

TRANSCRIPTION DES DÉBATS

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire.

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être

1. Validation d'un avis économique - Avis économique – LIFEVEST 4000 défibrillateur cardiaque externe (ZOLL MEDICAL FRANCE) – ECO-EFFI 647

M^{me} CHEVREUL.- Maintenant, on passe sur l'avis économique du LifeVest 4000, le défibrillateur cardiaque externe. Ce sont deux chefs de projet qui nous font une présentation.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour. Nous allons vous présenter l'évaluation du rapport technique proposé par le laboratoire ZOLL MEDICAL pour LifeVest 4000.

Avant de débiter, nous souhaitons remercier chaleureusement nos rapporteurs Sandrine Loubière et Pierre-Jean Bénézet pour nos échanges ainsi que notre référent pour son support tout au long de l'instruction de ce dossier.

Concernant le contexte clinique, il s'agit d'une demande de renouvellement d'inscription sur la liste des produits et prestations remboursés. Le marquage CE a été obtenu le 28 avril 2011. L'industriel a revendiqué une amélioration du service rendu III par rapport au traitement médicamenteux seul, ce qu'il a d'ailleurs obtenu lors de l'instruction en CNEDiMTS. Le prix revendiqué est un prix de location de [REDACTED] euros par mois TTC. La population cible est estimée à [REDACTED] patients par an et le chiffre d'affaires revendiqué est de [REDACTED] d'euros. Aucun impact organisationnel n'est revendiqué par l'industriel et aucune contribution d'associations de patients ne nous a été transmise.

Les indications concernées par la demande sont les suivantes : après, explantation d'un système de défibrillation cardiaque implantable pour infection, en attente de transplantation cardiaque, après revascularisation myocardique si la fraction d'éjection ventriculaire gauche est inférieure à 35 %, au décours d'un infarctus de myocarde aigu, si la fraction d'éjection ventriculaire gauche est inférieure à 35 % après les 48 premières heures, enfin, les patients avec une cardiomyopathie ischémique et une FEVG inférieure ou égale à 35 %.

LifeVest est un dispositif qui a pour objectif d'éviter une mort subite. La mort subite est un décès d'origine cardiaque survenant dans l'heure suivant l'apparition des symptômes cardiaques sans une autre cause probable. S'il s'agit de la cause de décès cardiovasculaire la plus fréquente dans le monde et la première cause de mortalité en France, elle représente environ 180 000 décès par an.

Le système LifeVest est indiqué chez ces patients qui sont à haut risque de mort subite et qui sont non candidats ou en attente d'un dispositif implantable. Il vise à réanimer les patients à la suite d'un épisode d'arrêt cardiaque soudain par arythmie ventriculaire maligne ou FV.

Le système LifeVest 4000 est un défibrillateur cardiaque externe, à la différence du DAI. Il administre un choc électrique au cœur en cas d'arrêt cardiaque.

La demande de remboursement de LifeVest repose sur des données de l'essai VEST, qui est une étude contrôlée, randomisée, multicentrique et en simple aveugle. L'essai compare LifeVest plus traitements médicamenteux versus traitement médicamenteux seul. Le critère de jugement principal était le taux de décès lié à une arythmie à trois mois, qui est un critère clinique composite qui combine la mort subite cardiaque ou un décès lié à une arythmie ventriculaire.

Concernant les résultats à trois mois, l'essai n'a pas pu démontrer de différence statistiquement significative sur le critère de jugement principal, mais il a pu démontrer une supériorité statistiquement significative sur les taux de décès toutes causes, qui est un critère de jugement secondaire, avec un risque relatif de 0,64.

Un chef de projet, pour la HAS.- Abordons à présent l'analyse critique de l'analyse de l'efficacité. Concernant les choix structurants de l'évaluation de l'efficacité de LifeVest 4000, l'objectif et l'horizon temporel ont soulevé des réserves qui vont être détaillées par la suite. Le type d'analyse était une analyse coût-utilité complétée par une analyse coût-efficacité. La perspective était collective avec un taux d'actualisation de 2,5 % par an et les interventions comparées étaient d'une part LifeVest 4000 plus traitements médicamenteux versus les traitements médicamenteux seuls.

Ces choix nous ont semblé acceptables et ne soulèvent pas de réserve.

Concernant l'objectif, il était de caractériser l'efficacité du LifeVest 4000 chez les patients post-infarctus du myocarde avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure ou égale à 35 %. Cette indication inclut 90 % de la population cible du produit évalué et l'objectif est plus restreint que ce qui était attendu.

En effet, il ne permet pas d'évaluer l'efficacité du LifeVest 4000 pour une proportion de patients estimée à, à peu près, 10 % de la population cible totale de l'indication qui était demandée au remboursement. Par exemple, les patients en attente d'une transplantation cardiaque sont exclus du champ de l'analyse de l'efficacité.

L'industriel a justifié cela par leur non-inclusion dans l'essai Clinique VEST, ce qui ne lui permettait pas de les inclure dans l'analyse de l'efficacité. L'industriel argumente aussi par le fait que des résultats équivalents sont attendus pour les patients non inclus, c'est-à-dire les 10 % restants.

Bien que le manque de données justifie l'impossibilité d'intégrer cette partie de la population cible, l'impact de son exclusion sur les résultats reste indéterminé.

Ce qui nous a amenés à proposer une réserve mineure dont l'intitulé a été : « L'objectif ne permettait pas de documenter l'efficacité sur toute la population des indications demandées au remboursement. »

Pour ce qui est de l'horizon temporel, l'industriel a retenu en analyse de référence un horizon temporel fixé à 20 ans. Selon lui, ce choix permet à la fois de limiter l'incertitude entourant le risque de décès des patients à très long terme et de capter d'autre part la majorité des effets sur la santé qui seraient induits par le port du LifeVest 4000.

Toutefois, l'argument soutenant le choix de l'industriel ne se fonde pas sur des données d'utilisation de LifeVest 4000, et conduit ainsi à une incertitude sur les résultats de l'analyse de l'efficacité. En effet, les données de l'essai clinique VEST ne permettent pas de documenter la mortalité des patients survenus au-delà de 90 jours, qui était la durée de l'essai clinique. Ceci génère une incertitude sur l'évolution du parcours simulé des patients au-delà de cette période de 90 jours, mais par conséquent de façon beaucoup plus marquée sur l'horizon temporel qui était pour rappel de 20 ans.

C'est pour cela qu'ici aussi, une réserve mineure est proposée dont l'intitulé est : « L'horizon temporel retenu en analyse de référence introduit de l'incertitude concernant l'évolution des patients et le maintien de l'effet traitement observé dans l'essai VEST. »

Concernant le modèle considéré par l'industriel, c'était un modèle de Markov à six états de santé. Les six états de santé étaient segmentés en deux phases : la phase d'optimisation qui comportait les états post-infarctus du myocarde avec défibrillateur cardiaque portable et traitement médicamenteux, c'est-à-dire des patients recevant LifeVest plus les traitements médicamenteux. Il y avait un autre état post-infarctus du myocarde avec seulement les traitements médicamenteux. La deuxième phase était la phase post-optimisation et comportait les états de chirurgie d'implantation d'un DAI ou défibrillateur automatique implantable, l'état post-chirurgie DAI, ainsi que l'état regroupant les patients n'ayant pas reçu de défibrillateur automatique implantable. Le sixième état était quant à lui défini par l'état de décès.

Un chef de projet, pour la HAS.- La population simulée est celle incluse dans l'essai VEST, il s'agit de patients adultes hospitalisés à la suite d'un infarctus du myocarde et dont la fraction d'éjection ventriculaire gauche est inférieure ou égale à 35 %. Pour la liste de la transposabilité, l'industriel a comparé les caractéristiques de la population simulée à celles des patients inclus dans le registre

WEARIT-France. Des caractéristiques, telles que l'âge, la répartition des sexes, l'IMC ou encore la fraction d'éjection ventriculaire gauche moyenne, semblent transposables.

En revanche, nous avons observé une différence sur la répartition des patients dans le score NYHA. La différence sur cette variable, malgré le fait qu'elle soit présente dans le tableau, n'a pas été discutée par l'industriel. Il n'a pas non plus discuté de son potentiel impact sur le pronostic.

Ces éléments nous conduisent à vous proposer une réserve importante ayant pour libellé : « La différence observée sur la distribution des patients dans les différents scores NYHA entre la population de l'essai clinique et celle de l'étude WEARIT-France n'est pas discutée, notamment au regard de son potentiel impact sur le pronostic des patients.

Comme nous l'avions vu plus tôt, le modèle est divisé en deux parties. Il y a une phase d'optimisation médicale, dans laquelle ce sont principalement les données de l'essai VEST qui sont mobilisées, notamment pour l'estimation de la mortalité à 90 jours post-infarctus et l'estimation de la probabilité d'implantation d'un DAI à un mois, deux mois et trois mois. Ces deux probabilités sont les seules à différer entre les deux bras comparés.

Notre critique porte notamment sur la probabilité d'avoir l'implantation d'un DAI, mais on reviendra dessus juste après, la probabilité d'avoir une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure ou égale à 35 % à 90 jours post-infarctus du myocarde est quant à elle estimée à partir de la littérature. Elle est identique entre les deux bras comparés.

Concernant cette phase d'optimisation médicale, l'industriel a modélisé une probabilité d'implantation d'un DAI différente entre les deux groupes comparés, alors qu'aucune différence statistiquement significative n'était observée dans l'essai VEST.

L'industriel argumente la différence de probabilité d'implantation d'un DAI entre les deux bras différente par une tendance des médecins à l'implantation précoce d'un DAI chez les patients à partir de 40 jours, mais avant la période recommandée de 90 jours. Le dispositif LifeVest se présentant comme une alternative à l'implantation d'un DAI durant une période à risque de récurrence d'un infarctus du myocarde, et le fait que la source retenue en analyse de référence représente un choix conservateur par rapport à une source alternative retenant une étude en vie réelle.

Sauf que ce dernier argument concernant le fait de retenir les données de l'essai représente un choix conservateur n'est pas recevable, parce que, d'une part, il n'est pas significatif, sa différence n'est pas significative, et qu'en plus, il s'agit ici d'utiliser une donnée qui est disponible dans l'essai clinique, on se doit donc de l'utiliser. Malgré ce choix contestable qui a été retenu par l'industriel en analyse de référence, l'impact sur les résultats semble limiter d'après une analyse que nous

avons pu conduire grâce au modèle Excel mis à disposition par l'industriel. On observait qu'avec un taux d'implantation identique entre les deux bras au cours de la phase d'optimisation, on avait une augmentation du RDCR de seulement 3 %.

Pour toutes ces raisons, nous vous proposons une réserve mineure ayant pour libellé : « La modélisation d'une différence de proportion de patients recevant l'implantation d'un DAI au cours des 90 jours post-infarctus du myocarde entre les deux groupes de patients comparés est insuffisamment justifiée au regard des données disponibles dans l'essai clinique VEST. »

Concernant la deuxième phase du modèle, la phase post-optimisation médicale, toutes les probabilités de transition sont estimées à partir de données qui sont issues de la littérature et sont appliquées de manière identique entre les deux bras comparés. Lors de l'échange technique, nous avons demandé à l'industriel de conduire une analyse de la transposabilité des caractéristiques des populations qui ont été incluses dans ces études mobilisées, à celle de la population simulée, et de discuter notamment des éventuelles variables qui pourraient avoir un impact sur le résultat.

L'industriel nous a fourni ce gros tableau comparatif des caractéristiques des patients. Malheureusement, ce que l'on observe, c'est qu'on a beaucoup de variables d'intérêts qui ont ou qui auraient un impact sur le risque de récurrence d'un infarctus et sur le pronostic des patients. Les données sont manquantes pour beaucoup d'études mobilisées, comme vous pouvez le voir : on a, à chaque fois, la mention « Non renseigné ». C'est notamment le cas pour les comorbidités, par exemple, ou la fraction d'éjection ventriculaire gauche.

Ainsi, notre analyse révèle qu'un nombre important de paramètres issus de ces études ne sont pas renseignés. Aucune discussion n'a été conduite autour de l'impact de ces paramètres manquants sur le risque d'infarctus du myocarde, et l'influence sur le pronostic des patients. Au regard de ces éléments, l'analyse de la transposabilité comparant les caractéristiques des patients issues des données externes à celles des patients de l'essai VEST est insuffisante. De plus, l'industriel n'a pas non plus discuté du choix de ces études retenues comparativement à d'autres études qui auraient pu probablement être retenues.

Toutes les sources externes utilisées pour estimer les probabilités de transition sont faites en appliquant des probabilités de transition identiques entre les deux bras. L'impact des limites qui ont été évoquées sur les résultats attendu est limité.

Pour ces raisons, nous vous proposons une réserve importante ayant pour libellé : « L'analyse de la transposabilité comparant les caractéristiques des patients issus des études externes

mobilisées pour enseigner les probabilités de transition à celles de la population de l'essai clinique pivot VEST est insuffisante. »

Concernant les événements intercurrents, les événements indésirables modélisés sont les suivants : les chocs inappropriés sont imputés à LifeVest, qui ont été estimés à partir de l'essai VEST, soit au dispositif implantable, qui sont estimés à partir d'une source externe. Les complications associées au dispositif implantable sont également estimées à partir de sources externes et les arrêts cardiaques et séquelles neurologiques qui sont associés à ces arrêts sont aussi estimés à partir de sources externes.

A l'exception des chocs inappropriés qui sont imputables à LifeVest, les événements indésirables étant modélisés à partir de données issues de la littérature, la critique qui portait sur l'estimation des probabilités de transition de la phase post-optimisation médicale, qui vous a été présentée tout à l'heure, est transposable.

La réserve importante que nous vous proposons est la suivante : « Le choix des sources externes utilisées pour l'estimation des probabilités mensuelles de survenue des effets indésirables relatifs aux patients implantés par un DAI et de survenue des arrêts cardiaques est insuffisamment justifié et l'analyse de la transposabilité des caractéristiques des patients issus de ces études à celles de l'essai clinique VEST est insuffisante. »

Concernant les arrêts de traitement, ce sont les arrêts de port de LifeVest observés dans l'essai-VEST qui sont modélisés. On note qu'à la fin des trois mois, nous n'avons plus que 40 % des patients qui portent encore le dispositif dans l'essai.

Concernant l'estimation de l'utilité, bien que des données de qualité de vie ont été collectées dans l'essai VEST, celles-ci n'ont pas été mobilisées dans le modèle. L'industriel argumente ce choix par l'absence de disponibilité des données lors de l'analyse, d'une part, et par l'absence de différence de qualité de vie entre les patients porteurs et non porteurs du dispositif dans la phase d'optimisation médicale, d'autre part. L'estimation des scores d'utilité s'appuie sur des données de qualité de vie qui sont issues de la littérature. Il est appliqué un score d'utilité par tranche d'âge auquel il est ensuite appliqué un score de désutilité qui correspond notamment aux états de santé et aux effets indésirables.

Sauf que l'absence de différence de qualité de vie entre les deux bras dans l'essai clinique VEST n'est pas un argument recevable qui permet de justifier l'utilisation de données externes au détriment des données disponibles pour la phase d'optimisation médicamenteuse qui, pour rappel, correspond à la durée du port de LifeVest.

De plus, ce choix suppose que les préférences des populations dont sont issus les scores d'utilité pour les états de santé soient similaires. Or, on sait qu'il y a des matrices différentes selon les pays. Il ne peut donc être exclu que les pondérations des préférences entre les populations soient différentes.

Un autre élément qui nous a interpellés, c'est que l'application d'une désutilité liée aux infarctus du myocarde dans la phase d'optimisation médicamenteuse induit une différence de qualité de vie entre les deux bras. Or cette différence n'a justement pas été captée dans l'essai VEST.

Enfin, pour finir, la méthode d'estimation des scores de désutilité n'a pas été décrite pour certaines études, et la matrice de pondération utilisée n'a pas été présentée pour d'autres études.

Au regard de tous ces éléments, nous vous proposons une réserve majeure sur la méthode d'estimation des scores d'utilité ayant le libellé suivant : « L'estimation des scores d'utilité est incertaine et sa plausibilité pose problème au regard des limites suivantes : utilisation des données de qualité de vie issues de la littérature pour l'estimation des scores d'utilité dans la phase d'optimisation médicale alors que des données issues de l'essai VEST étaient disponibles ; la transposabilité des données de qualité de vie issues de sources externes pour l'estimation des scores d'utilité associés aux états de santé n'est pas assurée ; la méthode d'estimation des scores de désutilité et la matrice de pondération issue de certaines sources externes ne sont pas décrites ; des désutilités sont appliquées durant la phase d'optimisation médicamenteuse induisant ainsi une différence de scores d'utilités entre les deux groupes comparés alors qu'aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux groupes pendant cette phase. »

Un chef de projet, pour la HAS.- Concernant la modélisation des coûts, l'industriel a intégré les principaux postes de coûts inhérents à la prise en charge des patients, c'est-à-dire es coûts d'acquisition, les coûts associés au DAI, les coûts de suivi, les coûts de prise en charge des effets indésirables. A noter l'ajout de la prise en charge en soins intensifs, les coûts de fin de vie et les coûts de transport. La valorisation de ces postes de coûts a été faite sur la base de l'ENC 2019, ainsi que des données de la littérature. Une actualisation en euro 2023 a par ailleurs été appliquée. Cette partie a suscité une interrogation concernant la méthode d'identification des coûts de suivi. En effet, les ressources consommées par les patients et leurs fréquences associées étaient estimées à partir des recommandations de l'ESC ajustées selon l'avis d'experts. Toutefois, le recours à l'avis d'experts afin de justifier les ressources consommées n'a pas été suffisamment détaillé. Aucun rapport de comité d'experts n'a été fourni, ce qui ne permet pas de juger de la méthodologie de recréer des avis des experts interrogés. C'est pour cela qu'une réserve mineure est proposée ici.

Concernant les résultats de l'analyse de l'efficience, au tarif de location de ■■■■ euros TTC, tarif mensuel, l'analyse de référence de l'efficience de LifeVest 4000 dans l'indication visée conduit à un RDCR d'à peu près 46 400 euros par QALY et de 33 818 euros par année de vie gagnée, et ce par rapport aux traitements médicamenteux seuls. La probabilité de 80 % pour LifeVest d'être efficient est atteinte pour une disposition à payer de 65 000 euros par QALY.

Pour ce qui est de l'analyse d'impact budgétaire, concernant les choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire de LifeVest 4000, l'objectif a soulevé une réserve qui va être détaillée par la suite. Les autres choix structurants étaient globalement acceptables, notamment avec une perspective assurance maladie obligatoire et un horizon temporel de cinq ans. Les scénarios comparés étaient le scénario sans LifeVest 4000, qui comprenait une prise en charge à base de traitements médicamenteux seuls, et le scénario avec LifeVest 4000 qui comprenait une prise en charge à base du dispositif médical ainsi que des traitements médicamenteux et ceux comparés aux traitements médicamenteux seuls.

Concernant l'objectif, il était d'estimer les conséquences financières annuelles liées à l'utilisation du LifeVest dans l'ensemble d'une population qui correspond à 90 % de la population revendiquée au remboursement. Comme pour l'analyse de l'efficience, cet objectif est jugé plus restreint que ce qui était attendu, car il n'inclut pas la totalité de la population demandée au remboursement. Ici aussi cela a principalement concerné les patients en attente d'une transplantation cardiaque qui ont été exclus de l'analyse. L'impact de cette exclusion sur les résultats reste relativement inconnu, ce qui nous amène à proposer une réserve mineure, dont l'intitulé est : « L'objectif ne permet pas de documenter l'impact budgétaire sur la population des indications demandées au remboursement. »

Pour ce qui est des parts de marché, dans le scénario sans LifeVest, il est fait l'hypothèse que 100 % des parts de marché sont attribuées aux traitements médicaments seuls. Dans le scénario avec LifeVest, l'industriel s'est appuyé sur les données de vente afin d'estimer les parts de marché initiales de LifeVest et du comparateur sur l'étendue de la durée de l'horizon temporel.

L'utilisation des données de vente pour documenter les parts de marché initiales de LifeVest et de son comparateur est jugée acceptable. Cependant une justification plus détaillée et une exploration plus approfondie de la dynamique d'évolution des parts de marché auraient renforcé la confiance dans les résultats.

Toutefois, cette partie n'a pas soulevé de réserve.

Pour ce qui est de la population simulée, il est retrouvé la même problématique rencontrée dans l'analyse de l'efficience. Ainsi, la population incluse dans l'analyse d'impact budgétaire TM seul

de l'essai VEST est : « La différence de distribution des scores NYHA entre les patients de l'essai clinique et ceux de l'étude en vie réelle WEARIT-France n'a pas été discutée en dépit de son potentiel à affecter le pronostic des patients. » Une réserve importante est proposée en ce sens.

Les données cliniques mobilisées dans l'estimation de l'impact budgétaire sont similaires à celles mobilisées dans l'analyse de l'efficacité et s'appuient sur les données de l'essai pivot VEST et sur des données issues de la littérature. La méthode de sélection et d'intégration des événements intercurrents est aussi similaire à celle de l'analyse de l'efficacité.

Ainsi, il est proposé les mêmes réserves concernant la justification insuffisante de la modélisation d'une différence de proportion d'implantation d'un DAI au cours des 90 jours post-infarctus du myocarde entre les deux groupes, traitement et contrôle, ainsi que concernant l'insuffisance de l'analyse de la transposabilité des données cliniques tirées de la littérature par rapport à celles observées dans l'essai VEST.

Les postes de coûts considérés sont ici aussi identiques à ceux pris en compte dans l'analyse de l'efficacité, à savoir les coûts d'acquisition, les coûts associés au DAI, les coûts de suivi, les coûts de prise en charge des effets indésirables, les coûts de prise en charge en soins intensifs, les coûts de transport et les coûts de fin de vie. Ces coûts sont valorisés dans une perspective d'assurance maladie obligatoire à partir des tarifs de l'assurance maladie. Ainsi, des GHS ont été considérés pour valoriser les GHM identifiés dans l'analyse de l'efficacité.

Cette partie souffre cependant du même manquement méthodologique en rapport avec l'identification des ressources consommées pour le suivi des patients. Cela concernait le manque de détails concernant le recours à l'avis d'experts. Il est donc ici proposé aussi la réserve mineure suivante : « Le recours aux avis d'experts afin d'ajouter les ressources consommées dans le cadre du suivi de la pathologie n'est pas détaillé. »

Concernant les résultats de l'analyse d'impact budgétaire. L'impact budgétaire lié à la production de LifeVest 4000 est estimé à environ [REDACTED] d'euros sur un horizon temporel de cinq ans, soit une augmentation de 16 %, et ce pour le traitement d'un peu plus de [REDACTED] patients.

Le poste de coûts principal de l'impact budgétaire est le coût associé à l'acquisition des traitements avec un peu moins de [REDACTED] d'euros. Le coût total de prise en charge de ces patients est estimé à [REDACTED] d'euros dans le scénario sans LifeVest, versus un peu moins de [REDACTED] d'euros dans le scénario avec LifeVest, parmi lesquels les coûts d'acquisition du LifeVest représentent un peu moins de [REDACTED] d'euros, soit à peu près 23 % des dépenses totales.

Pour ce qui est de la synthèse des réserves, il est proposé pour l'analyse de référence une réserve majeure portant sur les utilités, trois réserves importantes concernant les données cliniques et la population simulée, ainsi que trois réserves mineures portant sur l'objectif, l'horizon temporel, ainsi que les données cliniques.

Il est proposé par ailleurs pour l'analyse de l'impact budgétaire deux réserves importantes portant sur les données cliniques et la population simulée, ainsi que trois réserves mineures portant sur les données cliniques, l'objectif et le coût.

Passons à présent aux conclusions de l'avis.

Un chef de projet, pour la HAS.- Pour la conclusion, l'analyse de référence, fondée sur les années de vie gagnées ajustées par la qualité de vie, est invalidée par la réserve majeure portant sur les sources des données de qualité de vie et la méthode d'estimation des utilités associées aux états de santé du modèle. En revanche l'analyse fondée sur les années de vie gagnées ne révèle pas de limites susceptibles d'invalidier le RDCR. Au tarif mensuel de location de LifeVest 4000 de ■■■ euros TTC et sur un horizon temporel de 20 ans, elle aboutit à un RDCR de 33 818,96 euros par années de vie gagnées versus les traitements médicamenteux seuls.

Le résultat exprimé en euros par année de vie gagnée renseigne uniquement sur l'efficience de LifeVest 4000 pour 90% de la population de patients correspondant aux indications demandées au remboursement, excluant ainsi les patients en attente de transplantation cardiaque.

La CEESP attire l'attention sur le fait que la présente analyse porte sur un horizon temporel de 20 ans et que LifeVest 4000 est un dispositif médical destiné à être porté pendant une période limitée à 90 jours. La majeure partie du bénéfice de LifeVest 4000 sur les décès évités survient pendant ces trois mois uniquement. La diminution des implantations de DAI à la fin de la phase d'optimisation médicale n'est pas démontrée dans l'essai clinique et le bénéfice à long terme dû à une telle diminution sur les complications associées aux implantations est incertain.

Je passe la parole aux rapporteurs s'ils souhaitent s'exprimer.

M^{me} LOUBIERE.- Pierre-Jean, veux-tu prendre la parole ?

M. BENEZET.- Très volontiers. Il s'agit d'un dispositif médical qui va être mis en place en attente d'implantation d'un défibrillateur automatique implantable. Les indications ont été précisées. Ils sont passés d'ailleurs à plusieurs reprises devant la CNEDiMTS, qui a émis un avis favorable, mais essentiellement dans des situations ischémiques, que ce soit lors d'infection d'un dispositif automatique implantable, auquel cas bien sûr il faut l'enlever ; en attente de greffe, comme on

l'a dit ; mais aussi dans tous les problèmes ischémiques, que ce soit dans les revascularisations, dans les suites d'infarctus du myocarde sévère ou lors de cardiomyopathies, également d'origine obstructive, dans tous les cas avec une fraction d'injection ventriculaire gauche inférieure ou égale à 35 %.

Cela a été bien dit, mais je crois que c'est très important dans ce dossier, c'est que ce dispositif va être porté sur une période courte, c'est quelques semaines et au maximum trois mois. Et, ça rejoint un peu ce qui a été dit par rapport aux utilités, il y a un problème d'adhésion du patient à ce type d'indication et à l'utilisation de ces dispositifs. On l'a vu, certains patients refusent tout simplement le port du dispositif, même si l'indication est posée, d'autres patients veulent abandonner, on a vu qu'au bout de trois mois, il n'y avait plus que 40 % des dispositifs qui étaient encore portés. Il y a aussi un problème d'observance, c'est-à-dire que sur 24 heures, les patients ne vont pas forcément utiliser et mettre en place le dispositif qui leur est destiné.

Ce dispositif a tout de même aussi comme intérêt de rassurer le patient et le médecin. C'est pour cela que la question de la qualité de vie est tout de même importante à considérer. On a bien vu que c'est un des points faibles de ce dossier, c'est-à-dire que les scores d'utilité ne nous renseignent pas suffisamment sur ce qu'est la qualité de vie dans le cadre de l'utilisation de ce dispositif.

On a vu qu'il y avait des problèmes aussi qui étaient soulevés au niveau de l'horizon temporel, dans la mesure où c'est vrai que l'évolution de ces patients, qui sont des patients très sévères malgré tout, sur des périodes très longues, est difficile à envisager en lien avec l'utilisation du dispositif lui-même.

Il a été noté une évolution favorable de la fraction d'éjection ventriculaire gauche lors du port du dispositif, qui conduirait dans certaines situations à l'absence de mise en place dans les suites d'un DAI. Mais on n'a pas les preuves suffisantes et des différentes discussions qu'on a pu avoir au niveau de la CNEDiMTS notamment avec des cardiologues, cet aspect n'a jamais été mis en avant. Le seul aspect qui est mis en avant dans l'indication de ce dispositif, c'est d'éviter le risque de mort subite. C'est l'élément bien entendu majeur où il a d'ailleurs montré son efficacité.

Voilà un peu les observations essentiellement cliniques que je voulais faire sur ce dossier. Je remercie les chefs de projets ainsi que Sandrine pour les échanges qu'on a pu avoir, très intéressants, sur ce dispositif. C'est peut-être Sandrine qui va prendre le relais pour ses propres observations.

M^{me} LOUBIERE.- Merci, Pierre-Jean. Merci aux chefs de projets pour avoir fait cette évaluation de ce projet, de ces deux rapports et de nous avoir effectivement amenés aux questions les plus importantes sur ce projet.

Il a été bien expliqué, la réserve majeure porte sur la mesure de la qualité de vie. Je ne vais pas revenir dessus. Ça a été bien expliqué, les différents points qui nous amènent à faire cette réserve majeure.

Merci à Pierre-Jean d'être revenu aussi sur les hypothèses qui sont faites, et le manque parfois d'éléments probants pour pouvoir justement démontrer l'intérêt de ce dispositif, que ce soit sur la modification de cette FEVG, et sur les proportions différentes qui nous sont proposées sur les probabilités d'implantation de défibrillateurs implantables.

C'est vrai que ces éléments nous amènent à nous poser des questions tout de même sur les attendus de ce dispositif. Au final, la réserve majeure sur la mesure de la qualité de vie n'enlève pas le fait que nous avons une analyse coût-efficacité qui est retenue avec un RDCR autour de 33 000 euros par année de vie gagnée face aux traitements médicamenteux seuls.

Finalement, on a toute une réflexion à avoir sur le fait que ce dispositif aurait un RDCR relativement acceptable. Ce qui va nous manquer, et au regard de ce qu'a dit Pierre-Jean sur le faible taux d'adhésion, semble-t-il, à trois mois des patients pour ce dispositif, il est dommage qu'on n'ait pas sur ce dispositif le retour d'associations de patients. On aurait tout de même bien voulu avoir leur avis sur un tel dispositif porté sur quelques semaines, avec des attendus sur la proportion de dispositifs implantables à l'issue de ces trois mois ou pendant cette phase de trois mois.

Merci encore à nos chefs de projet et merci à Pierre-Jean d'avoir mis son expérience et ses connaissances au long de ces quelques réunions que nous avons eues ensemble. Merci.

M^{me} CHEVREUL.- Merci. Quelqu'un voudrait dire quelque chose ?

M. SERRIER.- Oui, j'avais des questions pour être sûr. J'ai trouvé vraiment important le point qu'a soulevé Pierre-Jean sur l'observance, la tolérance. Je voulais être sûr que ce soit bien pris en compte dans la modélisation. Je voulais être sûr de bien tout comprendre. J'ai vu passer quelque part dans le diaporama que tous les patients de l'essai étaient hospitalisés et restaient à l'hôpital. C'est ça ou je dis une bêtise ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Non, ils sont renvoyés à domicile.

M. SERRIER.- Parce que dans la réalité, ce sont bien des patients qui vont retourner à domicile avec la veste, etc. 40 % dès trois mois, c'est uniquement lié au fait que les patients ne voulaient plus porter la veste ? Ce n'est pas 40 % qui ont arrêté parce qu'ils n'en avaient plus besoin.

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est un problème d'observance.

Un chef de projet, pour la HAS.- Ils sont obligés. Les recommandations stipulent que pendant trois mois, le patient doit avoir un traitement médicamenteux et ne peut pas encore être implanté. Pendant ces trois mois, c'est la période où le patient est le plus à risque, pour éviter qu'il récidive, on ajoute le dispositif LifeVest qui doit être porté pendant les trois mois. Les patients qui arrêtent avant, c'est un défaut d'observance.

Un chef de projet, pour la HAS.- La durée minimum, c'est 22 heures sur 24 heures.

M. SERRIER.- Oui, c'était ça la question. J'avais l'impression que le médecin pouvait dire que c'est bon, mais c'est trois mois normalement. Du coup, ça me pose aussi une question sur le « service », parce qu'on est dans le cadre d'un DM et d'un DM particulier qui est loué. Ma question est globale. Que comprend la location ? Cela comprend-il aussi un service ? A-t-on des cas de figure où il y a des piles à changer ? Quelque chose à recharger ? Le dispositif peut-il être mal positionné ? S'il doit y avoir une intervention extérieure de la part de la société, est-elle en capacité de la fournir rapidement ? A-t-on des infos là-dessus ?

M. PIEL, pour la HAS.- On a une cheffe de projet de la CNEDIMTS qui est là.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Si je peux me permettre sur les trois mois. Ce n'est pas trois mois pile. Si la FEVG est supérieure à 35 % et qu'au bout d'un moment, le praticien décide que le patient n'a plus besoin, il peut l'enlever avant les trois mois. Ce sont des recommandations du traitement médicamenteux qui disent que c'est trois mois.

Sur l'histoire des batteries et tout cela, dans l'avis CNEDiMTS, il est bien marqué que la société doit intervenir en cas de panne. Ils ont deux jeux de batterie, il me semble. Positionner, c'est ajuster. Il y a plusieurs références, donc normalement, il y a des prises de mesures à l'hôpital et la veste est envoyée à l'hôpital. On ne laisse pas le patient sans une veste bien ajustée.

Un chef de projet, pour la HAS.- Dans le rapport technique de l'efficience, l'industriel a rajouté, en précisant certaines activités qui sont assurées par le prestataire de service, c'est-à-dire la personne qui met à disposition le dispositif médical. Il y avait même des séances d'éducation thérapeutique qui visaient d'une part à sensibiliser le patient sur l'importance du port du LifeVest. C'est en partie un des arguments soulevés par l'industriel pour expliquer le manque de

significativité des résultats dans l'essai VEST dans lequel il n'y avait pas cette séance d'éducation thérapeutique.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Il y a une assistance téléphonique aussi, 24 heures sur 24, et 7 jours sur sept.

M. SERRIER.- D'accord.

M^{me} CHEVREUL.- Monsieur Bénézet.

M. BENEZET.- Dans tous les cas, j'insiste sur le fait que ce dispositif est vraiment transitoire. Les cardiologues en responsabilité des patients font le maximum pour remettre en place un dispositif automatique implantable quand c'est possible, une fois que le problème infectieux a été réglé et comme pour les patients qui sont bien entendu en attente de greffe, cela va poser la problématique de la greffe qui est possible ou pas. Mais dans tous les cas, on ne cherche pas à prolonger du tout le port de cette veste, bien au contraire. Chaque fois qu'on va pouvoir mettre un DAI en place, on le mettra. La fiabilité du DAI est nettement supérieure et son acceptation est nettement supérieure aussi par rapport à la veste, bien entendu.

M^{me} CHEVREUL.- Y a-t-il d'autres remarques, questions ou commentaires, Madame Monmousseau ?

M^{me} MONMOUSSEAU.- Bonjour, j'avais une question sur l'horizon temporel, parce que vous avez mis une réserve mineure, et il me semble, page 16, dans l'analyse un peu plus développée, vous dites que « le recours à une durée de simulation de 20 années est acceptable. »

Un chef de projet, pour la HAS.- Effectivement, lors du dépôt initial réalisé par l'industriel, l'horizon temporel qui avait été choisi était de 39 ans. A l'issue de l'échange technique, on a demandé à l'industriel d'argumenter le choix de recourir à un horizon temporel de 39 ans, et c'est à l'issue de cet échange qu'il a opté pour un horizon temporel fixé à 20 ans. Effectivement, comparé à 39 ans, il nous semble qu'il est plus acceptable, mais il comporte néanmoins certaines incertitudes. Éventuellement, on pourrait modifier la partie où on dit que c'est acceptable, en ajoutant « plus acceptable que l'horizon temporel initial de 39 ans. »

M^{me} MONMOUSSEAU.- C'est pour qu'il y ait une cohérence dans l'ensemble du paragraphe. Vous soulignez que le bénéfice est attendu sur les quelques premiers mois, que néanmoins, il peut y avoir des conséquences en termes de coût et d'impact sur la santé bien au-delà de la phase d'optimisation, et ainsi, le recours à une durée de simulation de 20 années est acceptable. En même temps, vous mettez une réserve mineure, cela me semblait un peu contradictoire.

M^{me} LOUBIERE.- Je pense que si on précise, et c'est vrai que cela n'a pas été dit lors de la présentation, mais le fait qu'ils aient modifié leur horizon temporel qu'on trouvait déjà très élevé avec ces 39 ans, ils ont diminué à 20 ans, c'est ce qu'explique le chef de projets. Donc mettre « est plus acceptable que les 39 ans initial toutefois », et là, bien expliquer que « néanmoins, il y a des incertitudes sur le devenir », je pense qu'on rectifie le petit mal-être qu'on peut avoir en mettant une réserve mineure. C'est-à-dire que même s'ils ont diminué et que c'est plus acceptable 20 ans que 39 ans, on est tout de même avec une incertitude qu'on souhaite soulever en mettant une réserve mineure. Je ne sais pas si cela peut répondre à la question.

M^{me} MONMOUSSEAU.- Oui, c'est ça, c'est nuancer, c'est-à-dire que si d'un côté on dit acceptable, et de l'autre on met une réserve mineure, et il faut nuancer la phrase.

M^{me} MONMOUSSEAU.- OK.

M^{me} CHEVREUL.- Vous n'aviez pas du tout discuté avec eux d'un horizon temporel acceptable selon nous, vous leur aviez juste dit que c'était trop long, c'est ça ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui, effectivement.

M^{me} CHEVREUL.- Cela aurait été quoi un horizon temporel acceptable selon vous ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Ce qui était attendu, c'était qu'ils justifient dans un premier temps le choix de l'horizon temporel, car ils n'avaient pas étayé ce choix par une argumentation qui repose sur des données probantes. C'est pour cela que l'orientation de notre question était plus vers le fait de demander une argumentation, et le cas échéant, c'est-à-dire s'il n'y avait pas de données qui justifiaient le choix de 39 ans, considérer un autre horizon temporel qui permettrait de répondre d'une part à l'impératif de réduire l'incertitude liée à l'extrapolation des données cliniques, mais aussi de capter tous les résultats de santé, mais aussi tous les coûts générés par le dispositif.

Un chef de projet, pour la HAS.- Pour compléter et vous donner plus d'informations, l'industriel justifie un horizon temporel long par l'évitement des implantations de DAI qui entraînent souvent des complications, notamment la nécessité de changer les batteries qui nécessitent donc d'autres interventions chirurgicales pouvant amener à des complications. Or, ils ont modélisé à la fin des trois mois une fraction d'éjection ventriculaire gauche similaire entre les deux bras, et un taux d'implantation de DAI similaire entre les deux bras. La seule différence, c'est que pendant ces trois mois, on observe une différence de taux d'implantation de DAI, mais comme on vous l'a expliqué, elle n'est pas justifiée au regard de l'absence de différence statistiquement significative dans l'essai clinique.

M^{me} CHEVREUL.- Je reviens à ma question initiale. Selon nous, quel aurait été l’horizon temporel acceptable ?

M. PIEL, pour la HAS.- Je pense que c’est difficile de répondre, Karine, c’est tout ce qu’on essaye de faire. On considère finalement que 20 ans, c’est acceptable, puisqu’on l’écrit comme ça, mais même s’il est acceptable, il y a tout de même des incertitudes résiduelles. Par rapport à l’historique, la proposition initiale de l’industriel semblait pour le coup très peu justifiée et pas acceptable. J’ai l’impression qu’ils ont tout de même fait l’effort, qu’on tend vers un horizon temporel acceptable, mais même s’il est acceptable, il y a des incertitudes liées à cet horizon temporel qui est tout de même long par rapport à la période de recueil des données. De plus, le temps de port de ce dispositif est tout de même assez réduit par rapport à l’entièreté de l’horizon temporel. Je pense qu’on est tout de même sur quelque chose d’acceptable, puisqu’on le marque.

M. SERRIER.- Je voulais aller dans ce sens sur les termes : avant, c’était inacceptable, là, il y a des problèmes, mais c’est acceptable. C’est une formulation qu’on a très souvent et même dans l’avis, on a par exemple, » toutefois, l’étude coût-efficacité est acceptable, bien qu’elle soulève quatre réserves mineures. » Ça veut bien dire que ce n’est pas parce qu’il y a une réserve qu’elle n’est pas acceptable. On l’accepte, ça ne veut pas dire qu’elle est parfaite. La terminologie ne me choque pas, l’horizon temporel est acceptable, ça n’empêche qu’il peut y avoir une réserve.

M^{me} MONMOUSSEAU.- C’est à la lecture, on se dit que comme on lit que l’essentiel des bénéfices se lit en termes de morts évitées dans les 90 premiers jours, c’est vrai qu’on se dit qu’un horizon temporel de 20 ans, c’est peut-être un peu long. Mais peut-être que le différentiel de mortalité est tellement important qu’au bout de 20 ans, on attend encore une différence sur les résultats de santé et sur les coûts.

M. SERRIER.- Attention aussi à la différence entre horizon temporel et durée sur laquelle il y a un impact. Ce sont deux choses différentes. Il peut y avoir un horizon temporel long et des décès qui ne sont imputables que pendant les trois mois, pour autant on les mesure sur la vie entière. Je pense que c’est surtout la question de mesurer les effets et les décès pendant les premiers mois qui se posent, versus prendre en compte plus tard.

M^{me} CHEVREUL.- Monsieur Spath.

M. SPATH.- J’avais la même question pour l’horizon temporel, mais je suis d’accord avec la reformulation de Sandrine, cela permet bien de garder au moins une réserve mineure.

Sinon, juste une remarque à nouveau, ce sont les avis d’experts pour le recueil de données, les coûts de suivi qui ont posé problème parce qu’il n’y avait pas suffisamment d’informations, si j’ai bien compris. Ce n’est pas du tout le premier dossier, mais je pense que cela vient aussi de nous

qu'on n'est peut-être pas suffisamment clair dans les recommandations. On l'a déjà dit plusieurs fois, entre autres avec un chef de projet, qui n'est pas connecté aujourd'hui, que cela vaut le coup de mettre en place un groupe de travail pour élaborer des recommandations plus précises sur ce qui est acceptable pour nous, comme s'il n'y a pas de données de coûts publiées dans la littérature, pas facile à trouver, s'il y a recours aux avis d'experts. Qu'est-ce qui est acceptable pour nous, combien d'experts, quelle est la variabilité des experts, etc. Ce sera intéressant de travailler dans l'année à venir sur ce sujet.

Et j'ai une question. Si j'ai bien compris qu'il y avait des données de qualité de vie dans l'essai, mais qu'ils n'ont pas utilisées. Ils ont préféré utiliser des données de littérature. Dans vos échanges, avez-vous pu savoir pourquoi ils ont souhaité plutôt chercher les données de qualité de vie dans la littérature, que d'utiliser les données de qualité de vie qui étaient, je pense, toutes prêtes dans l'essai ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui, comme je vous l'ai présenté, c'étaient des données de qualité de vie qui étaient disponibles dans l'essai, mais leur argumentation repose à la fois sur une absence de disponibilité de ces données au moment de l'analyse. C'est surtout le deuxième argument qui nous a marqués, c'est une absence de différence de qualité de vie entre les deux bras, qui pour nous ne constitue absolument pas un argument recevable pour ne pas utiliser ces données. C'étaient les deux arguments qui ont été exposés par l'industriel.

M. SPATH.- Ce n'est pas vraiment valable, je suis d'accord avec vous, d'où la réserve majeure. Je suis tout à fait d'accord avec la réserve majeure pour cette raison, et pour les autres raisons que vous avez données.

M^{me} CHEVREUL.- Merci. Y a-t-il d'autres points qui soulèvent questions ou commentaires ? Y a-t-il des propositions de modification ou de modulation de l'avis ? Serait-il temps que nous passions au vote ? Je vous propose qu'on le fasse s'il n'y a pas de propositions d'intervention autre, et si tout le monde est satisfait et ne fait pas d'autres commentaires. Samantha, je vous laisse la parole.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} FERNANDES, pour la HAS.- Ça fait 22 favorables.

M^{me} CHEVREUL.- Merci Samantha.