transition dépendant du temps. La longueur des cycles correspond aux fréquences des visites pendant la durée de l'étude COAPT (à 30 jours, 6 mois, 12 mois, 18 mois, 24 mois), puis à des cycles annuels.

9.4 Parts de marché

L'industriel a estimé les parts de marché prévisionnelles de MitraClip NTR et XTR au sein de la population cible annuelle.

Il est à noter qu'après l'introduction de MitraClip NTR et XTR, tous les patients continueront de recevoir le traitement médical optimal (TMO).

Tableau 20. Parts de marchés et population rejointe

Interventions		2020	2021	2022	2023	2024	cumulé sur 5 ans
SANS MitraClip							
TMO	Part de marché						
	Nb patients						
AVEC MitraClip							
TMO	Part de marché						
	Nb patients						
MitraClip + TMO	Part de marché						
	Nb patients						

Analyse HAS – Modèle d'analyse d'impact budgétaire et parts de marché

La structure du modèle de l'AIB fondée sur les traces du modèle de l'efficience est recevable. Les parts de marché ne sont fondées sur aucune hypothèse ni base de données ni avis d'experts.

9.5 Mesure et valorisation des coûts

Compte tenu du fait que l'insuffisance mitrale est une pathologie justifiant l'inscription des patients sur la liste des affections de longue durée (ALD), l'ensemble des coûts a été estimé en considérant l'hypothèse d'un taux de remboursement de 100 % sur la base des prix et tarifs en vigueur en janvier 2019.

Le périmètre des coûts englobe :

- les coûts de transport ;
- le coût des examens pré-opératoires ;
- le coût du dispositif et de la pose ;
- le coût des événements à 30 jours ;
- le coût de suivi, comprenant :
 - les coûts de traitement ;
 - les coûts de consultation ;
 - les coûts des examens biologiques ;
 - les coûts des actes ;
 - les coûts de ré-hospitalisation.
- les coûts de décès.

Le tableau 21 reprend les ressources consommées et les références retenues pour la valorisation des coûts.

Tableau 21. Références retenues pour l'estimation des coûts

Ressources	Référence	Année de publication des coûts	Année d'actualisation des coûts	Description
Traitements	BdM_IT, HAS	Euros, 2019	Euros, 2019	Coût des médicaments estimés à partir des données de la BdM_IT et des recommandations de la HAS
Consultations	Ameli, HAS	Euros, 2019	Euros, 2019	Coûts des consultations estimés à partir des données Ameli Types et fréquences estimés à partir des recommandations de la HAS
Biologie	NABM, HAS	Euros, 2019	Euros, 2019	Coûts des tests biologiques Types et fréquences estimés à partir des recommandations de la HAS
Actes	CCAM, HAS	Euros, 2019	Euros, 2019	Coûts des actes techniques Types et fréquences estimés à partir des recommandations de la HAS
Coût de la pose	CCAM, GHS 2019	Euros, 2019	Euros, 2019	Evaluation des coûts de pose à partir des tarifs GHS 2019
Hospitalisations	Etude COAPT, ATIH, Tarifs GHS, Publications	2019, année de l'étude publiée dans la littérature	Euros, 2019	Coûts estimés à partir des données de l'ATIH, ou de publications
Transports	Etude FNTS 2016	Euros, 2015	Euros, 2019	Coûts estimés à partir d'une étude réalisée pour le compte de la Fédération nationale des transporteurs sanitaires
Décès	INSEE, Ameli, Tarifs GHS	Euros, 2019	Euros, 2019	Coûts estimés à partir des données de mortalité de l'INSEE et des coûts de décès à l'hôpital ou en ville

Analyse HAS

Comme pour le modèle de l'efficience, des données d'hospitalisation à court terme issues de données cliniques françaises font défaut. En l'état, ces données concernent les occurrences des événements survenus dans les 30 jours péri ou post-opératoires et issues de l'essai clinique outre Atlantique (COAPT) tels que :

- les accidents vasculaires cérébraux ;
- l'infarctus du myocarde ;
- la fibrillation auriculaire ;
- la chirurgie cardiaque non-élective suite à complication liée au dispositif médical ;
- le défaut iatrogène auriculaire septal nécessitant une intervention.

9.6 Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

9.6.1 Analyse de référence

► Résultats par scénario

Le Tableau 22 présente les résultats intermédiaires associés à chaque scénario tels que présentés par l'industriel.

Dans le scénario « sans MitraClip », le coût global de la prise en charge varie de 13 982 766 € à 34 273 582 € entre 2020 et 2024, soit une augmentation de 145% (Tableau 22). La hausse est liée à l'augmentation du nombre de patients cumulés traités chaque année.

Le coût total cumulé sur 5 années pour le scénario « sans MitraClip » est de 127 303 403 € entre 2020 et 2024.

Dans le scénario « avec MitraClip », le coût global de la prise en charge varie de [REDACTED] € à [REDACTED] € entre 2020 et 2024, soit une augmentation de [REDACTED] % (Tableau 22). La hausse du coût est liée à l'augmentation du nombre de patients cumulés traités chaque année, et au coût du dispositif MitraClip et de sa pose.

Le coût total cumulé sur 5 années pour le scénario « avec MitraClip » est de [REDACTED] € entre 2020 et 2024.

Tableau 22. Synthèse des coûts totaux annuels pour les scénarios « sans MitraClip » et « avec MitraClip » par poste de coût pour la période 2020-2024

	2020	2021	2022	2023	2024
SANS MitraClip					
Dispositif MitraClip	-	-	-	-	-
Pose MitraClip	-	-	-	-	-
Examens pré-opératoires	-	-	-	-	-
Complications	-	-	-	-	-
Hospitalisation	10 328 434 €	14 908 742 €	18 532 432 €	21 264 516 €	23 297 949 €
Décès	545 022 €	966 560 €	1 448 018 €	1 809 537 €	2 078 321 €
Suivi	3 109 309 €	5 253 319 €	6 844 349 €	8 023 581 €	8 897 313 €
Coût total	13 982 766 €	21 128 621 €	26 824 800 €	31 097 634 €	34 273 582 €
Cumul	13 982 766 €	35 111 387 €	61 936 187 €	93 033 821 €	127 307 403 €
AVEC MitraClip					
Dispositif MitraClip	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pose MitraClip	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Examens pré-opératoires	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Complications	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalisation	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Décès	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Suivi	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Coût total	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Cumul	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

► Impact budgétaire

L'impact budgétaire net lié à l'introduction de MitraClip varie de [REDACTED] € à [REDACTED] € entre 2020 et 2024. L'impact budgétaire cumulé sur 5 ans est de [REDACTED] €.

Le coût de MitraClip est le principal contributeur de l'impact budgétaire lié à son introduction dans l'indication concernée par la demande, avec une dépense comprise entre [REDACTED] € et [REDACTED] € sur tout la période 2020 – 2024, et une dépense cumulée au bout de 5 ans de [REDACTED] € (Tableau 23). Parallèlement, le coût de la pose de MitraClip impacte aussi les dépenses, avec un coût allant de [REDACTED] € à [REDACTED] €, et un coût cumulé à 5 ans de [REDACTED] €. En revanche, l'introduction de MitraClip entraîne une réduction des coûts d'hospitalisation et de décès, avec des économies respectives de [REDACTED] € et [REDACTED] € en cumulé sur 5 ans.

Tableau 23. Synthèse des principales composantes de l'impact budgétaire cumulé de MitraClip par poste de coût pour la période 2020 – 2024

	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
Dispositif MitraClip					€
Pose MitraClip					€
Examens pré-opératoires					
Complications					€
Suivi					€

9.6.2 Analyses de sensibilité

Analyse de sensibilité déterministe

Au total, 75 paramètres ont été testés dans l'analyse de sensibilité déterministe afin de mesurer l'impact de leur variation sur l'impact budgétaire de l'introduction de MitraClip à 5 ans.

Le paramètre qui influence le plus l'impact budgétaire est la population cible de MitraClip. L'estimation de la population cible conduit à un nombre de patients compris entre 2 050 et 5 150. Ces deux bornes extrêmes ont été utilisées dans l'analyse de sensibilité déterministe, et font varier l'impact budgétaire entre [] € et [] €.

Le coût de la pose de MitraClip, pour lequel la variation a été effectuée selon une distribution Gamma, fait varier l'impact budgétaire entre [] € et [] €.

Pour les parts de marché de MitraClip, la variation a été effectuée simultanément dans l'analyse de sensibilité en appliquant pour la borne basse une baisse de 5% et pour la borne haute une hausse de 5% par rapport aux valeurs de l'analyse de référence. La variation de l'impact budgétaire est comprise entre [] € et [] €.

Analyse de scénario

Les résultats de l'analyse en scénario sont présentés dans le Tableau 24.

- Une diminution de 10% du prix de MitraClip conduit à un impact budgétaire cumulé à 5 ans de [] €, soit une diminution de [] % par rapport à l'analyse de référence.
- Une baisse de 20% du prix de MitraClip conduit à un impact budgétaire cumulé à 5 ans de [] €, soit une diminution de [] % par rapport à l'analyse de référence.

Tableau 24. Résultats de l'analyse de scénario – Source : Abbott – Rapport technique de l'impact budgétaire- Juin 2019

Paramètres	Valeur de référence	Variation du prix	Valeur testée	Impact budgétaire	Variation de l'impact budgétaire
Prix de MitraClip	[] €	+20%	[] €	[] €	+15%
Prix de MitraClip	[] €	-10%	[] €	[] €	-8%
Prix de MitraClip	[] €	-20%	[] €	[] €	-15%

Analyse HAS

L'impact budgétaire est vraisemblablement surestimé compte tenu de l'absence de données épidémiologiques concernant les caractéristiques cliniques et échocardiographiques des patients relatives à l'indication revendiquée.

Les sources d'estimation des événements cliniques utilisées dans les scénarios comparés ne permettent de fournir des estimations précises sur les coûts : les événements ayant

lieu dans le mois suivant l'implantation de MitraClip NTR et XTR étaient extraits de l'étude outre-Atlantique et les ré-hospitalisations à moyen terme se fondaient sur des références françaises non actualisées.

Les résultats de l'impact budgétaire sont toutefois utiles pour renseigner sur les principaux postes de coûts liés à l'introduction du dispositif (prix du dispositif et sa pose) dans l'impact budgétaire annuel et l'impact cumulé sur 5 ans.

10. Annexe 8 – Echange avec l'industriel

Ce dossier n'a pas fait l'objet d'un échange technique avec l'industriel.

Bibliographie

► Documents support de l'analyse critique

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

- Rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP, MitraClip NTR/XTR™ – Abbott Medical (juin 2019) ;
- Rapport technique de l'étude d'efficience, MitraClip NTR/XTR™ – Abbott Medical (juin 2019) ;
- Rapport technique de l'analyse d'impact budgétaire, MitraClip NTR/XTR™ – Abbott Medical (juin 2019) ;
- Version électronique du modèle de l'évaluation économique et de l'analyse d'impact budgétaire au format Excel (juin 2019) ;
- Publications citées par l'industriel dans les bibliographies du rapport de présentation et du rapport technique.

► Articles cités

- Bartko PE, Pavo N, Neuhold S, Wurm R, Mascherbauer J, et al. Refining the prognostic impact of functional mitral regurgitation in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 1 janv 2018;39(1):39-46
- Bursi F, Barbieri A, Grigioni F, Reggiani L, Zanasi V, Leuzzi C, et al. Prognostic implications of functional mitral regurgitation according to the severity of the underlying chronic heart failure: a long-term outcome study. *Eur J Heart Fail*. avr 2010;12(4):382-8.
- Chiarito M, Pagnesi M, Martino EA, Pighi M, Scotti A, Biondi-Zoccai G, et al. Outcome after percutaneous edge-to-edge mitral repair for functional and degenerative mitral regurgitation : a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2018;104(4):316-312.
- Di Mauro M, Petroni R, Clemente D, Foschi M, Tancredi F, Camponetti V, et al. Clinical profile of patients with heart failure can predict rehospitalization and quality of life. *J Cardiovasc Med Hagerstown Md*. 2018;19(3):98-104.
- Giannini C, D'ascenzo F, Fiorelli F, Spontoni P, Swaans MJ, Velazquez EJ, et al. A meta-analysis of Mitraclip combined with medical therapy vs medical therapy alone for treatment of mitral regurgitation in heart failure patients. *ESC Heart Fail*. 2018;5(6):1150-1158.
- Onishi T, Onishi T, Marek JJ, Ahmed M, Haberman SC, Oyenu O, et al. Mechanistic features associated with improvement in mitral regurgitation after cardiac resynchronization therapy and their relation to long-term patient outcome. *Circ Heart Fail*. juill 2013;6(4):685-93.
- Nasser R, Van Assche, Vorlat A, Vermeulen T, Van Craenenbroeck E, Conraads V, et al. Evolution of Functional Mitral Regurgitation and Prognosis in Medically Managed Heart Failure Patients With Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2017;652-9.
- Rowen D, Brazier J, Roberts J. Mapping SF-36 onto the EQ-5D index: how reliable is the relationship? *Health Qual Life Outcomes*. 2009 Mar 31;7:27.
- Takagi H, Ando T, Umemoto T, ALICE (All-literature Investigation of Cardiovascular Evidence) Group. A review of comparative studies of Mitraclip versus surgical repair for mitral regurgitation. *Int J cardiol*. 2017;228:289-294.



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

ISBN N° 978-2-11-155619-5