
ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS ECONOMIQUE

Dispositif LifeVest 4000 – Défibrillateur cardiaque portable (DCP)

Sommaire

1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé	3
1.1. Avis de la CEESP	3
1.1.1. Sur le contexte	3
1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience	4
1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire	5
1.1.4. Conclusion de la commission	6
1.1.5. Données complémentaires	6
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	7
2. Complément A. Contexte de la demande	9
3. Complément B. Tableaux de synthèse	12
3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique	12
3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	26
3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique	29
3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	34
4. Complément C. Analyse et résultats de l'étude d'efficience	38
4.1. Présentation et analyse critique de la méthodologie	38
4.1.1. Modélisation	38
4.1.2. Mesure et valorisation des états de santé en utilité	42
4.1.3. Mesure et valorisation des coûts	42
4.1.4. Validation	49
5. Complément D. Analyse et résultats de l'analyse d'impact budgétaire	53
Table des annexes	60
Table des illustrations et des tableaux	67
Références bibliographiques	69
Abréviations et acronymes	72

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

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

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – juin 2024 – ISBN : 978-2-11-172664-2

1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé

1.1. Avis de la CEESP

1.1.1. Sur le contexte

1.1.1.1. Informations générales

L'évaluation, présentée par la société ZOLL Medical France, soutient une demande de renouvellement d'inscription du Dispositif LifeVest 4000 – Défibrillateur cardiaque portable (DCP) sur la liste des produits et prestations remboursables (LPPR).

La demande de renouvellement concerne les indications suivantes :

- Après explantation d'un système de défibrillation implantable pour infection, de la loge ou des électrodes, jusqu'à la réimplantation (guérison de l'infection) ;
- En attente de transplantation cardiaque. L'indication doit être réévaluée tous les 3 mois (évaluation du rapport bénéfices/risques et de l'observance) ;
- Après revascularisation myocardique si la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) est inférieure à 35%, jusqu'à la réévaluation de la FEVG et discussion de l'indication d'un défibrillateur automatique implantable au terme du 1er et du 3^e mois ;
- Au décours d'un infarctus du myocarde aigu si la FEVG est inférieure à 35% après les 48 premières heures, jusqu'à la réévaluation de la FEVG et discussion de l'indication d'un défibrillateur automatique implantable au terme du 1er mois et du 3^e mois ;
- Patients avec une cardiomyopathie ischémique et une FEVG $\leq 35\%$, jusqu'à ce que l'indication d'implantation d'un défibrillateur automatique implantable (DAI) soit clairement établie, ou jusqu'à réduction significative du risque avec amélioration de la FEVG $>35\%$ (à l'exclusion des indications dans le post-infarctus du myocarde avec FEVG $\leq 35\%$, revascularisés ou non pour lequel la LIFEVEST est déjà prise en charge).

La demande de remboursement est superposable à l'indication du marquage CE obtenu le 28/04/2011.

Au moment du dépôt de la demande, le tarif de responsabilité et le prix limite de vente en vigueur était de 3 180 € TTC, représentant le forfait mensuel de location incluant la prise en charge du système complet (J.O. du 16 mars 2015).

1.1.1.2. Revendications de l'industriel

Au tarif mensuel de location de [REDACTED] € TTC retenu dans la modélisation, l'industriel revendique un RDCR de 46 415,34 €/QALY versus les traitements médicamenteux seuls dans l'indication pour laquelle le produit a obtenu un service rendu (SR) suffisant et une amélioration du service rendu modérée (ASR III). Il revendique également un impact budgétaire de [REDACTED] d'€ sur cinq ans.

Le chiffre d'affaires déclaré de LifeVest 4000 pour l'ensemble de ses indications, au cours de l'année pleine précédent le dépôt de la demande s'élève à [REDACTED] € HT.

L'industriel ne revendique aucune incidence sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades.

1.1.1.3. Autre(s) indication(s) et extension(s) à venir

L'industriel mentionne qu'une étude est en cours et est susceptible de donner lieu à des extensions d'indication concernant la cardiomyopathie non ischémique.

1.1.1.4. Contribution d'association(s) de patients ou d'usagers

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

1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience

L'objectif de l'analyse développée par l'industriel est d'établir l'efficience du dispositif LifeVest 4000 chez les patients post-infarctus du myocarde avec une FEVG $\leq 35\%$, indication représentant 90% de la population cible du produit évalué, en considérant toutes les options thérapeutiques pertinentes.

1.1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat du produit dans la population qui a fait l'objet d'une évaluation médico-économique soulève une réserve majeure portant sur la méthode d'estimation des scores d'utilité. Cette réserve majeure invalide les résultats de l'analyse coût-utilité, toutefois l'analyse coût-efficacité est acceptable, bien qu'elle soulève 4 réserves mineures et 3 réserves importantes (cf. tableau de synthèse des réserves).

La réserve majeure porte sur les sources mobilisées pour documenter les scores d'utilité. En effet, l'industriel s'appuie sur des données de qualité de vie issues de la littérature alors que des données issues de l'essai VEST étaient disponibles, faisant l'hypothèse que les préférences des populations pour les états de santé sont similaires. L'impact de ce choix sur les résultats n'a pas été discuté, et la transposabilité des données recueillies à celles de l'essai clinique n'est pas assurée. L'argument d'absence de significativité statistique des différences de qualité de vie entre le bras traitement et le bras contrôle de l'essai VEST est insuffisant pour justifier l'utilisation des données externes au détriment des données disponibles. De plus, l'application d'un différentiel d'utilité sans preuve de différence de qualité de vie entre les groupes est remise en question. Enfin, la méthode d'estimation des scores de désutilité n'est pas décrite, et l'analyse de la transposabilité manque de justifications adéquates.

Les 3 réserves importantes portent sur :

- l'absence de discussion sur la différence de distribution des scores NYHA entre les patients de l'essai VEST et ceux de l'étude en vie réelle WEARIT-France.
- une analyse insuffisante de la transposabilité des caractéristiques entre les patients de l'étude VEST et celles des patients des études issues de la littérature ;
- le choix des études de la littérature retenues pour la modélisation des événements intercurrents n'a pas été justifié et les études sélectionnées n'ont pas été discutées.

1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

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.

L'approche méthodologique retenue par l'industriel pour l'analyse en coût par années de vie gagnées ne révèle pas de limites susceptibles d'invalidier l'analyse, cependant l'estimation du RDCR est associée à certains choix méthodologiques non conformes :

- l'analyse de la transposabilité, qui compare les caractéristiques des patients des études externes utilisées pour estimer les probabilités de transition à celles de la population de l'essai clinique pivot VEST, est jugée insuffisante ;
- la justification du choix des sources externes pour estimer les probabilités mensuelles de survenue des effets indésirables (EI) chez les patients implantés avec un DAI et des arrêts cardiaques est insuffisante. De plus, l'analyse de la transposabilité des caractéristiques des patients de ces études par rapport à ceux de l'essai clinique VEST est jugée insuffisante.

Au tarif mensuel de location de [REDACTED] € TTC, sur un horizon temporel de 20 ans et selon les choix structurants et hypothèses retenus par l'industriel, l'analyse en termes d'années de vie gagnées du LifeVest 4000 par rapport aux traitements médicamenteux seuls aboutit à :

- un différentiel de coûts totaux actualisés par patient de 7 536,11 € ;
- un différentiel de bénéfices de santé actualisés de 0,22 pour les années de vie gagnées ;
- un RDCR du LifeVest 4000 par rapport aux traitements médicamenteux seuls de 33 818,96 €/AVG.

Toutes choses égales par ailleurs :

- la principale variable induisant une forte variabilité du RDCR est la mortalité post-infarctus du myocarde à 90 jours dans le bras traitements médicamenteux seuls ;
- les analyses en scénario soulignent :
 - l'impact associé à la modélisation des données issues de l'analyse de la population « as treated » est associée à une diminution du RDCR de -35,35% pour une valeur absolue de 30 009,77 €/QALY ;
 - l'impact associé à la modélisation des données issues de l'étude en vie réelles WEARIT-France est associée à une augmentation du RDCR de 27,62% pour une valeur absolue de 33 593,79 €/QALY ;

1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

1.1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'évaluation de l'impact budgétaire du LifeVest 4000 est acceptable bien qu'elle soulève 3 réserves mineures et 2 réserves importantes (cf. tableau de synthèse des réserves).

Les 2 réserves importantes portent sur :

- l'exploration insuffisante de la transposabilité des caractéristiques des patients et des résultats cliniques des études externes utilisées avec les données et caractéristiques de la population de l'essai clinique pivot VEST.
- l'absence de discussion de la différence de distribution des scores NYHA entre les patients de l'essai VEST et ceux de l'étude observationnelle en pratique courante WEARIT-France.

1.1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire

Au tarif mensuel de location de [REDACTED] € TTC et selon les parts de marchés prévisionnelles envisagées par l'industriel, la mise à disposition du LifeVest 4000 dans les indications intégrées dans l'analyse d'impact budgétaire – qui représentent 90% de la population de patients correspondant aux indications demandées au remboursement – générerait un impact budgétaire sur les dépenses de l'assurance maladie de [REDACTED] d'euros pour le traitement de [REDACTED] patients par LifeVest 4000 sur un

horizon temporel de 5 ans, soit une augmentation de 16 % des dépenses de l'assurance maladie dans les indications concernées par l'analyse médico-économique.

Dans le scénario où LifeVest 4000 n'est pas utilisé dans cette indication, le total cumulé de la dépense à 5 ans est de [REDACTED] €. Dans le scénario où LifeVest 4000 est commercialisé, le total cumulé de la dépense à 3 ans est de [REDACTED] € parmi lesquelles les coûts d'acquisition du dispositif LifeVest représentent [REDACTED] € soit [REDACTED] % des dépenses totales.

Ces résultats sont conditionnés aux hypothèses de parts de marché de LifeVest 4000 ([REDACTED] % en année 1, [REDACTED] % en année 2, [REDACTED] % en année 3, [REDACTED] % en année 4 et 5).

Toutes choses égales par ailleurs, les analyses de sensibilité réalisées montrent que le paramètre dont la variabilité a le plus d'impact sur les résultats est la probabilité à 90 jours d'une FEVG ≤ 35% pour les patients traités avec LifeVest 4000. Toutes choses égales par ailleurs, la variation de ce paramètre entre les bornes de son intervalle de confiance fait varier l'impact budgétaire total sur 5 ans de +/- 32%.

De façon similaire à l'analyse de l'efficacité, les données cliniques mobilisées à partir de la littérature n'ont pas fait l'objet d'une discussion approfondie de la transposabilité de leurs résultats et des caractéristiques de leurs patients. Toutefois, un impact moins important est attendu dans l'analyse de l'impact budgétaire notamment en raison d'une durée d'extrapolation moins longue due à un horizon temporel moins étendu.

1.1.4. Conclusion de la commission

Compte tenu de ce qui précède, la Commission d'évaluation économique et de santé publique conclut que :

- l'analyse de référence, fondée sur les années de vie gagnées ajustées par la qualité de vie (QALYs), 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 (AVG) ne révèle pas de limites susceptibles d'invalidier le RDCR. Au tarif mensuel de location de LifeVest 4000 de [REDACTED] € TTC et sur un horizon temporel de 20 ans, elle aboutit à un RDCR de 33 818,96 €/AVG versus le traitement médicamenteux seul ;
- le résultat exprimé en €/AVG renseigne uniquement sur l'efficacité 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.

1.1.5. Données complémentaires

Considérant les sources d'incertitude identifiées, les résultats de l'analyse de l'efficacité ont besoin d'être corroborés par des données recueillies en vie réelle, visant notamment à documenter :

- les scores d'utilité associés aux états de santé des patients dans les différents états modélisés à partir de l'essai clinique pivot ;
- l'impact de LifeVest 4000 sur l'implantation d'un DAI, qui permettrait notamment de justifier un horizon temporel long.

1.2. 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 sur l'étude d'efficience

Libellé de la réserve	-	+	++
Choix structurants			
L'objectif ne permet pas de documenter l'efficience sur toute la population des indications demandées au remboursement.	-		
L'horizon temporel retenu en analyse de référence (20 ans) génère de l'incertitude concernant l'évolution des patients au-delà des 3 premiers mois correspondant à la durée maximale de suivi de l'essai clinique VEST.	-		
Population simulée			
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.		+	
Méthode d'estimation des probabilités de transition			
La modélisation d'une différence de proportions 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.	-		
L'analyse de la transposabilité comparant les caractéristiques des patients issus des études externes mobilisées pour renseigner les probabilités de transition à celles de la population de l'essai clinique pivot VEST est insuffisante.		+	
Méthode d'estimation des événements intercurrents			
Le choix des sources externes utilisées pour l'estimation des probabilités mensuelles de survenue des EI 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.		+	
Mesure et valorisation des états de santé			
L'estimation des scores d'utilité est incertaine et sa plausibilité posent 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 issus de certaines sources externes ne sont pas décrites ; – des désutilités liées aux infarctus du myocarde (IM) sont appliquées durant la phase d'optimisation médicamenteuse induisant ainsi une différence de scores d'utilités entre les deux			++

Libellé de la réserve	-	+	++
groupes comparés alors qu'aucune différence statistiquement significative portant sur ce paramètre n'a été observée entre les deux groupes dans l'essai clinique.			
Mesure et valorisation des coûts			
Le recours aux avis d'experts afin d'ajuster les ressources consommées dans le cadre du suivi de la pathologie n'est pas détaillé.	-		

Tableau 2. Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire

Libellé de la réserve	-	+	++
Choix structurants			
L'objectif ne permet pas de documenter l'impact budgétaire sur toute la population des indications demandées au remboursement.	-		
Méthode d'intégrations des données cliniques			
La modélisation d'une différence de proportions 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.	-		
L'analyse de la transposabilité des données cliniques issues de la littérature par rapport à l'essai VEST est insuffisante et aucune discussion sur le choix des études retenues n'a été réalisée.		+	
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.		+	
Mesure et valorisation des coûts			
Le recours aux avis d'experts afin d'ajuster les ressources consommées dans le cadre du suivi de la pathologie n'est pas détaillé.	-		

2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 3. Contexte administratif*

Objet	Description
Traitement	Le dispositif doit être porté en permanence durant les 90 jours de la phase d'optimisation médicamenteuse dans l'attente de l'implantation d'un DAI.
Laboratoire	ZOLL MEDICAL FRANCE
Domaine thérapeutique	Cardiologie
Motif de l'examen	Renouvellement d'inscription
Listes concernées	Liste des produits et prestations remboursables (LPPR)
Indication de l'AMM	Non applicable
Indication demandée au remboursement	– Après explantation d'un système de défibrillation implantable pour infection, de la loge ou des électrodes, jusqu'à la réimplantation (guérison de l'infection) ; – En attente de transplantation cardiaque. L'indication doit être réévaluée tous les 3 mois (évaluation du rapport bénéfices/risques et de l'observance) ; – Après revascularisation myocardique si la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) est inférieure à 35%, jusqu'à la réévaluation de la FEVG et discussion de l'indication d'un défibrillateur automatique implantable au terme du 1er et du 3ème mois ; – Au décours d'un infarctus du myocarde aigu si la FEVG est inférieure à 35% après les 48 premières heures, jusqu'à la réévaluation de la FEVG et discussion de l'indication d'un défibrillateur automatique implantable au terme du 1er mois et du 3e mois ; – Patients avec une cardiomyopathie ischémique et une FEVG $\leq 35\%$, jusqu'à ce que l'indication d'implantation d'un défibrillateur automatique implantable (DAI) soit clairement établie, ou jusqu'à réduction significative du risque avec amélioration de la FEVG $> 35\%$ (à l'exclusion des indications dans le post-infarctus du myocarde avec FEVG $< 35\%$, revascularisés ou non pour lequel la LIFEVEST est déjà prise en charge).
SR revendiqué	Suffisant
ASR revendiquée	Modérée
Revendication d'incidence	Absence de revendication d'incidence sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades.
Prix publié au J.O.	Forfait mensuel de location de la LIFEVEST 4000 incluant la prise en charge du système complet : 3 180 €.
Prévisions par année sur 3 ans dans l'indication de la demande	– Chiffre d'affaires (HT) : [REDACTED] d'euros en année 1, [REDACTED] d'€ en année [REDACTED] d'euros en année 3. – Population rejointe : [REDACTED] patients en année 1, [REDACTED] patients en année 2, [REDACTED] patients en année 3.
Population cible revendiquée	Population cible : 7 309 patients.
CA annuel toutes indications confondues	CA toutes indications confondues [REDACTED] d'euros HT en 2 ^e année pleine de commercialisation de l'indication évaluée.
Commercialisation et prise en charge à l'étranger dans l'indication, telle que déclarée par l'industriel	Espagne : non commercialisé. Italie : non commercialisé.

AAP : autorisation d'accès précoce ; AMM : autorisation de mise sur le marché ; ASMR : amélioration du service médical rendu ; ATU : autorisation temporaire d'utilisation ; CA : chiffre d'affaires ; HT : hors taxe ; SMR : service médical rendu ; TTC : toutes taxes comprises

* Sauf mention contraire, le tableau porte sur l'indication ou les indications évaluées.

Tableau 4. Contexte clinique

Objet	Description (source industrielle)
Mécanisme d'action du produit évalué	Le système LIFEVEST 4000 est un défibrillateur cardiaque externe portable. Il comporte 4 composants : le moniteur, la veste avec la ceinture d'électrodes, le chargeur et la gaine du moniteur.
Pathologie concernée	Pathologies cardiaques entraînant une FEVG $\leq$ 35%.
Prise en charge thérapeutique	Non applicable
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	La place thérapeutique de LifeVest dans la prise en charge des patients est précisée ci-dessous selon l'indication : — Dans le cas d'une explantation d'un défibrillateur automatique pour infection de la loge ou des électrodes : Le traitement d'une infection avérée sur dispositifs cardiaques comporte schématiquement deux volets complémentaires : une antibiothérapie parentérale prolongée et l'extraction complète du matériel. Pendant l'antibiothérapie, le patient doit être protégé d'un arrêt cardiaque soudain par d'autres moyens que le DAI explanté. En dehors de l'hospitalisation, aucune alternative thérapeutique à l'utilisation du dispositif LifeVest n'existe à ce jour. Le dispositif LifeVest, en assurant la surveillance du rythme cardiaque, et le cas échéant le traitement des troubles ventriculaires, permettrait : une réduction de la durée d'hospitalisation jusqu'à la fin d'une infection et une possible réimplantation d'un défibrillateur automatique. — En attente de transplantation cardiaque : en France, les patients qui sont en attente d'une greffe cardiaque restent généralement à domicile. Parmi ces patients, certains sont déjà implantés d'un défibrillateur ou d'un dispositif d'assistance circulatoire. Pour le reste des patients, aucune alternative à l'utilisation du dispositif LifeVest n'existe à ce jour. Dans le cas où aucune protection n'est mise en place, l'utilisation d'un DCP permettrait d'attendre la disponibilité d'un greffon à domicile, en étant protégé contre toute mort subite éventuelle. — Après revascularisation myocardique si la FEVG est inférieure à 35%, jusqu'à l'indication d'un DAI : Les patients revascularisés par angioplastie bénéficient généralement d'un court séjour hospitalier (1 à 2 jours). Les patients revascularisés par voie chirurgicale sont en général hospitalisés pendant 15 jours. Ces patients revascularisés rentrent ensuite à domicile sous TM, ou séjournent en rééducation cardio-vasculaire entre 3 à 4 semaines. La fonction ventriculaire est évaluée à 3 mois. Pour les patients revascularisés, l'implantation éventuelle d'un défibrillateur ne doit être envisagée avant 3 mois malgré le risque élevé de mort subite (FEVG $\leq$ 35%). Ainsi, l'utilisation du dispositif LifeVest permettrait un retour à domicile dans des conditions plus sécurisées et sous protection, jusqu'à l'amélioration de la fonction ventriculaire ou l'implantation d'un défibrillateur. — Au décours d'un IM aigu si la FEVG est inférieure à 35% après les 48 premières heures, jusqu'à l'indication d'un DAI : Après une hospitalisation pour un IM aigu, les patients sont de retour à domicile et certains reçoivent une rééducation cardio-vasculaire en ambulatoire ou en hospitalisation. Pour ces patients, l'implantation éventuelle d'un défibrillateur ne doit être envisagée seulement après 40 jours en fonction du niveau de la FEVG ($\leq$ 35%), sauf en cas de TV ou de FV soutenue qui sont deux indications de l'implantation d'un DAI sans délai. L'utilisation du LifeVest permettrait un retour à domicile dans des plus sécurisé jusqu'à l'amélioration de la fonction ventriculaire ou l'implantation d'un défibrillateur. Dans ces conditions, le dispositif LifeVest répond à un besoin thérapeutique non couvert. Ce système assure la protection des patients à haut risque de mort subite, et permet la réanimation d'un patient victime d'un arrêt cardiaque aigu.

Tableau 5. Essais cliniques en cours

Dans le dossier déposé auprès de la CNEDIMTS, l'industriel déclare une étude clinique en cours concernant l'aire thérapeutique. Des demandes d'extension sont susceptibles dans les 3 années à venir.	

3. Complément B. Tableaux de synthèse

3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SED	Réserve
Objectif		
Caractériser l'efficience du LifeVest 4000 chez les patients post-IM avec une FEVG ≤35%, indication représentant 90% de la population cible du produit évalué en considérant toutes les options thérapeutiques pertinentes.	L'objectif de l'analyse d'efficience est restreint à 90% de la population revendiquée au remboursement. Les patients en attente d'une transplantation cardiaque sont en effet exclus de l'analyse en raison notamment de l'absence d'inclusion de cette population dans l'essai clinique pivot VEST. L'argumentation de l'industriel est recevable, toutefois, l'analyse ne permet pas de renseigner l'efficience sur l'ensemble des indications. Bien que l'industriel juge cette approche conservatrice, l'impact de cette hypothèse sur les résultats demeure inconnu.	Mineure
Choix structurants		
Type d'analyse : ACE + ACU L'industriel a fourni une analyse économique qui comprend une analyse coût-utilité (ACU) et une analyse coût-efficacité (ACE). Les résultats sont exprimés respectivement en coût par QALY (qualité de vie ajustée) et en coût par AVG (année de vie gagnée).	Le type d'analyse fourni ne soulève pas de réserve et semble justifié au regard de l'impact potentiel du port du LifeVest 4000 sur la survie et la qualité de vie des patients.	Aucune
Perspective : L'industriel a adopté une perspective collective incluant l'Assurance Maladie obligatoire, les organismes de complémentaires santé, et les patients.	La perspective collective adoptée est conforme aux recommandations de la HAS. L'Assurance Maladie couvre la part « sécurité sociale », tandis que les complémentaires et les patients prennent en charge les coûts restants.	Aucune
Horizon temporel : fixé à 20 ans. Selon l'industriel, ce choix permet de limiter l'incertitude entourant le risque de décès des patients à très long terme et de capter la majorité des effets sur la santé du port du LifeVest4000. De plus, d'après Pool et al (2020), 50% des patients implantés par un DEAI sont encore en vie à 10 ans. <i>Analyses de sensibilité : 15 ans (RDCR +8,68%), 39 ans (RDCR -6,75%).</i>	L'argumentaire 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 économique. En effet, les données de l'essai clinique VEST ne permettent pas de documenter la mortalité des patients survenue au-delà de 90 jours. Ceci génère une incertitude sur l'évolution du parcours simulé des patients au-delà de 90 jours et par conséquent sur l'horizon temporel fixé à 20 ans.	Mineure
Actualisation : 2,5%	Conforme.	Aucune

Analyses de sensibilité : 0% (RDCR -13,44%), 4,5% (RDCR +11,16%).

Population d'analyse :

L'industriel a considéré comme population d'analyse une sous-population des indications revendiquées au remboursement, composée de patients français à risque de mort subite cardiaque ayant récemment subi un infarctus aigu du myocarde (IM) avec une FEVG $\leq$ 35% après le diagnostic initial, pendant la phase d'optimisation médicale.

Les patients en attente de transplantation cardiaque ou après explantation d'un défibrillateur automatique implantable (DAI) sont ainsi exclus de l'analyse.

Le choix de cette population d'analyse est argumenté par l'industriel par les éléments suivants :

- elle représente plus de 90% des patients éligibles au remboursement du dispositif LifeVest ;
- seule cette population a été incluse dans l'essai pivot VEST ;
- la population exclue porte moins longtemps le dispositif et reçoivent plus souvent un choc en cas d'arythmie, ce qui indique qu'ils sont davantage à risque de mort subite que les patients post-infarctus du myocarde. Par conséquent, exclure ces patients de l'analyse est une approche conservatrice.

La similarité du parcours et de l'efficacité du dispositif LifeVest 4000 pour les autres indications.

Bien qu'entendable, l'argument concernant l'équivalence d'efficacité de LifeVest 4000 entre la population d'analyse et la population concernée par les autres indications n'est pas étayé par des données permettant de juger de sa plausibilité. En effet, aucune donnée d'efficacité n'a été fournie attestant de la similarité de l'efficacité de LifeVest 4000 dans les indications demandées au remboursement et non incluses dans l'essai VEST et donc exclues de la population d'analyse. L'impact de ce choix sur les résultats demeure inconnu. Les arguments de l'industriel soutenant la population d'analyse retenue est un choix conservateur, ne sont appuyés sur aucune source et il est donc impossible de vérifier cette hypothèse. La population d'analyse correspond toutefois à l'objectif de l'analyse d'efficacité de LifeVest 4000.

Aucune

Options comparées

Intervention évaluée : LifeVest 4000.

Comparateurs : Traitements médicamenteux seuls.

Compte-tenu de l'absence de dispositif constituant une alternative cliniquement pertinente en ambulatoire au LifeVest 4000, le recours à un comparateur décrivant la pratique courante actuelle qui repose sur le seul traitement médicamenteux afin de prévenir le risque d'arrêt cardiaque semble acceptable.

Aucune

Modélisation

Population simulée : population incluse dans l'essai VEST, c'est-à-dire les patients adultes hospitalisés à la suite d'un IM et dont la FEVG est $\leq$ 35% : 73% d'homme, âge moyen de 61 ans, FEVG de 28,2%.

Analyse de la représentativité : les caractéristiques des patients de l'essai VEST ont été comparées aux caractéristiques des patients français inclus le registre WEARIT-France.

La population du registre WEARIT-France inclut tous les patients ayant reçu un dispositif de cardio-protection (DCP), avec 82% ayant reçu un DCP après un infarctus du myocarde (IM) avec FEVG $<$ 30% (56%) ou une revascularisation coronarienne avec FEVG $<$ 30% (26%).

La population simulée est cohérente avec la population d'analyse, qui représente 90% de la population de l'indication demandée au remboursement. Les caractéristiques des patients de l'essai VEST semblent transposables à celles des patients traités en vie réelle, documentées dans le registre WEARIT-France, notamment en termes de :

- répartition selon le genre : 84% vs 73% d'hommes dans l'étude VEST) ;
- âge moyen : 60 ans vs 61 ans dans l'étude VEST;

Importante

L'industriel argumente que cette population semble similaire à celle de l'étude VEST en termes de caractéristiques des patients, résultats cliniques, et prise en charge, rendant les données de VEST transposables aux patients français.

Les détails sont présentés dans le Tableau 8, du complément C.

– fraction d'éjection ventriculaire moyenne : 27,4% vs 28,2% ans dans l'étude VEST.

Toutefois une différence est observée sur le score NYHA correspondant au niveau d'insuffisance cardiaque : les patients de l'étude WEARIT présentent une répartition plus importante pour les scores NYHA plus élevés par rapport aux patients de l'essai VEST. Bien que cette variable soit présentée dans le tableau de l'analyse de la transposabilité, son impact sur le pronostic des patients n'est pas discuté par l'industriel et l'impact de cette variable sur les résultats est inconnu.

Dans les études de Garcia et al (2020) et de Kutyifa et al (2018), portant sur les données du registre WEARIT et décrites dans le rapport technique, aucun résultat portant sur la mortalité – critère de jugement principal de l'essai VEST – n'a été présenté. L'argument de l'industriel portant sur l'équivalence des résultats cliniques entre les populations de l'étude WEARIT et l'essai VEST n'est donc pas vérifié.

Modèle : modèle de Markov à 6 états de santé mutuellement exclusifs.

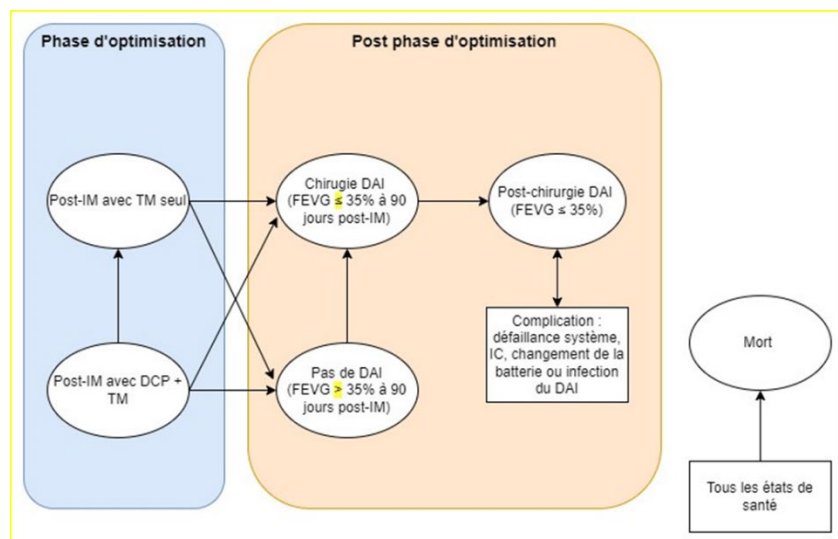
Etats du modèle :

- Phase d'optimisation (0 à 90 jours) :
 - Etat post-IM avec DCP + TM ;
 - Etat post-IM avec TM seul ;
- Post phase d'optimisation (>90 jours) :
 - Etat chirurgie DAI ;
 - Etat post-chirurgie DAI ;
 - Etat pas de DAI ;
- Etat de décès.

La structure du modèle est justifiée au regard de l'évolution naturelle de la pathologie étudiée. C'est un modèle de Markov qui permet de simuler une période de 90 jours après un infarctus du myocarde (IM) durant laquelle le DCP est utilisé et les patients ne sont pas encore éligibles à l'implantation d'un DAI. Après ces 90 jours, les patients sont suivis en fonction de l'amélioration de leur FEVG. Si la FEVG ne s'améliore pas ($\leq 35\%$), un DAI est implanté ; sinon, ils reçoivent un traitement médical seul.

Les probabilités de transition sont différentes entre les deux bras comparés (LifeVest 4000 + traitement médicamenteux versus traitement médicamenteux seul) uniquement dans la phase d'optimisation médicamenteuse. Celles-ci deviennent identiques entre les deux bras dans la phase post-optimisation médicale. L'argumentation de l'industriel selon laquelle la structure du modèle retenue permet de prendre en compte l'impact du DAI sur le long terme est entendable. Toutefois, les données de l'essai clinique VEST ne sont pas suffisantes pour justifier la modélisation d'une différence de probabilité d'implantation entre les deux bras comparés (cf. section « méthode d'estimation des probabilités de transition »).

Aucune



L'industriel argumente la structure du modèle retenue par sa capacité à prendre en compte :

- les complications à long terme ainsi leur impact sur les coûts et la qualité de vie liées à l'implantation d'un défibrillateur automatique implantable (DAI) ;
- la possibilité d'une dégradation du FEVG à long terme entrainant la nécessité d'implanter un DAI.

Événements intercurrents

Effets indésirables :

- Les chocs inappropriés
 - imputés à LifeVest 4000 et observés dans l'essai VEST ;
 - imputés au DAI et issus de l'étude Daubert et al. (2008).

- Complications associées au DAI ;

- Arrêts cardiaques.

L'impact sur l'utilité et les coûts est modélisé à chaque cycle.

Arrêts de traitement : arrêts observés dans l'essai VEST.

La description des événements intercurrents retenus dans l'évaluation est claire.

Aucune

Gestion de la dimension temporelle

Durée de simulation : 20 ans.

Cycles : 1 mois.

Bien que le dispositif soit utilisé pendant quelques mois seulement, ses conséquences en termes de coûts et d'impact sur la santé des patients sont attendus comme s'étendant bien au-delà de la phase d'optimisation médicamenteuse. Ainsi, le recours à une durée de simulation de 20 années est

Aucune

Selon les hypothèses de modélisation, plus de 70% des patients sont décédés dans l'analyse de référence sur cette période sur la durée de simulation retenue (Cf. Tableau 8, en annexe).

- Durant la phase d'optimisation médicale (0 à 90 jours), la probabilité de mortalité est supposée constante dans le temps.

Durant la phase post-optimisation médicale (>90 jours), des probabilités de transition et de survenue d'EI constantes dans le temps et issues de la littérature sont appliquées.

Analyses de sensibilité : Analyses de sensibilité : 15 ans (RDCR +8,68%), 39 ans (RDCR - 6,75%).

moins incertaine que l'hypothèse de 39 ans retenue avant échange technique.

Méthodes d'estimation des probabilités de transition

Sources de données :

- Essai clinique pivot VEST de phase III, international, randomisé, en bras parallèles, réalisé aux Etats-Unis, en Allemagne, en Pologne et en Hongrie évaluant la mortalité due à une arythmie ventriculaire à 3 mois, chez des patients à haut risque de mort subite à la suite d'un IM ;
- Données de la littérature (cf. Tableau 8).

Méthode d'estimation des probabilités de transition :

Phase d'optimisation médicale

- Les probabilités de transition correspondant à la mortalité ainsi qu'à la probabilité d'implantation d'un DAI sont estimées à partir des données de l'essai clinique pivot VEST.
- La proportion de patients avec un FEVG ≤ 35% à 90 jours post-IM est quant à elle estimée à partir de l'étude Sjobolm et al. (2014),

Probabilités de transition phase d'optimisation médicamenteuse

Paramètre	Groupe avec DCP	Groupe sans DCP	Source
	Probabilité mensuelle		
Chirurgie DAI à 1 mois, 2 mois et 3 mois	1,49%	1,94%	Étude VEST
Arrêt port du DCP (1 mois post-IM)	30%	NA	

Phase d'optimisation médicale

L'essai clinique VEST n'a pas démontré de différence statistiquement significative concernant la proportion de patients recevant l'implantation d'un DAI au cours des 90 jours post-infarctus du myocarde. En effet, l'industriel reconnaît que la différence observée entre les deux groupes (4,47% et 5,82% de patients implantés à 3 mois post-IM dans chacun des deux groupes) n'est pas statiquement significative. Bien que les arguments cliniques de l'industriel semblent plausibles, la modélisation d'une telle différence est insuffisamment justifiée au regard des données disponibles dans l'essai clinique VEST. L'argument selon lequel l'approche retenue en analyse de référence est conservatrice ne peut être retenu car cette donnée est disponible dans l'essai clinique. Toutefois, cette hypothèse a un impact limité sur les résultats : toutes choses égale par ailleurs, l'application d'une probabilité mensuelle d'implantation d'un DAI identique dans les deux bras entraîne une variation du RDCR de +3%.

Phase post-optimisation médicale

L'estimation des probabilités de transition en phase post-optimisation médicale est entièrement réalisée en s'appuyant sur des données externes. L'industriel a présenté un tableau comparatif des caractéristiques des patients inclus dans les études externes utilisées pour renseigner les probabilités de transition (Tableau 9), mais un nombre important de paramètres issus de ces études ne sont pas renseignés et aucune discussion autour de l'impact de ces paramètres manquants sur le risque d'infarctus du myocarde n'a été conduite. L'industriel ne discute pas non plus si des variables sont susceptibles d'influer le pronostic des patients. Au regard de ces éléments, l'analyse de la transposabilité comparant des caractéristiques des patients issus

Mineure

Importante

Arrêt port du DCP (2 mois post-IM)	40%	NA	
FEVG ≤ 35% à 90 jours post-IM	40,70%	40,70%	Sjöblom et al. (2014)
Mortalité à 90 jours post-IM	1,04 %	1,66%	Étude VEST

L'industriel argumente la différence de probabilité d'implantation d'un DAI entre les deux bras durant la phase d'optimisation médicamenteuse 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 des 90 jours ;
- le DCP se présentant comme une alternative à l'implantation du DAI durant une période à risque de récurrence d'un infarctus du myocarde ;
- la source retenue en analyse de référence représente un choix conservateur par rapport à une source alternative retenant une étude en vie réelle (cf. analyse de sensibilité en scénario n°6).

Phase post-optimisation médicale

Probabilités de transition phase post-optimisation médicamenteuse

Paramètre	Probabilité mensuelle	Sources
Patients éligibles à une chirurgie d'implantation d'un DAI (FEVG ≤ 35%)		
Mortalité patient avec DAI	0,25%	Bardy et al. (2005) Greenberg et al. (2004)
Mortalité lors de la procédure d'implantation du DAI	0,2%	Van Rees et al. (2011)
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque	0,75%	Moss et al. (2002) Kirkfeldt et al. (2014)
Dysfonctionnement DAI	0,15%	Hauser & Hayes et al. (2009)
Infection sur DAI	1,19%	Olsen et al. (2019)
Arrêt cardiaque	0,25%	Goldenberg et al. (2008)

des études externes mobilisées pour renseigner les probabilités de transition à celles de la population de l'essai clinique pivot VEST est insuffisante.

Enfin, aucune discussion n'est portée sur le choix des études retenues comparativement à d'autres études qui auraient été susceptibles de renseigner ces probabilités de transition.

Cependant, les probabilités de transition estimées à partir de ces études externes sont identiques entre les deux bras et l'impact sur les résultats du modèle est attendu limité.

		Moss et al. (2002)
Patients non-porteurs d'un DAI (FEVG > 35%)		
Décès dû à un arrêt cardiaque	0,45%	Moss et al. (2002)
Probabilité de recevoir un DAI	0,91%	Pokorney et al. (2018)

Le Tableau 9 de comparaison des caractéristiques des patients inclus dans les études externes utilisées pour renseigner les probabilités de transition est présenté en Complément C.

Analyse de sensibilité : taux d'implantation d'un DAI alternatif 11,0% dans le bras avec DCP et 14,3% dans le bras sans DCP (RDCR -8,98%).

Méthodes d'estimation des événements intercurrents

Effets indésirables :

- Les chocs inappropriés :
 - imputés à LifeVest 4000 et estimés à partir de l'essai VEST ;
 - imputés au DAI et estimés à partir de l'étude Daubert et al. (2008).

Probabilités mensuelles de subir un choc inapproprié (patients porteurs DCP)

El	Probabilité mensuelle	Sources
Choc inapproprié - DCP	0,2%	Étude VEST
Chocs inappropriés du DCP	0,54%	Daubert et al. (2008)

- Complications associées au DAI : les probabilités de survenue des EI et de la mortalité relatifs au DAI sont estimées à partir de sources externes issues de la littérature.

Probabilités mensuelles appliquées aux patients implantés avec un DAI

Paramètre	Probabilité mensuelle	Sources

La méthode d'estimation et d'intégration des EI est clairement détaillée. L'estimation des probabilités mensuelles appliquées aux patients implantés avec un DAI ainsi que celles liées à la survenue d'un arrêt cardiaque réalisée partir de données externes fait l'objet de critiques transposables à celles formulées pour l'estimation des probabilités de transition formulées ci-dessus :

- l'analyse de la transposabilité des caractéristiques des patients issus des études externes mobilisées pour renseigner les probabilités de transition à celles de la population de l'essai clinique pivot VEST semble insuffisante (cf. section « Méthodes d'estimation des probabilités de transition ») ;
- aucune discussion n'est portée sur le choix des études retenues comparativement à d'autres études qui auraient été susceptibles de renseigner ces probabilités de survenue des événements intercurrents.

L'estimation des EI relatifs au DCP et aux arrêts de traitement estimés à partir de l'essai clinique VEST est conforme aux recommandations.

Importante

Dysfonctionnement DAI	0,15%	Hauser & Hayes et al. (2009)
Mortalité liée à un DAI défectueux	1,29%	Cheng et al. (2010)
Infection sur DAI	1,19%	Olsen et al. (2019)
Mortalité due à une infection sur DAI	5,00%	Olsen et al. (2019)
Durée de vie de la batterie (remplacement)	1,19%	HAS
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque	0,75%	Moss et al. (2002) Kirkfeldt et al. (2014)
Mortalité causée par une hospitalisation liée à une IC	1,24%	Shahar et al. (2004)
Arrêt cardiaque	0,25%	Goldenberg et al. (2008) Moss et al. (2002)

- Arrêts cardiaques : estimés à partir des études Moss et al. (2002) et Goldenberg et al. (2008). La probabilité de survenue de séquelles neurologiques imputables à ces arrêts cardiaques est estimée à partir de l'étude Nielsen et al. (2013) et appliquée uniquement chez les patients non porteurs d'un DCP ou d'un DAI.

Probabilités mensuelles liées à la survenue d'un arrêt cardiaque

EI	Valeur	Sources
Arrêt cardiaque – non DAI	0,45%	Moss et al. (2002)
Arrêt cardiaque - DAI	0,25%	Goldenberg et al. (2008) Moss et al. (2002)
Séquelles neurologiques (CPC = 4)	0,86%	Nielsen et al. (2013)

Arrêts de traitement : l'arrêt du port du DCP est estimé à partir de l'essai VEST et appliqué pendant la phase d'optimisation médicale.

Paramètre	Arrêt du port du DCP	Référence
1 mois post-IM	30%	Étude VEST
2 mois post-IM	40%	

Validation

Validation technique : l'industriel a réalisé :

- une vérification des valeurs d'entrée par rapport aux documents sources ;
- un test de la fonctionnalité de tous les menus et une vérification du caractère plausible des résultats ;
- une exécution de toutes les analyses de sensibilité et une vérification de la cohérence des résultats.

Validation interne : la validité interne du modèle a été explorée en comparant les résultats issus de la modélisation sur les 3 premiers mois aux données de l'essai VEST. Les résultats de la validité interne du modèle montrent une légère sous-estimation de la mortalité dans les deux groupes simulés jusqu'à trois mois. Par ailleurs, le modèle reproduit fidèlement le taux d'implantation de DAI avant la fin des 3 mois d'optimisation médicamenteuse observé dans l'essai VEST. Il montre 4,4% des patients implantés dans le bras LifeVest+TM (identique à l'essai) et 5,6% dans le bras TM seul (vs. 5,7% dans l'essai) (cf. Figure 2 et Tableau en annexe).

Validation technique : acceptable

Validation interne : l'exercice de validation interne montre des résultats cohérent entre les sorties du modèle et les données de l'étude VEST. Il est toutefois regrettable que les données de l'étude VEST ne permettent pas une exploration de la validité interne sur un horizon temporel plus proche que celui considéré pour l'analyse de l'efficacité. En effet, une incertitude subsiste quant à l'évolution des données à partir de 3 mois.

Aucune

Validation externe : l'industriel a exploré la validation externe des SG modélisées en les comparant aux données de quatre études identifiées au moyen d'une revue systématique : les données du registre WEARIT-France, l'étude de Veltmann et al. (2020) sur l'impact du DCP chez des patients à risque de mort subite cardiaque, l'étude de Mueller-Leisse et al. (2021) sur le pronostic des patients en fonction de la réception d'un choc, et l'étude de Chung et al. (2010) sur la mortalité à long terme des patients ayant utilisés un DCP pour prévenir la mort subite. Les résultats sont détaillés dans les Tableau 24, Tableau 25 ainsi que les Figure 3, Figure 4 et Figure 5 en annexe.

Validation externe : la survie globale (SG) modélisée durant la phase d'optimisation médicale (OM) est comparable aux données du registre WEARIT-France, avec 95% des patients en vie à 5 mois contre 97% dans le registre. L'étude de Veltmann et al. (2020) montre des taux de survie similaires à ceux modélisés pour les patients avec ou sans DAI. L'étude de Chung et al. (2010) est la seule à présenter des taux de mortalité à long terme, avec 22,2% des patients décédés à 4 ans, comparé à 21,6% dans le bras LifeVest+TM modélisé.

Estimation de l'utilité

Sources de données : Le recueil des données de qualité de vie issues de l'essai clinique VEST n'a pas été utilisé dans le modèle. L'industriel argumente ce choix par l'absence de disponibilité des données lors de l'analyse 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.

L'industriel s'appuie sur des données de qualité de vie issues de la littérature, notamment :

- étude de Szende et al. (2014) pour estimer la qualité de vie générale par tranche d'âge ;
- Sullivan et al. (2011) pour estimer le score de désutilité lié à un infarctus du myocarde à partir du catalogue des scores d'utilité EQ-5D au Royaume-Uni : les scores d'utilité sont estimés à partir de données de qualité de vie collectées via le questionnaire EQ-5D-3L.

Méthode d'estimation :

Application d'un score d'utilité par tranche d'âge auquel est appliqué un score de désutilité correspondant aux états de santé et aux EI.

Scores d'utilité chez les patients sans évènement

Groupe d'âge (en années)	Utilité	Source
35-44	0,9130	Szende et al. (2014)
45-54	0,9220	
55-64	0,8530	
65-74	0,8100	
75+	0,7350	

L'industriel s'appuie uniquement sur des données de qualité de vie issues de la littérature alors que des données issues de l'essai VEST étaient disponibles. L'industriel argumente ce choix par l'absence de significativité statistique de la différence de qualité de vie entre les deux bras de l'essai clinique pivot VEST. Cet argument est insuffisant pour justifier l'utilisation des données externes au détriment des données disponibles dans la phase d'optimisation médicamenteuse.

De plus, les caractéristiques des patients ne sont pas comparées à celles de l'essai clinique VEST. Ce choix suppose que les préférences des populations dont sont issus les scores d'utilité pour les états de santé soient similaires. Il ne peut être exclu que les pondérations des préférences entre les populations soient différentes. La transposabilité de ce choix sur la population simulée n'est pas assurée et son impact sur les résultats n'est pas discuté par l'industriel. Ainsi, la transposabilité des données recueillies à celles de l'essai clinique n'est pas assurée.

Le fait que les données de l'étude VEST ne montrent aucune différence de qualité de vie entre les patients recevant le traitement médicamenteux et les patients porteurs du DCP questionne davantage sur l'application d'un différentiel d'utilité entre les deux groupes dans le modèle. En effet, le fait d'appliquer une désutilité liée aux IM dans la phase d'optimisation médicamenteuse résulte en une différence de qualité de vie entre les deux groupes durant cette phase en raison du nombre plus important d'IM observés dans le bras LifeVest+TM.

De plus, méthode d'estimation des scores de désutilité issus de ces sources externes n'est pas décrite par l'industriel, notamment concernant le

Majeure

Désutilités appliquées à chaque état de santé

Etat de santé	Valeurs de désutilité	Durée (en jours)	Source
Phase d'optimisation « TM seul » et « DCP + TM »	0,0626	91	Sullivan et al. (2011)
Chirurgie d'implantation d'un DAI	0,5	3	Smith et al. (2013)
Post-optimisation « post-chirurgie DAI »	0,1167	Vie entière	Sullivan et al. (2011)
Post-optimisation « Pas de DAI »	0,0368	Vie entière	Sullivan et al. (2011)

Désutilités liées aux EI

EI modélisé	Valeurs d'utilité	Durée (en jours)	Source
Chocs inappropriés (DCP et DAI)	0,5	1	Sanders et al. (2015)
DAI défectueux	1,0	2	Woo et al. (2015)
Infection liée au DAI	1,0	14	Sanders et al. (2015)
Remplacement du DAI	0,5	3	Smith et al. (2013)
Hospitalisation pour IC	1	10	Woo et al. (2015), Gabet et al. (2015)

questionnaire utilisé dans les études de Smith et al. (2013), Woo et al. (2015) et Yaghoubi et al. (2021), et la matrice de pondération utilisée pour les études de Sullivan et al. (2011) Smith et al. (2013), Woo et al. (2015) et Yaghoubi et al. (2021).

Enfin, l'argumentation de l'industriel stipulant que l'impact sur les résultats des désutilités appliquées aux états et aux EI survenant durant la phase post-optimisation médicale est attendu faible est discutable. En effet, la portée de l'analyse de sensibilité déterministe explorant l'impact de ce paramètre sur les résultats de l'analyse économique via une variation arbitraire de +/-10% ne constitue pas une raison recevable pour justifier l'absence d'une analyse de la transposabilité.

L'ensemble de ces éléments génère une forte incertitude sur la valorisation de la qualité de vie associée aux états de santé de la phase d'optimisation médicale.

Arrêt cardiaque aigu (évènement non-fatal)	0,5	10	Smith et al. (2013)
Soins à long-terme post arrêt cardiaque	0,39	Long terme	Javanbakht et al. (2022)

Estimation des coûts

Les coûts sont exprimés en €2023. Lorsque cela était nécessaire, une actualisation des coûts en €2023 à partir de l'indice des prix à la consommation (IPC) des services de santé publié sur le site de l'INSEE a été réalisée. Les principaux choix et hypothèses de mesure et de valorisation des coûts sont résumés dans le Tableau 10, en annexe.

Coûts d'acquisition : le coût d'acquisition de LifeVest 4000 est fondé sur le prix publié au Journal Officiel (cf. Tableau 10, en annexe).

Les coûts d'acquisition des traitements médicamenteux sont valorisés à partir des prix publics TTC disponibles sur la base des Médicaments et Information tarifaires de l'Assurance Maladie (BDM_IT) (cf. Tableau 11, en annexe).

Selon la distribution des TM dans le registre WEARIT France et leurs schémas posologiques, les coûts d'acquisition dans le modèle sont de 3212,39 € pour l'état « Post-IM avec DCP + TM » et de 32,26 € pour l'état « Post-IM avec TM », ainsi qu'au-delà de la phase d'optimisation médicamenteuse (cf. Tableau 12, en annexe). Ces coûts concernent les patients encore vivants dans ces deux états.

Coûts associés au DAI : estimées à partir du groupe homogène de malade (GHM) 05C19 « Poses d'un défibrillateur cardiaque ». La valorisation de ces GHM a ensuite été ajustée en fonction de la répartition des séjours entre les secteurs public et privé en 2022, selon les données de l'ATIH, et actualisée en euros 2023 en fonction de l'indice des prix à la consommation (IPC). L'estimation des coûts associés au DAI est détaillée dans le Tableau 13, en annexe.

Le coût de remplacement d'un DAI a quant à lui été valorisé à partir de l'étude de PIOT et al. 2022 dont le détail est présenté dans le Tableau 14, en annexe.

Suivi médical : Les ressources consommées par les patients et leurs fréquences associées sont estimées respectivement à partir des recommandations de l'ESC ajustés selon l'avis d'experts. Ce suivi est identique entre les bras modélisés et de l'implantation ou non de DAI. Le détail des coûts de suivi est détaillé dans le Tableau 15 et le Tableau 16, en annexe.

L'analyse économique utilise l'actualisation des coûts la plus récente c'est-à-dire celle en €2023 via l'IPC des services de santé, conformément aux recommandations de la HAS. Les coûts d'acquisition des dispositifs et médicaments sont basés sur des sources officielles (Journal Officiel et BDM_IT), assurant fiabilité et transparence. L'utilisation d'études spécifiques pour les coûts des événements indésirables (Piot et al. 2022, Cotté et al. 2014, Feller et al. 2015) est méthodologiquement acceptable. Enfin, les analyses de sensibilité testent la robustesse des résultats au moyen des analyses de sensibilité déterministes principalement tout en testant certaines hypothèses de prix alternatifs.

Toutefois, le recours à l'avis d'experts afin d'ajuster les ressources consommées dans le cadre du suivi médical n'a pas été suffisamment détaillé. Aucun rapport de comité d'expert n'a été fourni ce qui ne permet pas de juger de la méthodologie de recueil des avis des experts interrogés.

Mineure

Des coûts supplémentaires inhérent à la prise en charge des patients implantés par un DAI ont été ajoutés sur la base des données de l'étude de Piot et al. (2022) (cf. Tableau 17, en annexe).

Evénements indésirables : Les EI sont associés à des coûts de prise en charge estimés à partir des études suivantes :

L'étude de Piot et al. (2022) a estimé les ressources et les coûts de prise en charge des complications chez les patients avec un DAI, incluant le coût moyen des complications et des infections liées au DAI. Les résultats de cette étude, actualisés en euros 2023, sont privilégiés pour l'analyse des coûts de prise en charge des infections et des complications associées au DAI.

L'étude de Cotté et al. (2014) est une cohorte rétrospective sur des patients hospitalisés pour fibrillation auriculaire en France en 2008. Les antécédents médicaux sur deux ans et les événements d'intérêt ont été documentés à partir du PMSI. Cette étude a estimé les coûts de prise en charge à long terme des patients ayant subi des troubles neurologiques après un AVC.

L'étude de Feller et al. (2015) analyse deux cas de patients ayant reçu des chocs inappropriés par un DAI. Les auteurs recommandent une consultation chez un cardiologue et un ECG de contrôle en cas de choc inapproprié. Ainsi, le coût inclut l'examen technique (ECG à 12 dérivations) et la consultation cardiologique.

Les autres événements indésirables, comme les hospitalisations pour arrêt cardiaque ou insuffisance cardiaque, sont estimés en sélectionnant les séjours hospitaliers (GHM) avec un diagnostic principal correspondant. Les coûts sont basés sur les données de l'ENC 2019, actualisés en euros 2023, ou les tarifs T2A en vigueur. Le coût total inclut le transport sanitaire aller-retour de 145 €.

Le détail des coûts de prise en charge des événements indésirables, utilisés dans l'analyse, est présenté dans le Tableau , en annexe.

Coût de la prise en charge en soins intensifs : pour les patients admis pour insuffisance cardiaque ou arrêt cardiaque, un coût spécifique pour les soins intensifs a été évalué. Les coûts ont été estimés à partir des groupes homogènes de malades (GHM). Les dépenses en établissements publics ont été prises en compte, supposant que la majorité des soins intensifs sont prodigués dans ces établissements. (Cf. Tableau 22, en annexe).

Transport sanitaire ; coût de transport sanitaire aller-retour, pour chaque hospitalisation, calculé sur la base du rapport de la cour des comptes de 2020 sur les dépenses en matière de transport sanitaire à la charge de la Sécurité Sociale en rapportant le nombre de trajets

effectués par les patients au montant remboursé par l'Assurance Maladie (cf. Tableau ,en annexe).

Soins de fin de vie : valorisés via l'ENCC 2019 en prenant en compte les GHM 23Z02T « soins palliatifs, avec ou sans acte, très courte durée » et 23Z02Z « soins palliatifs, avec ou sans acte ». (cf. Tableau 22, en annexe).

Exploration de l'incertitude

Analyse déterministe sur la variabilité des paramètres : les valeurs des paramètres ont été testées dans les bornes de leurs intervalles de confiance à 95% ou en appliquant une variation arbitraire de $\pm 10\%$. Les paramètres testés sont :

- les caractéristiques et probabilité d'occurrence d'évènement liés au DAI;
- les scores d'utilité par états de santé ;
- les durées des EI et leurs taux d'incidence ;
- les paramètres relatifs aux coûts.

Analyse de sensibilité déterministes en scénarios :

- **Choix structurants** : horizon temporel et taux d'actualisation.
- **Hypothèses et choix méthodologiques de modélisation** : population «as-treated », probabilités d'arrêt de port du LifeVest, taux d'implantation d'un DAI, paramètres issues de la population d'analyse (WEARIT France),

Analyse probabiliste (liste des variables incluses et distributions considérées) :

- Nombre de simulations assurant la convergence de l'analyse probabiliste : 1 000
- les caractéristiques et probabilité d'occurrence d'évènement liés au DAI : distribution Béta;
- scores d'utilité et désutilités liées aux EI : distribution Béta ;
- coûts : distribution Gamma.

Bien que les analyses de sensibilité soient correctement présentées et explorent l'incertitude des résultats du modèle, elles pourraient être améliorées à l'aide d'une justification plus approfondie des choix de paramètres et d'hypothèses.

Aucune

3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude

Ces résultats doivent être lus en tenant compte des réserves formulées dans l'avis de la CEESP.

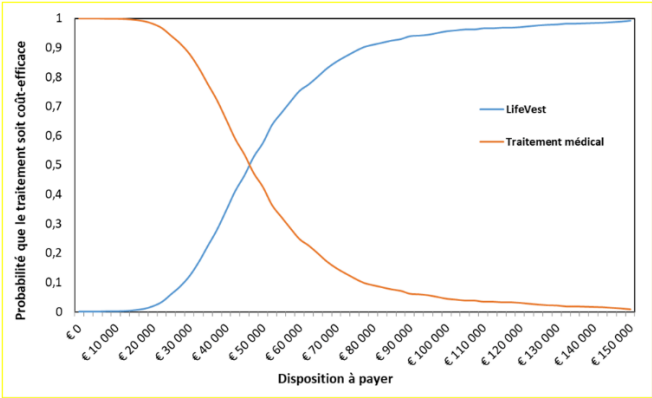
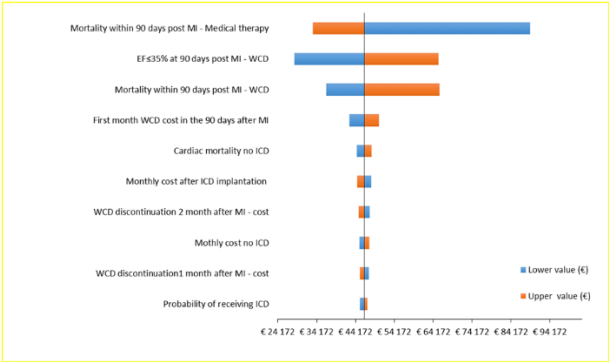
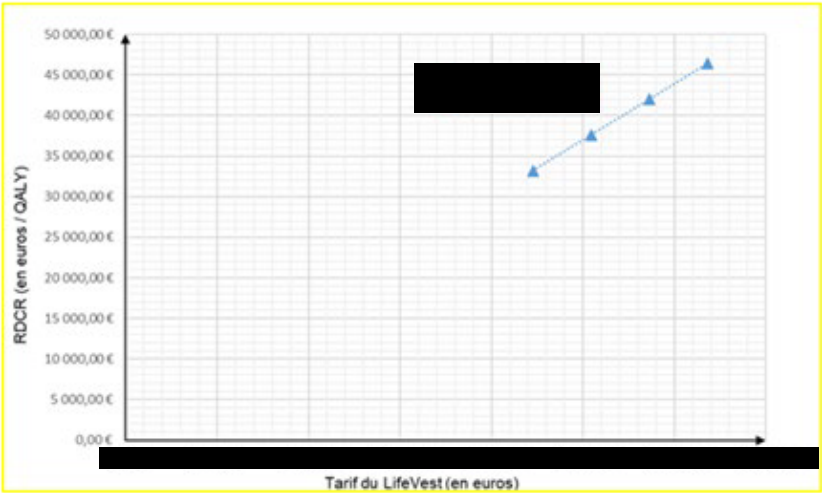
Résultats de l'analyse de référence						Analyse probabiliste associée
Résultats						Analyse probabiliste
Interventions	Coûts totaux (€)	AVG	QALY	RDCR €/AVG	RDCR €/QALY	La probabilité de 80% pour LifeVest 4000 d'être efficient est atteinte pour une disposition à payer de 65 000 €/QALY. Courbe d'acceptabilité 
TM seul	60 153,52	9,58	6,75	Référence	Référence	
LifeVest + TM	67 689,63	9,80	6,91	33 818,96	46 415,34	
						Analyse déterministe
						Toutes choses égales par ailleurs, les paramètres ayant le plus d'impact sur les résultats sont les taux de mortalité mensuels pour les patients dans le bras TM et DCP ainsi que le taux de revascularisation (FEVG ≤ 35%) à 90 jours, critère d'éligibilité à l'implantation d'un DAI, chez les patients ayant porté le dispositif LifeVest.

Diagramme de Tornado



Variation du RDCR en fonction du prix

Graphique de variation du RDCR en fonction du coût d'acquisition de LifeVest 4000 (PPTTC)



RDCR [redacted]

Analyses de sensibilité en scénario :

Intervention	RDCR (€/QALY)	Variation (%) par rapport au RDCR de l'analyse de référence
Scénario 1.A : Horizon temporel de 39 ans (vie entière)	43 281,98	-6,75%
Scénario 1.B : Horizon temporel de 15 ans	50 446,03	8,68%
Scénario 2.A : Taux d'actualisation de 0%	40 177,27	-13,44%
Scénario 2.B : Taux d'actualisation de 4,5%	51 597,52	11,16%
Scénario 3 : Population «as-treated»	30 009,77	-35,35%

Scénario 4 : Population ITT mais sans arrêt du LifeVest	59 585,34 €	28,37%
Scénario 5.A : Population ITT + prix (■■■■ %)	38 519,05 €	-17,01%
Scénario 5.B : Population «as-treated» + prix (■■■■ %)	25 574,56 €	-44,90%
Scénario 5.C : Population ITT + prix (■■■■ %)	42 004,01 €	-9,50%
Scénario 5.D : Population «as-treated» + prix (■■■■ %)	27 531,99 €	-40,68%
Scénario 5.E : Population ITT + prix (■■■■ %)	37 592,67 €	-19,01%
Scénario 5.F : Population «as-treated» + prix (■■■■ %)	25 054,22 €	-46,02%
Scénario 5.G : Population ITT + prix (■■■■ %)	33 181,34 €	-28,51%
Scénario 5.H : Population «as-treated» + prix (■■■■ %)	22 576,45 €	-51,36%
Scénario 6 : Taux d'implantation d'un DAI alternatif	42 247,07 €	-8,98%
Scénario 7 : WEARIT-France	33 593,79 €	-27,62%

3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SED	Réserve
Objectif		
Estimer les conséquences financières annuelles liées à l'utilisation du LifeVest dans l'ensemble des populations concernées par l'indication demandée au remboursement.	L'objectif de l'analyse d'impact budgétaire se limite à 90 % de la population revendiquée pour le remboursement. Les patients en attente de transplantation cardiaque sont exclus de cette analyse, principalement en raison de leur non-inclusion dans l'essai clinique pivot VEST. Bien que l'industriel considère cette approche conservatrice, l'impact de cette hypothèse sur les résultats reste inconnu.	Mineure
Choix structurants		
Perspective : Assurance Maladie obligatoire.	Conforme	Aucune
Horizon temporel : 5 ans. <i>Analyses de sensibilité</i> : 3 ans (RDCR-40,88%)	L'industriel justifie ce choix du fait qu'il permet de prendre en compte les conséquences financières de l'introduction de LifeVest 4000 sans toutefois présenter une argumentation ou des données pour étayer ce choix.	Mineure
Population d'analyse : identique à la population de l'analyse d'efficacité, à savoir une sous-population des indications revendiquées au remboursement, composée de patients français à risque de mort subite cardiaque ayant récemment subi un infarctus aigu du myocarde (IM) avec une FEVG $\leq 35\%$ après le diagnostic initial, pendant la phase d'optimisation médicale. Les patients en attente de transplantation cardiaque ou après explantation d'un défibrillateur automatique implantable (DAI) sont ainsi exclus de l'analyse	La population d'analyse correspond à 90% de la population demandée au remboursement (cf. analyse de l'efficacité). Toutefois, cette population est cohérente avec l'objectif de l'analyse.	Aucune
Population cible : correspond aux patients atteints de cardiomyopathie ischémique ainsi qu'aux patients nécessitant une explantation d'un DAI. Ces 2 populations représentent 90% de la population des indications demandées au remboursement. — Sources de données : Population atteinte de cardiomyopathie ischémique :	L'industriel a argumenté le choix de cette population simulée par sa représentativité, couvrant plus de 90% des patients éligibles au remboursement du LifeVest, et de sa correspondance avec celle étudiée dans l'étude VEST, l'essai pivot soutenant le dossier d'efficacité. En outre, l'industriel justifie ce choix de méthodologie par la similarité du parcours de soins et de l'efficacité du LifeVest 4000 pour les patients des indications non intégrées dans la modélisation.	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SED	Réserve												
Rapport de la CNAMTS d'août 2012 sur la cardiomyopathie ischémique : 240 000 patients hospitalisés pour cardiomyopathie ischémique avec FEVG ≤ 35%. - Étude de Logeart et al. (2013) portant sur le registre OFICA : - Taux de survie de 92%, soit 220 800 patients restants ; - Étiologie ischémique représentant 50%, soit 110 400 patients restants ; 70% des patients sans dispositif d'assistance implantable (DAI), soit 77 280 patients restants ; - Patients avec FEVG ≤ 35% représentant 35%, soit 27 048 patients ; - Nouveaux diagnostics à 26%, soit 7 032 patients. Population nécessitant une explantation d'un DAI : - Données du PMSI pour les actes codés en 2021 relatifs à l'implantation de DAI. - Estimations des taux d'infection après implantation de stimulateurs et DAI à partir des données de Philippon et al. (2020). - Données de la Banque Mondiale pour les taux de croissance démographique et de mortalité. Des données de la Banque Mondiale (2023) ont été mobilisées afin de renseigner les taux de croissance démographique et de mortalité pour les deux populations. La croissance de la population éligible a été ajustée avec un taux de natalité de 1,24%, calculé à partir des taux de croissance (0,21%) et de mortalité (0,91%). — Estimation : <table><tr><th>Paramètre</th><th>2024</th><th>2025</th><th>2026</th><th>2027</th><th>2028</th></tr><tr><td>Cardiomyopathie ischémique</td><td>7 032</td><td>7 120</td><td>7 209</td><td>7 298</td><td>7389</td></tr></table>	Paramètre	2024	2025	2026	2027	2028	Cardiomyopathie ischémique	7 032	7 120	7 209	7 298	7389	Cependant, cet argument n'est pas étayé par des données permettant d'en évaluer la validité. Aucune donnée d'efficacité n'a été fournie pour attester de la similarité de l'efficacité du LifeVest 4000 dans les parties de l'indication demandée au remboursement, mais non incluses dans l'analyse d'efficience. Toutefois, la population d'analyse correspond à l'objectif de l'analyse de l'impact budgétaire de LifeVest 4000.	
Paramètre	2024	2025	2026	2027	2028									
Cardiomyopathie ischémique	7 032	7 120	7 209	7 298	7389									

Évaluation déposée par l'industriel						Analyse critique SED	Réserve
Explantation d'un DAI	277	280	284	287	291		
Population totale éligible	7 309	7 400	7 493	7 585	7 680		
Scénarios comparés : – Scénario « TM seul » : regroupant tous les traitements médicaux (TM) administrés aux patients après un infarctus du myocarde (IM), tel qu'utilisé en pratique courante en France sous la forme d'un comparateur composite. L'efficacité de ce comparateur a été modélisée en se basant sur le bras « Post-IDM avec TM » de l'étude VEST. – Scénario « Lifevest + TM » : regroupant le dispositif médical LifeVest 4000 comparé au bras composite TM.						Le recours à un bras comparateur composite constitué des alternatives médicamenteuses utilisées en pratique courante permet une représentation réaliste des pratiques cliniques, une évaluation globale des traitements et une meilleure généralisation des résultats. Toutefois, le recours à un bras composite est complexe et introduit de l'incertitude liée à l'hétérogénéité des effets traitements des options thérapeutiques qui y sont incluses ce qui complique l'interprétation des résultats.	Aucune
Modélisation de l'AIB et hypothèses							
Modèle à multi-cohortes incidentes. Les patients sont introduits dans le modèle annuellement et sont suivis jusqu'à la fin de l'horizon temporel. Le nombre de patients introduit pour chaque option thérapeutique est estimé par la pondération de la population cible par la part de marché du traitement concerné.						Le type du modèle sur lequel repose l'analyse d'impact budgétaire est acceptable compte tenu de l'objectif formulé et de l'histoire naturelle de la pathologie.	Aucune
Parts de marché et population rejointe							
Parts de marché dans le scénario « TM seul » : l'industriel fait l'hypothèse que 100% des patients sont exclusivement traités par la stratégie reposant sur le traitement médicamenteux.						Le recours aux données de vente du dispositif afin de documenter les parts de marché initiales du dispositif évalué est acceptable. Toutefois, une justification approfondie et une exploration plus complète de la dynamique d'évolution des parts de marché auraient permis de renforcer d'avantage la confiance accordée aux résultats.	Aucune
	2024	2025	2026	2027	2028		
TM	100%	100%	100%	100%	100%		

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SED					Réserve
Parts de marché dans le scénario « Lifevest + TM » : Les parts de marché de LifeVest sont modélisées à partir des données de vente observées en y appliquant une évolution qui tends à stabiliser les parts de marché du dispositif à partir de 2027. L'industriel explique cette forte pénétration par l'absence d'alternative à LifeVest 4000.						
	2024	2025	2026	2027	2028	
LifeVest + TM						
TM						

Données cliniques mobilisées

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 : étude clinique de phase III, contrôlée, randomisée, multicentrique, évaluant la mortalité due à une arythmie ventriculaire ainsi que la mortalité générale à 3 mois, chez des patients à haut risque de mort subite à la suite d'un IM ; – la littérature scientifique (cf. Tableau 25). La méthodologie de sélection et d'intégration des EI est similaire à celle de l'analyse de l'efficacité. <i>Analyses de sensibilité : résultats de la population As-treated (IB - 0,41%), données WEARIT-France (IB -0,0042%).</i>	L'estimation des paramètres relatifs à l'intégration des données cliniques, reposant sur le modèle de l'analyse d'efficacité, fait l'objet d'une analyse critique transposable, en particulier s'agissant : – La modélisation d'une différence concernant la proportion de patients recevant l'implantation d'un DAI au cours des 90 jours post-infarctus du myocarde est insuffisamment justifiée au regard des données disponibles dans l'essai clinique VEST – Concernant le recours à des données externes pour l'estimation de l'efficacité, l'analyse de la transposabilité comparant des caractéristiques des patients issus des études externes mobilisées pour renseigner les probabilités de transition à celles de la population de l'essai clinique pivot VEST est insuffisante. De plus, aucune discussion n'est portée sur le choix des études retenues comparativement à d'autres études qui auraient été susceptibles de renseigner ces probabilités de transition. Ce faisceau d'éléments critiques est toutefois moins important du fait de la durée d'extrapolation réduite des données cliniques. – Les patients de l'étude WEARIT ont des scores NYHA plus élevés que ceux de l'essai VEST et l'impact de cette variable sur le pronostic des patients n'est pas discuté et reste inconnu.	Mineure Importante Importante
--	--	--

Coûts pris en compte

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SED	Réserve
Les postes de coûts considérés sont identiques à ceux de l'analyse d'efficience à savoir : les coûts d'acquisition du LifeVest et des TM, coûts associés au DAI, coûts de suivi des patients, de prise en charge des EI, coûts de transport, et coûts de fin de vie. Ces coûts sont valorisés dans une perspective AMO à partir des tarifs de l'assurance maladie. Ainsi, les GHS ont été considérés pour valoriser les GHM identifiés dans l'analyse de l'efficience. L'identification et la comptabilisation des ressources consommées est détaillée dans le paragraphe 5.2.1, du complément D. <i>Analyses de sensibilité : Inclusion de la remise pour la location du dispositif LifeVest (-17,8%) (IB-27,77%).</i>	Les coûts d'acquisition des dispositifs médicaux et des médicaments sont issus de sources officielles (Journal Officiel et BDM_IT), garantissant ainsi leur fiabilité et transparence. Les estimations des coûts associés aux dispositifs d'assistance implantables (DAI) et au suivi médical reposent sur des données appropriées provenant des GHM et valorisés à partir des tarifs des GHS correspondants, en accord avec la perspective de l'assurance maladie obligatoire. L'utilisation d'études spécifiques pour estimer les coûts des événements indésirables (Piot et al. 2022, Cotté et al. 2014, Feller et al. 2015) est considérée comme méthodologiquement acceptable. Enfin, la robustesse des résultats est testée à travers des analyses de sensibilité déterministes, incluant certaines hypothèses de prix alternatifs. Toutefois, le recours aux avis d'experts afin d'ajuster les ressources consommées dans le cadre du suivi de la pathologie n'est pas détaillé. Aucun rapport de comité d'expert n'a été fourni afin de documenter la méthode de recueil des avis des expert interrogés.	Mineure
Exploration de l'incertitude		
Analyses de sensibilité sur la variabilité des bornes des paramètres du modèle. - Paramètres (liste complète dans le Complément D) : les caractéristiques des patients, la taille de la population cible, les données cliniques, les coûts ; - Choix des bornes : bornes arbitraires +/- 20% ou IC95% des paramètres du modèle. Analyses de sensibilité en scénario (liste complète dans le Complément D) : - Baisse du prix d'acquisition de T-DXd (prix PPTTC) : 5%, -10% et -15% ; - Population As-treated ; - Taille de la population cible : +/-10% ; - Parts de marché +/-10% ; - Utilisation des données WEARIT-France.	De façon similaire à l'analyse de l'efficience, bien que les analyses de sensibilité soient clairement présentées et documentent l'incertitude des résultats du modèle, elles gagneraient à inclure une justification plus détaillée des choix de paramètres et d'hypothèses.	Aucune

Ces résultats doivent être lus en tenant compte des réserves formulées dans l'avis de la CEESP.

Budget impact results

Category	Result from Lower Bound (€)	Result from Upper Bound (€)
90-day probability of vLIFE at 33% at 90 days for patients receiving LifeView and Medical therapy	~130,000,000	~130,000,000
90-day probability of vLIFE at 35% at 90 days for patients receiving Medical therapy only	~130,000,000	~130,000,000
Total interaction cost for LifeView	~130,000,000	~130,000,000
Number of days in hospital for patients on Medical therapy only	~130,000,000	~130,000,000
Number of days in hospital for patients with LifeView	~130,000,000	~130,000,000
Total eligible population	~130,000,000	~130,000,000
Number of days in ICU for patients on Medical therapy only	~130,000,000	~130,000,000
Number of days in ICU for patients with LifeView	~130,000,000	~130,000,000
Daily cost of hospitalisation	~130,000,000	~130,000,000
Daily cost of ICU	~130,000,000	~130,000,000

Population cumulative « TM seul »		7 309	7 400	7 492	7 586	7 680	37 467
« TM seul »	Coût de traitement (€)						
	Hospitalisation initiale (€)	94 032 900	95 202 862	96 387 381	97 586 638	98 800 816	482 010 598
	Coût de suivi	1 662 455	2 739 849	3 794 557	4 827 183	5 838 378	18 862 422
	Coûts El (€)	744 777	1 312 610	1 819 257	2 273 674	2 683 480	8 833 798
	Coûts lié au DAI (€)	74 359 661	101 502 619	128 991 746	156 683 417	184 459 988	645 997 431
	Fin de vie (€)	1 965 445	3 688 404	5 340 617	6 929 060	8 459 829	26 383 355
Total (Scénario « sans LifeVest »)							
Scénario « avec LifeVest »							
Population rejointe (TM seul)							
TM seul	Coût de traitement(€)						

Parts de marché +10%		10,00%
Scénario 4.B – Taille de la population cible +10%		10,00%

Les résultats de l'analyse de l'incertitude sur les choix et hypothèses de modélisations sont présentés dans le complément D.

Résultats des analyses de scénario sur le prix d'acquisition de LifeVest 4000

	Impact budgé- taire	Variation
Analyse de réfé- rence	€	/
Diminution de %	€	-46,54%
Diminution de %	€	-31,03%
Diminution de %	€	-15,51%

	Hospita- lisation initiale	17 513 380	15 851 646	15 681 742	16 119 509	17 332 480	82 498 758
	Coût de suivi (€)	310 256	475 791	641 883	810 403	991 757	3 230 091
	Coût El (€)	130 392	212 960	284 232	350 450	418 291	1 396 325
	Coûts lié au DAI	13 708 760	17 078 493	21 123 565	25 556 176	30 672 035	108 139 029
	Fin de vie	367 006	632 706	879 765	1 119 850	1 371 499	4 370 826
Sous-total (TM seul)		■ ■ ■	■ ■ ■	■ ■ ■	■ ■ ■ ■ ■	■ ■ ■ ■ ■	■ ■ ■ ■ ■
Population rejointe (LifeVest)		■ ■ ■	■ ■ ■	■ ■ ■	■ ■ ■	■ ■ ■	■ ■ ■ ■ ■
LifeVest+TM	Coût de traite- ment (€)	■ ■ ■	■ ■ ■	■ ■ ■	■ ■ ■ ■ ■	■ ■ ■ ■ ■	■ ■ ■ ■ ■
	Hospita- lisation initiale (€)	■ ■ ■	■ ■ ■	■ ■ ■	■ ■ ■ ■ ■	■ ■ ■ ■ ■	■ ■ ■ ■ ■
	Coût de suivi	1 372 422	2 298 241	3 200 145	4 077 384	4 919 926	15 868 118
	Coûts El (€)	511 539	995 743	1 431 776	1 821 369	2 165 558	6 925 986
	Coûts lié au DAI(€)	60 650 900	84 558 669	108 142 970	131 544 601	154 348 168	539 245 308

	Fin de vie (€)	1 423 800	2 716 382	3 960 856	5 153 813	6 284 255	19 539 106
Sous-total (€) (LifeVest)							
Total (€) (Scénario)							

4. Complément C. Analyse et résultats de l'étude d'efficience

4.1. Présentation et analyse critique de la méthodologie

4.1.1. Modélisation

4.1.1.1. Population simulée

Description de la population simulée

Analyse de la représentativité de la population simulée

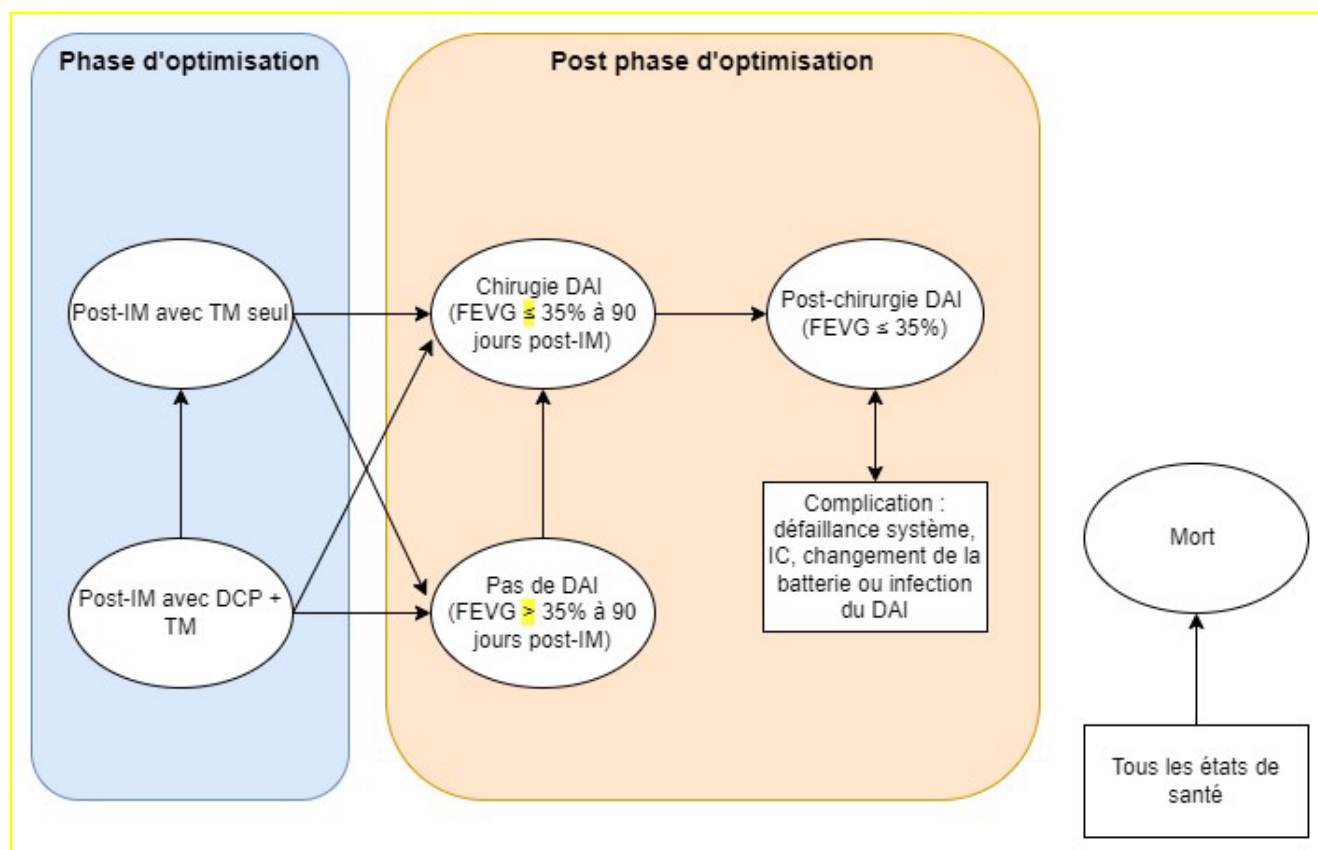
Tableau 6 : Comparaison des caractéristiques des patients entre l'essai VEST et l'étude WEARIT-France

Populations	VEST DCP (n=1524)	VEST Contrôle (n=778)	VEST «as-treated»	WEARIT-France (n=1162)
Age, ans				
Moyenne (StD)	60,9 (12,6)	61,4 (12,3)	61,5 (11,5)	60 (11,6)
Sexe, n(%)				
Homme	1108 (72,8)	577 (74,7)	387 (73,7)	976 (84)
IMC (StD)	28,4 (5,5)	28,4 (5,5)	27,5 (NR)	26,2 (5,0)
NYHA class				
I	45,5	42,1	42,2	12
II	34,8	36,9	38,4	28
III	13,9	15,0	14,5	21
IV	3,0	2,3	5,0	9
Inconnu	-	-	-	31
Fraction d'éjection ventriculaire				
Moyenne (StD)	28,2 (6,1)	28,2 (5,8)	28,1 (5,8)	27,4 (8,9)
≤35%	99,9%	99,7%	NR	92%
>35%	0,1%	0,3%		8%

Source : Rapport technique de l'efficience du 06/05/2024 transmis par l'industriel

4.1.1.2. Structure du modèle

Figure 1 : Schéma du modèle



Source : Rapport technique de l'efficience du 06/05/2024 transmis par l'industriel

4.1.1.3. Prise en compte de la dimension temporelle

Tableau 7 : Survie des patients en analyse de référence (durée de simulation : 20 ans)

	Survie médiane (années)	% Patients vivants à 15 ans	% Patients vivants à 20 ans	% Patients vivants à 30 ans	% Patients vivants à 39 ans
Bras LifeVest	11,92	41,79 %	29,32%	8,71 %	0,77%
Bras TM	11,50	40,84 %	28,66%	8,51 %	0,76%

Source : Rapport technique de l'efficience du 06/05/2024 transmis par l'industriel

4.1.1.4. Estimation des probabilités de transition

Sources de données

Tableau 8 : Synthèse des sources retenues pour la modélisation de l'efficacité

Evènement	Analyse de référence
Phase d'optimisation médicale	
Mortalité post-IM	Étude VEST (population ITT)
Implantation d'un DAI un mois après un IM	

Implantation d'un DAI deux mois après un IM	
Implantation d'un DAI trois mois après un IM	
Chocs inappropriés du DCP post-IM	
Fraction d'éjection $\leq 35\%$ post-IM	Sjöblom et al. 2014
Arrêt cardiaque post-IM	Étude VEST (population ITT)
Taux de CPC = 4	Nielsen et al. (2013)
Phase post optimisation médicale	
Chirurgie liée au DAI : mortalité dû à un arrêt cardiaque	Bardy et al. (2005) Greenberg et al. (2004)
Chirurgie liée au DAI : mortalité dû à l'opération du DAI	Van Rees et al. (2011)
Patients sans DAI : mortalité dû à un arrêt cardiaque	Moss et al. (2002)
Patients sans DAI : Probabilité de recevoir un DAI	Pokorney et al. (2018)
Patients implantés avec un DAI : mortalité dû à une défaillance de l'appareil	Cheng et al. (2010)
Patients implantés avec un DAI : mortalité dû à une infection du DAI	Olsen et al. (2019)
Patients implantés avec un DAI : mortalité dû à une hospitalisation pour I.C	Shahar et al. (2004)
Patients implantés avec un DAI : taux de défaillance du DAI	Hauser & Hayes et al. (2009)
Patients implantés avec un DAI : infection au plomb (>18 ans)	Kremers et al. (2013) Margey et al. (2010) Johansen et al. (2011)
Patients implantés avec un DAI : durée de vie de la batterie (remplacement)	Manolis et al. (2017) Tang et al. (2010)
Patients implantés avec un DAI : taux d'hospitalisation pour IC	Moss et al. (2002) Kirkfeldt et al. (2014)
Patients implantés avec un DAI : chocs inappropriés du DAI	Daubert et al. (2008)
Patients implantés avec un DAI : taux d'arrêts cardiaques	Goldenberg et al. (2008) Moss et al. (2002)
Taux d'arrêts cardiaques	Moss et al. (2002)
Observance du port du DCP	
Arrêt du port du DCP 1 mois après un IM	Étude VEST (population ITT)
Arrêt du port du DCP 2 mois après un IM	Étude VEST (population ITT)

Source : Rapport technique de l'efficience du 06/05/2024 transmis par l'industriel

Tableau 9 : Caractéristiques des patients inclus dans les études utilisées pour renseigner les probabilités de transitions entre les états du modèle

	VEST DCP (n=1524)	VEST Contrôle (n=778)	VEST «as- treated»	WEARIT- France (n=1162)	Veltmann et al. (n=781)	Sjoblom et al. (n=91)	Bardy et al. - Groupe DAI (n=829)	Pokorney et al. (n=7011)
Age								
Moyenne (StD)	60,9 (12,6)	61,4 (12,3)	61,5 (11,5)	60 (11,6)	59,3 (13,4)	68 (10)	NR	
Mediane (IQR)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	60,1 (51,9 - 69,2)	67 (56-76)
Sexe, (%)								
Homme	1108 (72,8)	577 (74,7)	387 (73,7)	976 (84)	599 (77)	71 (78)	639 (77)	4627 (66)
Poids								
IMC (StD)	28,4 (5,5)	28,4 (5,5)	27,5 (NR)	26,2 (5,0)	28,2 (5,3)	NR	NR	médiane : 28
NYHA class, %								
I	45,5	42,1	42,2	12	NR	NR	NR	23%
II	34,8	36,9	38,4	28				
III	13,9	15	14,5	21				77%
IV	3	2,3	5	9				
Inconnu	-	-	-	31				-
Fraction d'éjection ventriculaire à l'inclusion								
Moyenne (StD)	28,2 (6,1)	28,2 (5,8)	28,1 (5,8)	27,4 (8,9)	26,9 (10,3)	31 (5,8)	NR	
Mediane (IQR)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	24,0 (19,0-30,0)	30 (20-37)
≤35%	99,90%	99,70%	NR	92%	90%	NR	NR	NR
>35%	0,10%	0,30%		8%	10%			NR
Comorbidités à l'inclusion								
Tabagisme	561 (36,9)	273 (35,5)	181 (34,5)	NR	NR	25 (28)	NR	NR
Diabete	497 (32,7)	246 (31,7)	154 (29,3)	NR	NR	18 (20)	253 (31)	43%
Hypertension	994 (65,4)	501 (64,6)	329 (62,7)	NR	NR	43 (47)	453 (55)	72%
Précédent in- farctus du myocarde	380 (25,0)	193 (24,9)	120 (23,0)	NR	NR	11 (12)	NR	NR
Previous CABG	133 (8,7)	70 (9,0)	42 (8,0)	NR	NR	NR	NR	NR

Previous PCI	374 (24,6)	202 (26,0)	110 (21,0)	NR	NR	NR	NR	NR
Insuffisance cardiaque	247 (16,3)	146 (18,9)	81 (15,5)	NR	NR	14 (15)	NR	NR

Source : Rapport technique de l'efficience du 06/05/2024 transmis par l'industriel

4.1.2. Mesure et valorisation des états de santé en utilité

4.1.2.1. Sources de données

Tableau 10 : Résumé des données d'utilité identifiées dans la littérature

Auteur	Pathologie
Sullivan et al. (2011)	IM
Smith et al. (2013)	Maladie cardiaque ischémique ou non ischémique
Woo et al. (2015)	IC
Yaghoubi et al. (2021)	Arrêt cardiaque

Source : Rapport technique de l'efficience du 06/05/2024 transmis par l'industriel

4.1.3. Mesure et valorisation des coûts

4.1.3.1. Mesure, valorisation et calcul des coûts

Tous les coûts sont valorisés en Euros₂₀₂₀.

Coût d'acquisition et d'administration des traitements

Tableau 11 : Synthèse des hypothèses et choix de mesure et de valorisation des coûts

Libellé	Hypothèse / Choix méthodologique	Justification / Référence	Analyse de sensibilité
Coût d'acquisition du Lifevest	Coût d'acquisition du LifeVest déterminé à partir du PPTTC actuellement publié en France	Il n'est pas attendu de baisse ou de hausse de prix du produit dans le cadre de ce renouvellement d'inscription	PPTTC du LifeVest alternatif tenant en compte des remises (Scénario 5)
Coût des traitements médicamenteux	Prise en compte des coûts de traitements médicamenteux selon la distribution de WEARIT France	Prise en charge la plus représentative de pratique clinique réelle	Variations des distributions et coûts de traitements dans les analyses de sensibilités
Coût de remplacement de la batterie du DAI	Le remplacement de la batterie du DAI entraîne systématiquement le remplacement du DAI lui-même : les coûts pris en compte sont donc équivalents	La durée de vie du DAI est déterminée par la durée de vie de la batterie. Lorsqu'il est nécessaire de remplacer la batterie, l'ensemble du DAI est également	Variation des coûts de remplacement d'un DAI dans les analyses de sensibilité

		remplacé car il est devenu trop utilisé.	
Coûts de suivi des patients	Coûts de suivi indépendant du traitement reçu par le patient et identique pendant et après la phase d'optimisation médicale	Correspond aux recommandations en vigueur de l'ESC ainsi qu'aux avis d'experts cliniques	Variations des coûts de suivi dans les analyses de sensibilité
Coûts des consultations de spécialistes	Les frais de consultation chez un électro-physiologue sont similaires à ceux d'un cardiologue.	En France, il n'y a pas de diplôme spécifique de médecin électro-physiologue; le spécialiste de cette discipline est un cardiologue.	N/A
Coûts des soins intensifs	Les coûts de transports ne sont pas appliqués aux patients dans cet état car ces derniers étaient déjà hospitalisés dans un autre service de l'hôpital ; Le calcul des coûts journaliers des soins intensifs a été estimé à partir des données du secteur public	L'accueil des patients dans une unité de soins intensifs constitue un transfert vers cette unité plutôt qu'une hospitalisation initiale.	Variation des coûts journaliers des soins intensifs dans les analyses de sensibilité
Coûts d'entretien et de complications d'un DAI	Estimé à partir de l'étude Piot et al. (2022) ⁷⁹ (étude PMSI) Coûts d'entretien et de complications d'un DAI issus de la littérature dans une population française	Aucune donnée spécifique relative aux coûts d'entretien et de complications d'un DAI n'a été mesurée dans l'essai VEST	On fait varier ces paramètres et les coûts associés dans les analyses de sensibilités
Coûts des patients à long terme avec des complications neurologiques	Estimé à partir de l'étude Cotté et al. (2014) ⁸⁵ (étude PMSI) Coûts des complications neurologiques appliqués uniquement aux patients non porteurs d'un DCP ou d'un DAI	L'intervalle entre l'arrêt cardiaque et la défibrillation est de plusieurs minutes chez les patients ne portant pas de DCP ou de DAI. Par conséquent, ces patients présentent un risque accru de développer des troubles neurologiques à long terme par rapport à ceux qui sont équipés d'un DCP ou d'un DAI, car ces dispositifs délivrent un choc dans la minute suivant l'arrêt cardiaque.	Variation des coûts à long terme des patients présentant des complications neurologiques dans la l'analyse de sensibilité déterministe
Coûts des chocs inappropriés	Estimé à partir de l'étude Feller et al. (2015) ⁸⁶	Recommandations de prise en charge des chocs inappropriés en France	Variation des coûts des chocs inappropriés dans la l'analyse de sensibilité déterministe

Source : Rapport technique de l'efficience du 06/05/2024 transmis par l'industriel

Tableau 12 : Coût d'acquisition du LifeVest

Dispositif	Présentation	Tarif TTC (€2023)
LifeVest, défibrillateur cardiaque externe portable	Forfait mensuel de location de la LIFEVEST incluant la prise en charge du système complet	██████ €

Source : Rapport technique de l'efficience du 06/05/2024 transmis par l'industriel

Tableau 13 : Coût d'acquisition des traitements médicamenteux

Traitements	Présentation	PPTTC (€2023)
Atenolol	ATENOLOL 100MG/ML BTE 30 COMPRIMÉS SÉCABLES	4,60 €
Ramipril	RAMIPRIL 10MG BTE 90 COMPRIMÉS SÉCABLES	10,85 €
Valsartan	VALSARTAN 160MG BTE 90 COMPRIMÉS PELLICULÉS SÉCABLES	10,53 €
Aspirine	ASPIRINE 100MG BTE 30 COMPRIMÉS GASTRO-RÉSISTANTS	1,70 €
Clopidogrel	CLOPIDOGREL 75MG BTE 30 COMPRIMÉS PELLICULÉS	7,75 €
Eplerone	EPLERONE 50MG BTE 90 COMPRIMÉS PELLICULÉS	41,12 €
Atorvastatine	ATORVASTATINE 10MG BTE 30 COMPRIMÉS PELLICULÉS	4,19 €
Vérapamil	VERAPAMIL LP 240MG BTE 30 GÉLULES A LIBÉRATION PROLONGÉE	5,14 €
Amiodarone	AMIODARONE 200MG BTE 30 COMPRIMÉS SÉCABLES	7,20 €
Diltiazem	DILTIAZEM LP 200MG BTE 30 GÉLULES A LIBÉRATION PROLONGÉE	5,29 €
Sotalol	SOTALOL CHLORHYDRATE 160MG BTE 30 COMPRIMÉS SÉCABLES	2,66 €

Source : Rapport technique de l'efficience du 06/05/2024 transmis par l'industriel

Tableau 14 : Coûts d'acquisition et d'administration du dispositif et des traitements médicamenteux

Coûts d'acquisition	Post-IM avec DCP + TM	Post-IM avec TM	Phase POM
Coût d'acquisition du LifeVest	██████ €	0,00 €	0,00 €
Coût d'acquisition du traitement médicamenteux	32,39 €	32,39 €	32,39 €
Coût d'acquisition total	██████ €	32,39 €	32,39 €

Source : Rapport technique de l'efficience du 06/05/2024 transmis par l'industriel

Tableau 15 : Estimation du coût d'implantation d'un DAI

Secteur	ENC		Effectifs (2021)	Coût à considérer dans l'analyse	Sources
	Taux de sondage	ERE			
GHM 05C19T « Poses d'un défibrillateur cardiaque, très courte durée »					

Public (ex-DG)	23,05 %	Correct	1 831	10 793,70 €	ENC
Privé (ex-OQN)	19,20 %	Bon	1 033	14 243,26 €	T2A 2022
GHM 05C191 « Poses d'un défibrillateur cardiaque, niveau 1 »					
Public (ex-DG)	21,39 %	Bon	5 697	12 974,83 €	ENC
Privé (ex-OQN)	10,58%	Bon	2 150	15 544,26 €	T2A 2022
GHM 05C192 « Poses d'un défibrillateur cardiaque, niveau 2 »					
Public (ex-DG)	19,54 %	Bon	2 508	19 013,90 €	T2A 2022
Privé (ex-OQN)	7,61 %	Bon	692	17 153,38 €	T2A 2022
GHM 05C193 « Poses d'un défibrillateur cardiaque, niveau 3 »					
Public (ex-DG)	20,46 %	Bon	770	21 587,65 €	T2A 2022
Privé (ex-OQN)	NC	NC	161	18 917,45 €	T2A 2022
GHM 05C194 « Poses d'un défibrillateur cardiaque, niveau 4 »					
Public (ex-DG)	18,98 %	Bon	417	30 810,51 €	T2A 2022
Privé (ex-OQN)	NC	NC	51	21 301,00 €	T2A 2022
Coût d'administration (€2023)				15 298,48 €	
Coût d'administration (€2023) ; avec le coût de transport (AR)				15 443,55 €	

Abréviations : ERE : Erreur relative d'échantillonnage

Source : Rapport technique de l'efficience du 06/05/2024 transmis par l'industriel

Tableau 16 : Coût de prise en charge de l'entretien d'un DAI (Piot et al. 2022)

Type de coûts	Sources	Coûts (€2023)
Remplacement d'un DAI	Piot et al. (2022)79	7 409,28 €
Changement de la batterie du DAI	Piot et al. (2022)79	7 409,28 €
Coût d'entretien (€2023)		7 409,28 €
Coût d'entretien (€2023) ; avec le coût de transport (AR)		7 554,36 €

Source : Rapport technique de l'efficience du 06/05/2024 transmis par l'industriel

Coût de suivi de la pathologie

Tableau 17 : Estimation des coûts des consultations

Ressource (consultations, actes, examens)	Phase optimisation	Post-optimisation	Coût unitaire (€2023)
Consultation de médecine générale	1 fois par mois	Tous les 3 mois	25,28 €
Consultation d'un cardiologue	Tous les 3 mois	1 fois par an	45,13 €
Consultation d'un électro-physiologue	Tous les 3 mois	1 fois par an	45,13 €

Source : Rapport technique de l'efficience du 06/05/2024 transmis par l'industriel

Tableau 18 : Fréquence et coût unitaire des examens de suivis des patients

Ressource (consultations, actes, examens)	Fréquences*	Coût unitaire (€2023)	
Évaluation de la FEVG			
Échographie-doppler transthoracique du cœur et des vaisseaux intrathoraciques	1/mois	96,49 €	
Remnographie [IRM] morphologique du cœur		69,00 €	
Scintigraphie myocardique sans utilisation de traceur de perfusion (MUGA)		172,32 €	
Coût moyen de l'évaluation de la FEVG (€2023)		112,60 €	
Examens et tests complémentaires			
Radiographie du thorax	1/mois	21,80 €	
Électrographie sur au moins 2 dérives, avec enregistrement continu pendant au moins 24 heures (holter ECG)		77,01 €	
Scanographie du thorax, avec injection intraveineuse de produit de contraste		25,27 €	
Examen cytologique du sang (hémogramme)		5,40 €	
Ionogramme complet		5,40 €	
Peptides natriurétiques (ANP, BNP, NT-ProBNP)		15,12 €	
Créatinine : bilan rénal		1,62 €	
Urée		1,35 €	
Albumine		1,62 €	
Transaminases : bilan hépatique (ALAT et ASAT, TGP et TGO)		2,43 €	
Coût moyen des examens et tests complémentaires (€2023)		157,02 €	
Coût total (€2023)		269,62 €	

Source : Rapport technique de l'efficiency du 06/05/2024 transmis par l'industriel

Tableau 19 : Coût de suivi des patients implantés avec un DAI

Type de coûts	Sources	Coûts (€2023)
Suivi des patients implantés avec un DAI	Piot et al. (2022)	442,76 € / patient-année

Coût de suivi mensuel des patient (€2023)	36,90 €
Coût de suivi mensuel des patient (€2023) ; avec le coût de transport (AR)	48,99 €

Source : Rapport technique de l'efficience du 06/05/2024 transmis par l'industriel

Coût de prise en charge des effets indésirables

Tableau 20 : Coûts de prise en charge des évènements indésirables

Evènements indésirables	Coût (€2023)	Source
Complications liées au DAI	17 199,39 €	Piot et al. 2022 79
Infection relative à une opération liée à un DAI	25 677,68 €	Piot et al. 2022
Troubles neurologiques à long terme à la suite d'un AVC	242,00 € / mois	Cotté et al. 201485
Chocs inappropriés	59,39 €	Feller et al. 201586
Hospitalisations pour arrêt cardiaque	1 506,19 €	ENC
Hospitalisation pour IC	3 601,14 €	ENC

Source : Rapport technique de l'efficience du 06/05/2024 transmis par l'industriel

Tableau 21 : Estimation des coûts journaliers de soins intensifs

Secteur	ENC 2019		Effectifs (2021)	Coût journalier (2019)
	Dépenses totales (REA)	Durée moyenne du passage en REA (en jours)		
Racine 05M04 « Infarctus du myocarde »				
GHM 05M041 « Infarctus du myocarde, niveau 1 »	28,20 €	0,03	7 220	1 037,32 €
GHM 05M042 « Infarctus du myocarde, niveau 2 »	38,29 €	0,03	7 588	1 138,36 €
GHM 05M043 « Infarctus du myocarde, niveau 3 »	315,56 €	0,34	4 071	933, 64 €
GHM 05M044 « Infarctus du myocarde, niveau 4 »	3 104,80 €	3,28	1 261	946,91 €
GHM 05M04T « Infarctus du myocarde, très courte durée »	12,61 €	0,006	12 261	2 012,80 €
Racine 05M14 « Arrêt cardiaque »				
GHM 05M141 « Arrêt cardiaque, niveau 1 »	1 090,62 €	0,81	793	1 333,15 €

GHM 05M142 « Arrêt cardiaque, niveau 2 »	2 666, 05 €	3,27	404	814,12 €
GHM 05M143 « Arrêt cardiaque, niveau 3 »	4 465,21 €	4,92	463	907,51 €
GHM 05M144 « Arrêt cardiaque, niveau 4 »	9 673, 47 €	10,56	799	916,19 €
Coût d'une journée en soins intensifs (€2023)				1 380, 27 €

Source : Rapport technique de l'efficience du 06/05/2024 transmis par l'industriel

Tableau 22 : Estimation du coût de transport sanitaire

Type de transport sanitaire	Montants remboursés par l'Assurance Maladie (M€ en 2020)	Nombre de trajets en France (en millions)	Coût moyen
Ambulances	1 655 €	13,65	121,27 €
Taxis	1 839 €	29,64	62,04 €
VSL	710 €	18,46	38,45 €
Coût moyen pour l'Assurance Maladie (€2020)			68,08 €
Taux de prise en charge moyen par l'Assurance Maladie en 2020			93,1%
Coût moyen pour un trajet aller-simple (€2023)			72,54 €
Coût moyen pour un trajet aller-retour (€2023)			145,08 €

Source : Rapport technique de l'efficience du 06/05/2024 transmis par l'industriel

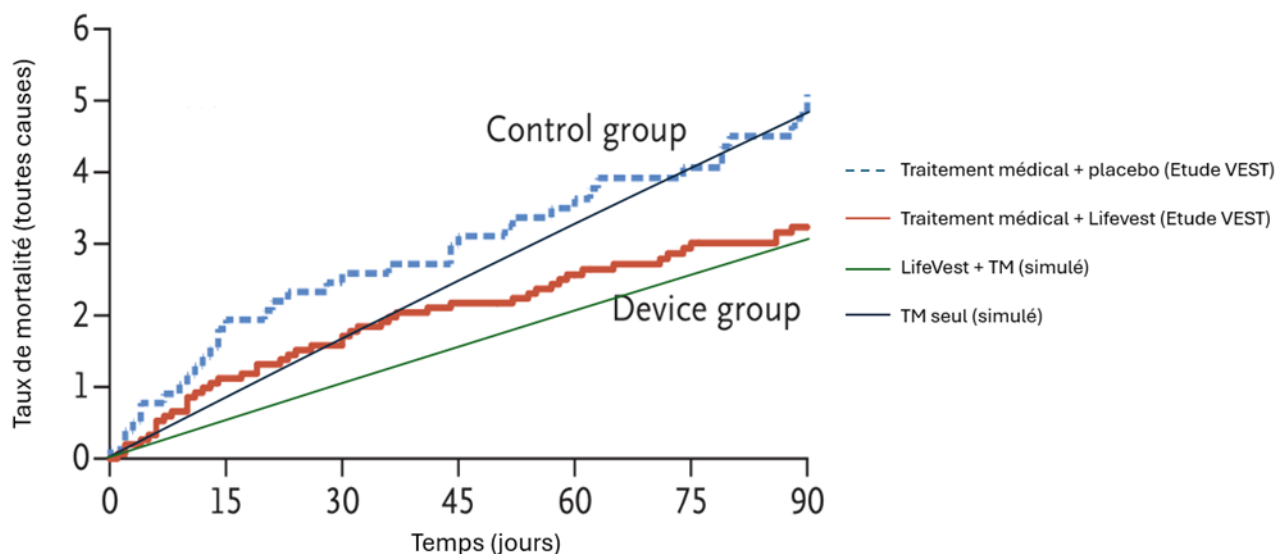
Tableau 23 : Estimation du coût des soins palliatifs en MCO

Sec-teur	ENC	Effectifs (2021)	Tarifs publics (2022)	T2A
		Taux de sondage	ERE	
GHM 23Z02T « Soins palliatifs, avec ou sans acte, très courte durée »				
Public (ex-DG)		14,54 %	Bon	6 926
Privé (ex-OQN)		9,05 %	Bon	1 520
GHM 23Z02Z « Soins palliatifs, avec ou sans acte, avec ou sans acte »				
Public (ex-DG)		12,49 %	Bon	66 385
Privé (ex-OQN)		7,40 %	Bon	20 573
Coût des soins palliatifs en secteur MCO (€2023)				4 778,62 €
Coût des soins palliatifs en secteur MCO (€2023); avec le coût de transport (AR)				4 851,16 €

Source : Rapport technique de l'efficience du 06/05/2024 transmis par l'industriel

4.1.4. Validation

Figure 2 : Comparaison de la mortalité modélisée et observée dans l'étude VEST



Source : Rapport technique de l'efficacité du 06/05/2024 transmis par l'industriel

Tableau 24 : SG modélisées et observées dans l'essai VEST

	1 mois	2 mois	3 mois
LifeVest + TM			
Observée (VEST)	1,6%	2,6%	3,2%
Modélisée	1,0%	2,1%	3,1%
TM seul			
Observée (VEST)	2,6%	3,6%	4,9%
Modélisée	1,7%	3,3%	4,8%

Source : Rapport technique de l'efficacité du 06/05/2024 transmis par l'industriel

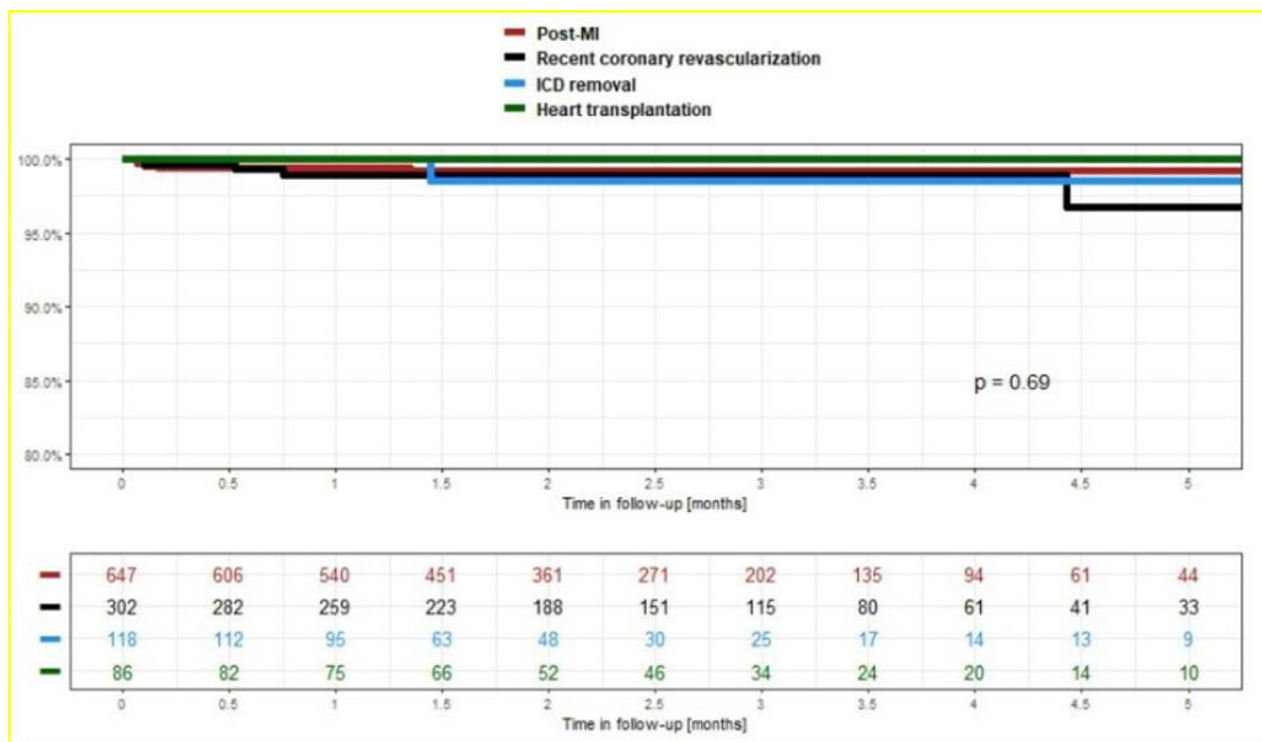
Tableau 25 : Comparaison de la SG modélisée et rapportée dans la littérature

	1 mois	2 mois	5 mois	6 mois	12 mois	24 mois	60 mois
WEARIT-France	99%	98%	97%	-	-	-	-
ITT	99%	98%	95%	95%	92%	87%	74%
Veltmann et al. (2020)²¹							
Patients avec un DAI	100%	100%	99%	99%	98%	-	-
Patients sans DAI	98%	97%	96%	95%	92%	-	-

Mueller-Leisse et al.							
Patients sans choc	100%	100%	98%	98%	97%	93%	86%

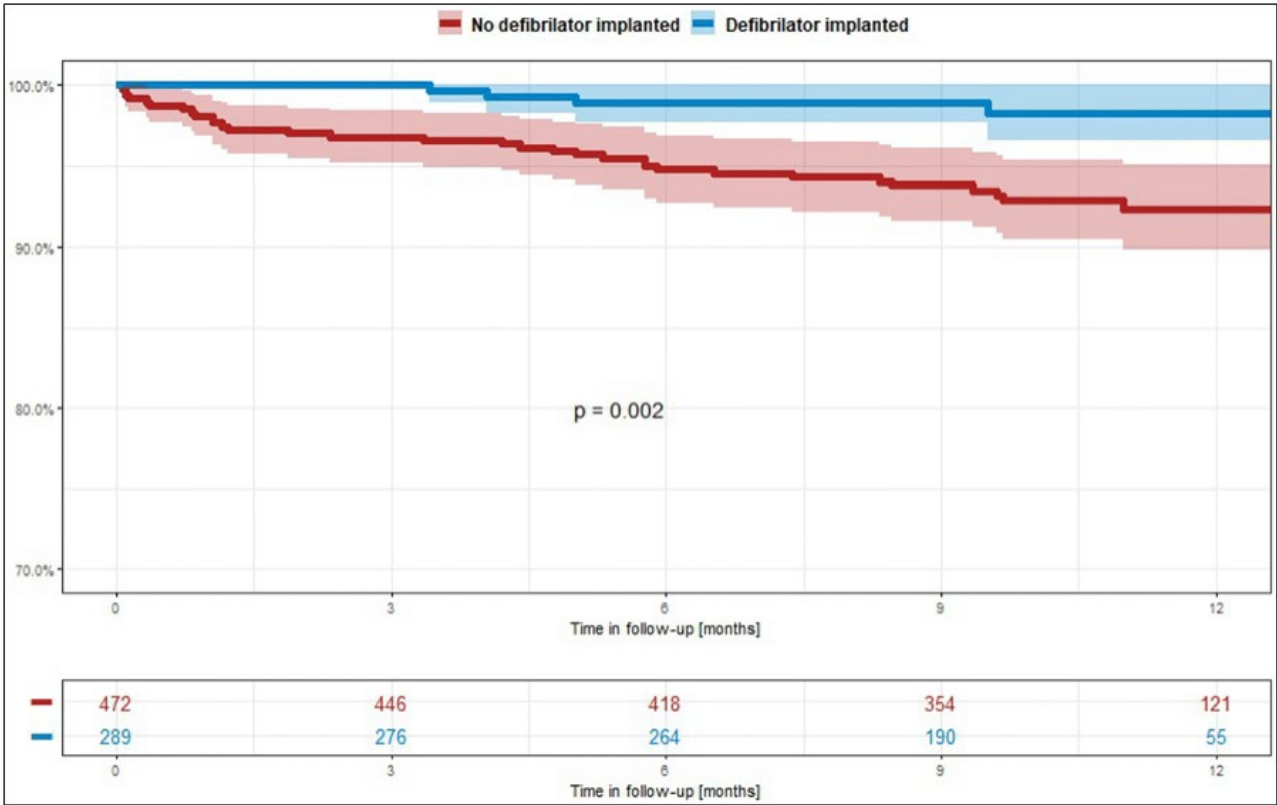
Source : Rapport technique de l'efficience du 06/05/2024 transmis par l'industriel

Figure 3 : Courbes de SG par indication dans le registre WEARIT-France



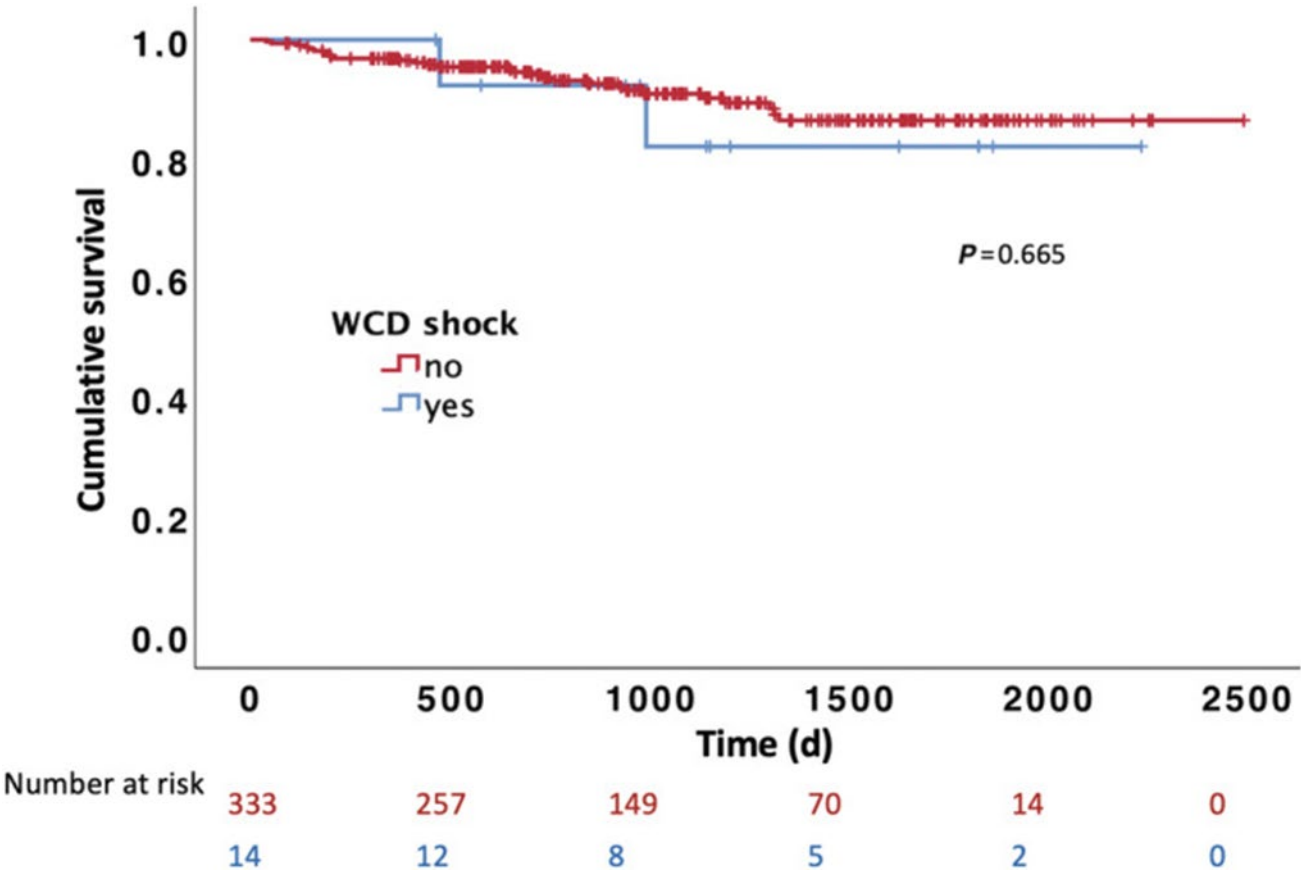
Source : Rapport technique de l'efficience du 06/05/2024 transmis par l'industriel

Figure 4 : Courbes de SG en fonction de l'implantation d'un DAI ou non – Veltmann et al.



Source : Rapport technique de l'efficience du 06/05/2024 transmis par l'industriel

Figure 5 : Courbes de SG en fonction de l'administration de choc approprié par le DCP - Mueller-Leisse et al.



Source : Rapport technique de l'efficience du 06/05/2024 transmis par l'industriel

Tableau 26 : Comparaison de la mortalité modélisée et rapportée dans l'étude de Chung et al.

	Chung et al. (Groupe DCP)	Bras Lifevest+TM (modélisé)
3 mois	3.6	3.1
6 mois	6.3	5.0
1 an	10.1	7.6
2 ans	15.6	12.5
3 ans	20.5	17.2
4 ans	22.2	21.6

Source : Rapport technique de l'efficience du 06/05/2024 transmis par l'industriel

5. Complément D. Analyse et résultats de l'analyse d'impact budgétaire

Tableau 27 : Synthèse des sources retenues pour la modélisation de l'efficacité

Evènement	Analyse de référence
Phase d'optimisation médicale	
Mortalité	Étude VEST (population ITT),
Chocs inappropriés du DCP	
Fraction d'éjection ≤ 35% post-IM	Sjöblom et al. 2014
Arrêt cardiaque post-IM	Moss et al. 2002 Goldenberg et al. 2018
Phase post optimisation médicale	
Chirurgie liée au DAI : mortalité dû à un arrêt cardiaque	Bardy et al. (2005) Greenberg et al. (2004)
Chirurgie liée au DAI : mortalité dû à l'opération du DAI	Van Rees et al. (2011)
Patients sans DAI : mortalité dû à un arrêt cardiaque	Moss et al. (2002)
Patients sans DAI : Probabilité de recevoir un DAI	Pokorney et al. (2018)
Patients implantés avec un DAI : mortalité dû à une défaillance de l'appareil	Cheng et al. (2010)
Patients implantés avec un DAI : mortalité dû à une infection du DAI	Olsen et al. (2019)
Patients implantés avec un DAI : mortalité dû à une hospitalisation pour insuffisance cardiaque (IC)	Shahar et al. (2004)
Patients implantés avec un DAI : taux de défaillance du DAI	Hauser & Hayes et al. (2009)
Patients implantés avec un DAI : infection au plomb (>18 ans)	Kremers et al. (2013) Margey et al. (2010) Johansen et al. (2011)
Patients implantés avec un DAI : durée de vie de la batterie (remplacement)	Manolis et al. (2017) Tang et al. (2010)
Patients implantés avec un DAI : taux d'hospitalisation pour IV	Moss et al. (2002) Kirkfeldt et al. (2014)
Patients implantés avec un DAI : chocs inappropriés du DAI	Daubert et al. (2008)
Patients implantés avec un DAI : taux d'arrêts cardiaques	Goldenberg et al. (2008) Moss et al. (2002)
Taux d'arrêts cardiaques	Moss et al. (2002)
Taux de CPC = 4	Nielsen et al. (2013)

Tableau 28 : Coût d'acquisition du LifeVest

Dispositif	Présentation	Tarif TTC* (€2023)
LifeVest, défibrillateur cardiaque externe portable	Forfait mensuel de location de la LIFEVEST incluant la prise en charge du système complet	██████ €

Source : Rapport technique de l'impact budgétaire du 06/05/2024 transmis par l'industriel

Tableau 29 : Distribution des classes pharmacologiques des médicaments pris par les patients à l'inclusion

Classes pharmacologiques des médicaments	Inclusion (N = 1162)
Bétabloquants	89% (1036)
IEC / ARA2	86% (1002)
Anti-agrégants plaquettaires	85% (988)
Diurétiques	80% (930)
Statines	79% (919)
Médicaments antiarythmiques	19% (216)
Amiodarone	16% (189)
Autres Médicaments antiarythmiques	3% (30)
Sotalol > 160 mg/jour	0% (3)

Source : Rapport technique de l'impact budgétaire du 06/05/2024 transmis par l'industriel

Tableau 30 : Coût d'acquisition des traitements médicamenteux

Traitements	Présentation	PPTTC (€2023)
Atenolol	ATENOLOL 100MG/ML BTE 30 COMPRIMÉS SÉCABLES	4,60 €
Ramipril	RAMIPRIL 10MG BTE 90 COMPRIMÉS SÉCABLES	10,85 €
Valsartan	VALSARTAN 160MG BTE 90 COMPRIMÉS PELLICULÉS SÉCABLES	10,53 €
Aspirine	ASPIRINE 100MG BTE 30 COMPRIMÉS GASTRO-RÉSISTANTS	1,70 €
Clopidogrel	CLOPIDOGREL 75MG BTE 30 COMPRIMÉS PELLICULÉS	7,75 €
Eplerone	EPLERONE 50MG BTE 90 COMPRIMÉS PELLICULÉS	41,12 €
Atorvastatine	ATORVASTATINE 10MG BTE 30 COMPRIMÉS PELLICULÉS	4,19 €
Verapamil	VERAPAMIL LP 240MG BTE 30 GÉLULES A LIBÉRATION PROLONGÉE	5,14 €
Amiodarone	AMIODARONE 200MG BTE 30 COMPRIMÉS SÉCABLES	7,20 €
Diltiazem	DILTIAZEM LP 200MG BTE 30 GÉLULES A LIBÉRATION PROLONGÉE	5,29 €
Sotalol	SOTALOL CHLORHYDRATE 160MG BTE 30 COMPRIMÉS SÉCABLES	2,66 €

Source : Rapport technique de l'impact budgétaire du 06/05/2024 transmis par l'industriel

Tableau 31 : Estimation du coût d'implantation d'un DAI

Secteur	ENC		Effectifs (2021)	Tarifs GHS (2022)
	Taux de sondage	ERE		
GHM 05C19T « Poses d'un défibrillateur cardiaque, très courte durée »				
Public (ex-DG)	23,05 %	Correct	1 831	14 693,67 €
Privé (ex-OQN)	19,20 %	Bon	1 033	14 215, 25 €
GHM 05C191 « Poses d'un défibrillateur cardiaque, niveau 1 »				
Public (ex-DG)	21,39 %	Bon	5 697	16 370,11 €
Privé (ex-OQN)	10,58%	Bon	2 150	15 513,69 €
GHM 05C192 « Poses d'un défibrillateur cardiaque, niveau 2 »				
Public (ex-DG)	19,54 %	Bon	2 508	18 976,51 €
Privé (ex-OQN)	7,61 %	Bon	692	17 119,65 €
GHM 05C193 « Poses d'un défibrillateur cardiaque, niveau 3 »				
Public (ex-DG)	20,46 %	Bon	770	24 193,05 €
Privé (ex-OQN)	NC	NC	161	18 880,25 €
GHM 05C194 « Poses d'un défibrillateur cardiaque, niveau 4 »				
Public (ex-DG)	18,98 %	Bon	417	30 749,92 €
Privé (ex-OQN)	NC	NC	51	21 259,11 €
Coût d'administration (€2023)				17 192,59 €
Coût d'administration (€2023) ; avec le coût de transport (AR)				17 327,66 €

Source : Rapport technique de l'impact budgétaire du 06/05/2024 transmis par l'industriel

Tableau 32 : Coût de prise en charge de l'entretien d'un DAI (Piot et al. 2022)

Type de coûts	Sources		Coûts (€2023)
Remplacement d'un DAI	Piot et al. (2022)	7 409,28 €	
Changement de la batterie du DAI	Piot et al. (2022)	7 409,28 €	
Coût d'entretien (€2023)		7 409,28 €	
Coût d'entretien (€2023) ; avec le coût de transport (AR)		7 544,35 €	

Source : Rapport technique de l'impact budgétaire du 06/05/2024 transmis par l'industriel

Tableau 33 : Estimation des coûts des consultations

Ressource (consultations, actes, examens)	POM	Phase de post-optimisation médicale	Coût unitaire (€2023)
Consultation de médecine générale	1 fois par mois	Tous les 3 mois	25,00 €
Consultation d'un cardiologue	Tous les 3 mois	1 fois par an	30,00 €

Consultation d'un électrophysiologue	Tous les 3 mois	1 fois par an	30,00 €
--------------------------------------	-----------------	---------------	---------

Source : Rapport technique de l'impact budgétaire du 06/05/2024 transmis par l'industriel

Tableau 34 : Fréquence et coût unitaire des examens de suivis des patients

Ressource (consultations, actes, examens)	Coût unitaire (€2023)
Évaluation de la FEVG	
Échographie-doppler transthoracique du cœur et des vaisseaux intrathoraciques	96,49 €
Remnographie [IRM] morphologique du cœur	69,00 €
Scintigraphie myocardique sans utilisation de traceur de perfusion (MUGA)	172,32 €
Coût moyen de l'évaluation de la FEVG (€2023)	112,60 €
Examens et tests complémentaires	
Radiographie du thorax	21,80 €
Électrographie sur au moins 2 dérivations, avec enregistrement continu pendant au moins 24 heures (holter ECG)	77,01 €
Scanographie du thorax, avec injection intraveineuse de produit de contraste	25,27 €
Examen cytologique du sang (hémogramme)	5,40 €
Ionogramme complet	5,40 €
Peptides natriurétiques (ANP, BNP, NT-ProBNP)	15,12 €
Créatinine : bilan rénal	1,62 €
Urée	1,35 €
Albumine	1,62 €
Transaminases : bilan hépatique (ALAT et ASAT, TGP et TGO)	2,43 €
Coût moyen des examens et tests complémentaires (€2023)	157,02 €
Coût total (€2023)	269,62 €

Source : Rapport technique de l'impact budgétaire du 06/05/2024 transmis par l'industriel

Tableau 35 : Coût de suivi des patients implantés avec un DAI

Type de coûts	Sources	Coûts (€2023)
Suivi des patients implantés avec un DAI	Piot et al. (2022)	442,76 € / patient-année
Coût de suivi mensuel des patient (€2023)		36,90 €
Coût de suivi mensuel des patient (€2023) ; avec le coût de transport (AR)		48,99 €

Source : Rapport technique de l'impact budgétaire du 06/05/2024 transmis par l'industriel

Tableau 36 : Coûts de prise en charge des événements indésirables

Evènements indésirables	Coût (€2023)	Source
Complications liées au DAI	17 189,38 €	Piot et al. 202233
Infection relative à une opération liée à un DAI	25 667,67 €	Piot et al. 202233
Troubles neurologiques à long terme à la suite d'un AVC	242,00 € / mois	Cotté et al. 201437
Chocs inappropriés	44,26 €	Feller et al. 201638
Hospitalisations pour arrêt cardiaque	1361,11 €	Tarifs T2A
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque	3 684,60 €	Tarifs T2A

Source : Rapport technique de l'impact budgétaire du 06/05/2024 transmis par l'industriel

Tableau 37 : Estimation du coût journalier d'hospitalisations (cardiomyopathie ischémique)

Secteur	ENC		Effectifs (2021)	TarifsT2A (2022)	Coût journalier d'hospitalisations + coût de transport (€2023)
	Taux de sondage	DMS			
GHM 05M041 « Infarctus aigu du myocarde, niveau 1 »					
Public (ex-DG)	16,09%	3,31	7 220	1 873,91 €	605,83 €
Privé (ex-OQN)	8,06%	3,29	1 863	1 272,41 €	427,04 €
GHM 05M042 « Infarctus aigu du myocarde, niveau 2 »					
Public (ex-DG)	15,30%	6,5	7 558	2 940,64 €	472,30 €
Privé (ex-OQN)	8,62%	5,72	1 494	1 584,78 €	300,13 €
GHM 05M043 « Infarctus aigu du myocarde, niveau 3 »					
Public (ex-DG)	12,78%	11,39	4 071	4 097,76 €	370,92 €
Privé (ex-OQN)	7,96%	10,32	436	2 186,78 €	224,57 €
GHM 05M044 « Infarctus aigu du myocarde, niveau 4 »					
Public (ex-DG)	13,68%	17,33	1 261	6 092,15 €	358,64 €
Privé (ex-OQN)	9,44%	18,26	128	3 197,08 €	182,14 €
Coût d'hospitalisations journaliers (€2023)				469,03 €	

Source : Rapport technique de l'impact budgétaire du 06/05/2024 transmis par l'industriel

Tableau 38 : Estimation du coût journalier d'hospitalisation (explantation d'un DAI)

Secteur	ENC		Effectifs (2021)	Tarifs T2A (2022)	Coût journalier d'hospitalisations + coût de transport (€2023)
	Taux de sondage	DMS			
GHM 05C221 « Remplacement de stimulateurs cardiaques permanents, niveau 1 »					
Public (ex-DG)	16,15%	2,4	5 217	1 861,88 €	830,54 €
Privé (ex-OQN)	8,23%	2,25	3 904	1 216,96 €	599,84 €

GHM 05C22 « Remplacement de stimulateurs cardiaques permanents, niveau 2 »					
Public (ex-DG)	15,58%	6,35	382	3 924,97 €	638,16 €
Privé (ex-OQN)	0,00%	6,06	87	1 991,77 €	350,32 €
GHM 05C223 « Remplacement de stimulateurs cardiaques permanents, niveau 3 »					
Public (ex-DG)	11,59%	13,66	155	7 026,17 €	523,24 €
Privé (ex-OQN)	17,95%	10,98	38	3 088,54 €	293,04 €
GHM 05C224 « Remplacement de stimulateurs cardiaques permanents, niveau 4 »					
Public (ex-DG)	20,93%	17,31	47	12 243,33 €	713,71 €
Privé (ex-OQN)	0,00%	16,91	0	4 824,67 €	292,74 €
GHM 05C22T « Remplacement de stimulateurs cardiaques permanents, très courte durée »					
Public (ex-DG)	20,48%	0,41	4 381	1 096,85 €	2 999,42 €
Privé (ex-OQN)	10,83%	0,39	4 492	886,80 €	2 615,70 €
Coût d'hospitalisations journaliers (€2023)				1 709,07 €	

Source : Rapport technique de l'impact budgétaire du 06/05/2024 transmis par l'industriel

Tableau 39 : Estimation des coûts journaliers de soins intensifs

Secteur	ENC 2019		Effectifs (2021)	Coût journalier (2019)
	Dépenses totales (REA)	Durée moyenne du passage en REA (en jours)		
Racine 05M04 « Infarctus du myocarde »				
GHM 05M041 « Infarctus du myocarde, niveau 1 »	28,20 €	0,03	7 220	1 037,32 €
GHM 05M042 « Infarctus du myocarde, niveau 2 »	38,29 €	0,03	7 588	1 138,36 €
GHM 05M043 « Infarctus du myocarde, niveau 3 »	315,56 €	0,34	4 071	933, 64 €
GHM 05M044 « Infarctus du myocarde, niveau 4 »	3 104,80 €	3,28	1 261	946,91 €
GHM 05M04T « Infarctus du myocarde, très courte durée »	12,61 €	0,006	12 261	2 012,80 €
Racine 05M14 « Arrêt cardiaque »				
GHM 05M141 « Arrêt cardiaque, niveau 1 »	1 090,62 €	0,81	793	1 333,15 €
GHM 05M142 « Arrêt cardiaque, niveau 2 »	2 666, 05 €	3,27	404	814,12 €
GHM 05M143 « Arrêt cardiaque, niveau 3 »	4 465,21 €	4,92	463	907,51 €
GHM 05M144 « Arrêt cardiaque, niveau 4 »	9 673, 47 €	10,56	799	916,19 €
Coût d'une journée en soins intensifs (€2023)				1 380, 27 €

Source : Rapport technique de l'impact budgétaire du 06/05/2024 transmis par l'industriel

Tableau 40 : Estimation du coût de transport sanitaire

Type de transport sanitaire	Montants remboursés par l'Assurance Maladie (M€ en 2020)	Nombre de trajets en France (en millions)	Coût moyen
Ambulances	1 655 €	13,65	121,27 €
Taxis	1 839 €	29,64	62,04 €
VSL	710 €	18,46	38,45 €
Coût moyen pour l'Assurance Maladie (€2020)			68,08 €
Coût moyen pour un trajet aller-simple (€2023)			67,53 €
Coût moyen pour un trajet aller-retour (€2023)			135,07 €

Source : Rapport technique de l'impact budgétaire du 06/05/2024 transmis par l'industriel

Tableau 41 : Estimation du coût des soins palliatifs en MCO

Secteur	ENC		Effectifs (2021)	Tarifs GHS publics (2022)
	Taux de sondage	ERE		
GHM 23Z02T « Soins palliatifs, avec ou sans acte, très courte durée »				
Public (ex-DG)	14,54 %	Bon	6 926	451,51 €
Privé (ex-OQN)	9,05 %	Bon	1 520	345,78 €
GHM 23Z02Z « Soins palliatifs, avec ou sans acte, avec ou sans acte »				
Public (ex-DG)	12,49 %	Bon	66 385	5 557,99 € *
Privé (ex-OQN)	7,40 %	Bon	20 573	4 048,02 € *
Coût des soins palliatifs en secteur MCO (€2023)				4 778,62 €
Coût des soins palliatifs en secteur MCO (€2023); avec le coût de transport (AR)				4 846,16 €

Source : Rapport technique de l'impact budgétaire du 06/05/2024 transmis par l'industriel

Table des annexes

Annexe 1.	Documents supports	61
Annexe 2.	Échange technique avec l'industriel	62

Annexe 1. Documents supports

L'analyse critique évalue la recevabilité de l'évaluation économique au regard du guide méthodologique en vigueur (HAS, 2020).

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

- Rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (dépôt le 29/09/2023 puis actualisée le 06/05/2024) ;
- Rapport technique de l'analyse économique (version 29/09/2023 puis actualisée le 06/05/2024) ;
- Version électronique du modèle économique au format Excel (version du 29/09/2023 puis actualisée le 06/05/2024) ;
- Rapport technique de l'analyse d'impact budgétaire (version du 29/09/2023 puis actualisée le 06/05/2024) ;
- Version électronique du modèle économique au format Excel (version du 29/09/2023 puis actualisée le 06/05/2024) ;
- Réponses aux questions techniques adressées le 19/04/2024.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Bibliographies du rapport de présentation et des rapports techniques ;

Annexe 2. Échange technique avec l'industriel

Analyse d'efficience

DONNEES CLINIQUES

1. Pouvez-vous indiquer la durée médiane de suivi des patients ?
-

CHOIX STRUCTURANTS DE L'EVALUATION

Objectif

2. La modélisation réalisée porte sur une partie de l'indication demandée au remboursement. Bien que cette partie constitue 90% de la population cible de LifeVest 4000, il est attendu de mettre en cohérence l'objectif de l'analyse de l'efficience avec la population effectivement considérée dans la modélisation.

Horizon temporel

3. L'argumentation présentée dans le rapport technique d'efficience (page 55) pour justifier le choix de l'horizon temporel à 39 ans est insuffisante. Aucune donnée de preuve justifiant l'hypothèse que LifeVest 4000 permet une réduction de la mortalité à long terme n'a été fournie.
4. L'hypothèse selon laquelle le port d'un DCP permet de réduire la probabilité d'implantation d'un DAI est formulée. Pouvez-vous :
 - précisez la source considérée pour cette hypothèse ;
 - considérez un horizon temporel plus court au regard de :
 - la robustesse de l'effet du port du DCP sur la probabilité d'implantation d'un DAI ;
 - l'incertitude associée à l'extrapolation de cet effet.

Explication : page 39 du rapport technique d'efficience : « Il a précédemment été démontré que le port du DCP avait des répercussions sur une implantation éventuelle d'un DAI à, une intervention qui peut avoir des conséquences significatives sur la vie des patients et engendrer des complications sérieuses ».

Comparateurs

5. Pouvez-vous présenter les probabilités de recevoir un traitement médicamenteux plutôt qu'un autre mentionnées dans le tableau 46 de synthèse des hypothèses et choix de modélisation ? Si des probabilités différentes sont appliquées selon le bras de traitement, celles-ci devront être justifiées. Par ailleurs, pouvez-vous clarifier le lien entre la distribution des traitements médicamenteux et la probabilité de recevoir un tel traitement ?
 6. Pouvez-vous clarifier la cohérence de la justification de la modélisation en termes de « probabilité de recevoir un traitement médicamenteux plutôt qu'un autre » et la « distribution des traitements médicamenteux » ?
-

CHOIX DE MODELISATION

Population simulée

7. Pourriez-vous justifier le choix de ne modéliser que la population des patients atteints de cardiomyopathie ischémique ainsi que celles des patients nécessitant une explantation d'un DAO ? Il est attendu de discuter de l'impact de l'absence de prise en compte des autres sous-populations de l'indication demandée au remboursement sur les résultats de l'analyse.
8. Confirmez-vous que les 43 patients (2,8%) n'ayant jamais porté le DCP sont bien inclus dans la population simulée ?

Choix et structure du modèle

9. Dans la figure 9, pouvez-vous corriger le signe « < » de l'état « Pas de DAI » ?
10. Pouvez-vous discuter le choix de la structure du modèle à moyen et long terme au regard de l'application de probabilités de transition identiques dans les deux bras comparés à partir de 90 jours ?
11. Pouvez-vous discuter le choix d'un modèle de Markov par rapport à un arbre de décision pour la modélisation des trois premiers mois de la prise en charge concernant la phase d'optimisation médicamenteuse (OM) ?

Intégration des données cliniques

12. Pouvez-vous fournir le protocole et le rapport final de l'étude post-inscription WEARIT France ?
13. Selon les recommandations du guide méthodologique, la transposabilité des données cliniques mobilisées dans la modélisation de l'analyse coût-résultat doit être discutée et explorée notamment par l'analyse des caractéristiques des patients inclus dans chaque source utilisée pour l'estimation des probabilités de transition ainsi que la discussion de l'impact des éventuelles variables modificatrices de l'effet traitement sur les résultats. Ainsi, pouvez-vous discuter de la transposabilité des caractéristiques des patients et argumenter la transposabilité des résultats des études mobilisés de la littérature scientifique.
14. Pouvez-vous discuter et argumenter le choix d'appliquer à chaque état du modèle une probabilité de décès fondée sur la mortalité générale française ? Pouvez-vous explorer en analyse de sensibilité l'impact sur les résultats associés à cette hypothèse ?

Probabilités de transition

15. Pouvez-vous justifier l'application d'une probabilité d'implantation d'un ICD différente entre les deux bras comparés et l'impact de cette hypothèse sur les résultats (cf. Tableau 39 : Comparaison des probabilités mensuelles d'implantation d'un ICD à 1,2 et 3 mois) ?
16. Pouvez-vous présenter les probabilités de transition dans un tableau récapitulatif ?

Durée de la simulation

17. Pouvez-vous fournir les proportions des patients encore en vie à 20 ans et à 39 ans en rajoutant des colonnes correspondant à ces durées de simulation dans le tableau 35 du rapport technique de l'efficience ?

Evènements intercurrents

18. Pouvez-vous discuter de l'impact que les chocs annulés après une pression du bouton de réponse ont sur l'observance ?

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES UTILITES

19. Conformément au guide méthodologique, dans le cas où des scores d'utilité n'ont pas pu être estimés à partir des données de qualité de vie recueillies au moyen d'un questionnaire EQ5D lors de l'essai clinique, il est demandé :
- d'argumenter les raisons justifiant l'absence d'exploitation des données de qualité de vie collectées dans l'étude pivot ;

Explications : Vous mentionnez dans le rapport technique page 64 : « L'étude VEST n'a pas montré de différences significatives entre les deux groupes en ce qui concerne la qualité de vie d'un point de vue physique et mental. »

- conformément aux recommandations méthodologiques, de décrire le processus de choix des sources de données de qualité de vie alternatives qui a conduit à la sélection des données d'utilité et de désutilités intégrées dans la modélisation ;
 - d'analyser la transposabilité et l'hétérogénéité des données d'utilité retenues au regard des populations de l'essai pivot et de la population française de l'indication ;
 - de décrire les méthodes utilisées dans les éventuels ajustements associés à la prise en compte des comorbidités et de l'âge.
20. Pouvez-vous expliquer le choix de retenir les scores d'utilité issus de la publication de Tehard et al. 2020 ?
21. Pouvez-vous expliciter la méthode d'estimation des scores d'utilité intégrés dans le modèle ?
Sauf erreur de notre part, il semblerait que les scores mentionnés dans l'article de Tehard et al. 2020 soient estimés en fonction du genre. Il est demandé d'explicitier la méthode d'obtention des scores d'utilité.

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COUTS

22. Pouvez-vous détailler, dans le tableau 58, quels sont les coûts estimés à partir de l'ENC et quels sont les coûts estimés à partir de la T2A 2022 ?
23. Confirmez-vous qu'aucun GHM ne correspond au remplacement d'un DAI ?

VALIDATION

24. Conformément aux recommandations du guide méthodologique pour l'évaluation économique, il est attendu de réaliser un exercice relatif à validité interne du modèle.
25. Concernant l'exercice de validité externe :
- pouvez-vous mobiliser les données finales de l'étude WEARIT France dans l'exercice relatif à la validité externe du modèle ?
 - pouvez-vous considérer un horizon temporel plus long que les 12 mois considérés dans l'analyse soumise ?

ANALYSES DE SENSIBILITE

26. Pouvez-vous fournir les résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur tous les paramètres testés ?
27. Pouvez-vous montrer à l'aide d'un graphique que le nombre de simulations retenues (1 000 itérations) permet de stabiliser l'estimation probabiliste du RDCR ?

28. Pouvez-vous réaliser une analyse de sensibilité en scénario qui mobilise les données d'efficacité observées dans le registre WEARIT France ?
29. Pouvez-vous explorer l'incertitude liée au taux d'incidence des infections après l'implantation d'un stimulateur ou d'un défibrillateur cardiaque en testant l'effet de taux supérieurs et inférieurs à celui considéré en analyse de référence (fixé à 2%).
30. Pouvez-vous réaliser une analyse de sensibilité en scénario appliquant les probabilités de décès spécifiques observées dans le registre WEARIT France ?
31. Pouvez-vous réaliser une analyse de sensibilité en scénario explorant l'impact sur les résultats des chocs observés dans l'étude WEARIT-FR (1,5% de chocs appropriés et 0,7% de chocs inappropriés) ?
32. Pouvez-vous réaliser des analyses de sensibilité explorant l'effet d'une diminution du tarif de LifeVest 4000 ? Des diminutions de l'ordre de [REDACTED] % sont attendues.
33. Pouvez-vous fournir une courbe reliant le prix de LifeVest 4000 au RDCR exprimé en coûts par QALY ainsi que l'équation de celle-ci ?
34. Concernant la phase post-optimisation médicamenteuse, pouvez-vous conduire une analyse de sensibilité en scénario qui intègre pour le bras DCP, des probabilités de mortalité lors de la procédure d'implantation du DAI et de mortalité des patients avec DAI documentées à partir du registre WEARIT France ?

Analyse d'impact budgétaire

Lorsque l'analyse d'impact budgétaire est liée à l'analyse de l'efficacité, toute modification de l'analyse d'efficacité entraîne une modification adaptée de l'AIB.

Choix structurants de l'analyse

Objectif

35. De façon similaire à l'analyse de l'efficacité, la modélisation réalisée porte sur une partie de l'indication demandée au remboursement. Bien que cette partie constitue 90% de la population cible de LifeVest 4000, il est attendu de mettre en cohérence l'objectif de l'analyse de l'impact budgétaire avec la population effectivement intégrée dans la modélisation.

Horizon temporel

36. En lien avec les questions portant sur l'horizon temporel retenu dans l'analyse d'efficacité et des réponses qui y seront apportées, pouvez-vous justifier le choix d'un horizon temporel de 5 ans ?

Population cible

37. Pourriez-vous justifier le choix de ne modéliser que la population des patients atteints de cardiomyopathie ischémique ainsi que celles des patients nécessitant une explantation d'un DAO ? Il est attendu de discuter de l'effet de la non prise en compte des autres sous-populations de l'indication demandée au remboursement.
38. La valorisation des postes de coûts selon la perspective de l'AMO mobilise les tarifs valorisés par leurs coûts de production. Cela correspond aux tarifs des GHS correspondants aux GHM

mobilisés dans l'analyse de l'efficience. Afin de respecter la perspective de l'AMO, il est demandé d'appliquer une valorisation basée sur les tarifs des GHS. En effet, certains postes de coûts semblent avoir été valorisés à partir des tarifs associés aux GHM au lieu de ceux des GHS correspondants.

Parts de marché

39. Pouvez-vous argumenter les valeurs des parts de marché retenues dans le scénario « LifeVest + TM » ? Il est attendu une discussion des valeurs des parts de marché intégrés dans la modélisation ainsi que du rationnel qui a conduit à ces valeurs. Par ailleurs, il est attendu dans la mesure du possible, du moins pour les indications déjà disponibles au remboursement d'appliquer les valeurs des parts de marché observées.
40. Pouvez-vous présenter les parts de marché de LifeVest 4000 ainsi que de son comparateur dans toute la population de la modélisation ? Il est attendu une présentation des valeurs des parts de marché qui intègrent les sous-populations de la population modélisée.

Population rejointe

41. Pouvez-vous présenter le rationnel de définir un taux d'infection globale de 2% après l'implantation d'un stimulateur ou d'un défibrillateur cardiaque pour l'estimation de la population rejointe ?

Intégration des données cliniques

42. Selon les recommandations du guide méthodologique, la transposabilité des données cliniques mobilisées dans la modélisation de l'analyse coût-résultat doit être discutée et explorée notamment par l'analyse des caractéristiques des patients inclus dans chaque source utilisée pour l'estimation des probabilités de transition ainsi que la discussion de l'impact des éventuelles variables modificatrices de l'effet traitement sur les résultats.
43. Ainsi, pouvez-vous discuter de la transposabilité des caractéristiques des patients et argumenter la transposabilité des résultats des études mobilisés de la littérature scientifique.

ANALYSES DE SENSIBILITE

44. Pourriez-vous réaliser une analyse de sensibilité en scénario testant un horizon temporel de 3 ans ?
45. Pouvez-vous conduire des analyses de sensibilité en scénario testant l'effet de variation du prix sur l'impact budgétaire. Des hypothèses de baisse de prix de 10%, 20% et 30% sont attendues.

Table des illustrations et des tableaux

Table des figures

Figure 1 : Schéma du modèle	39
Figure 2 : Comparaison de la mortalité modélisée et observée dans l'étude VEST	49
Figure 3 : Courbes de SG par indication dans le registre WEARIT-France	50
Figure 4 : Courbes de SG en fonction de l'implantation d'un DAI ou non – Veltmann et al.	51
Figure 5 : Courbes de SG en fonction de l'administration de choc approprié par le DCP - Mueller-Leisse et al.	51

Table des tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience	7
Tableau 2. Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire	8
Tableau 3. Contexte administratif*	9
Tableau 4. Contexte clinique	10
Tableau 5. Essais cliniques en cours	11
Tableau 10 : Comparaison des caractéristiques des patients entre l'essai VEST et l'étude WEARIT-France	38
Tableau 7 : Survie des patients en analyse de référence (durée de simulation : 20 ans)	39
Tableau 8 : Synthèse des sources retenues pour la modélisation de l'efficacité	39
Tableau 9 : Caractéristiques des patients inclus dans les études utilisées pour renseigner les probabilités de transitions entre les états du modèle	41
Tableau 49 : Résumé des données d'utilité identifiées dans la littérature	42
Tableau 12 : Synthèse des hypothèses et choix de mesure et de valorisation des coûts	42
Tableau 13 : Coût d'acquisition du LifeVest	44
Tableau 14 : Coût d'acquisition des traitements médicamenteux	44
Tableau 15 : Coûts d'acquisition et d'administration du dispositif et des traitements médicamenteux	44
Tableau 16 : Estimation du coût d'implantation d'un DAI	44
Tableau 17 : Coût de prise en charge de l'entretien d'un DAI (Piot et al. 2022)	45
Tableau 18 : Estimation des coûts des consultations	45
Tableau 19 : Fréquence et coût unitaire des examens de suivis des patients	46
Tableau 20 : Coût de suivi des patients implantés avec un DAI	46
Tableau 21 : Coûts de prise en charge des événements indésirables	47
Tableau 22 : Estimation des coûts journaliers de soins intensifs	47
Tableau 23 : Estimation du coût de transport sanitaire	48

Tableau 24 : Estimation du coût des soins palliatifs en MCO	48
Tableau 25 : SG modélisées et observées dans l'essai VEST	49
Tableau 26 : Comparaison de la SG modélisée et rapportée dans la littérature	49
Tableau 27 : Comparaison de la mortalité modélisée et rapportée dans l'étude de Chung et al.	52
Tableau 28 : Synthèse des sources retenues pour la modélisation de l'efficacité	53
Tableau 29 : Coût d'acquisition du LifeVest	54
Tableau 30 : Distribution des classes pharmacologiques des médicaments pris par les patients à l'inclusion	54
Tableau 31 : Coût d'acquisition des traitements médicamenteux	54
Tableau 32 : Estimation du coût d'implantation d'un DAI	55
Tableau 33 : Coût de prise en charge de l'entretien d'un DAI (Piot et al. 2022)	55
Tableau 34 : Estimation des coûts des consultations	55
Tableau 35 : Fréquence et coût unitaire des examens de suivis des patients	56
Tableau 36 : Coût de suivi des patients implantés avec un DAI	56
Tableau 37 : Coûts de prise en charge des événements indésirables	57
Tableau 38 : Estimation du coût journalier d'hospitalisations (cardiomyopathie ischémique)	57
Tableau 39 : Estimation du coût journalier d'hospitalisation (explantation d'un DAI)	57
Tableau 40 : Estimation des coûts journaliers de soins intensifs	58
Tableau 41 : Estimation du coût de transport sanitaire	59
Tableau 42 : Estimation du coût des soins palliatifs en MCO	59

Références bibliographiques

46. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an Implantable Cardioverter–Defibrillator for Congestive Heart Failure. *N Engl J Med*. 2005;352(3):225-237. doi:10.1056/NEJMoa043399
47. Cheng A, Wang Y, Curtis JP, Varosy PD. Acute Lead Dislodgements and In-Hospital Mortality in Patients Enrolled in the National Cardiovascular Data Registry Implantable Cardioverter Defibrillator Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(20):1651-1656. doi:10.1016/j.jacc.2010.06.037
48. Cotté FE, Chaize G, Kachaner I, Gaudin AF, Vainchtock A, Durand-Zaleski I. Incidence and cost of stroke and hemorrhage in patients diagnosed with atrial fibrillation in France. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc*. 2014;23(2):e73-83. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.08.022
49. Daubert JP, Zareba W, Cannom DS, et al. Inappropriate Implantable Cardioverter-Defibrillator Shocks in MADIT II. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(14):1357-1365. doi:10.1016/j.jacc.2007.09.073
50. Feller N. CHOCS INAPPROPRIÉS DÉLIVRÉS PAR UN DÉFIBRILLATEUR IMPLANTABLE.
51. Gabet A, Juillière Y, Lamarche-Vadel A, Vernay M, Olié V. National trends in rate of patients hospitalized for heart failure and heart failure mortality in France, 2000–2012. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(6):583-590. doi:10.1002/ehf.284
52. Garcia R, Combes N, Defaye P, et al. Wearable cardioverter-defibrillator in patients with a transient risk of sudden cardiac death: the WEARIT-France cohort study. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. 2021;23(1):73-81. doi:10.1093/europace/euaa268
53. Goldenberg I, Vyas AK, Hall WJ, et al. Risk Stratification for Primary Implantation of a Cardioverter-Defibrillator in Patients With Ischemic Left Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(3):288-296. doi:10.1016/j.jacc.2007.08.058
54. Greenberg H, Case RB, Moss AJ, Brown MW, Carroll ER, Andrews ML. Analysis of mortality events in the multicenter automatic defibrillator implantation trial (MADIT-II). *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(8):1459-1465. doi:10.1016/j.jacc.2003.11.038
55. Hauser RG, Hayes DL. Increasing hazard of Sprint Fidelis implantable cardioverter-defibrillator lead failure. *Heart Rhythm*. 2009;6(5):605-610. doi:10.1016/j.hrthm.2009.02.024
56. Javanbakht M, Mashayekhi A, Hemami MR, Branagan-Harris M, Keeble TR, Yaghoubi M. Cost-Effectiveness Analysis of Intravascular Targeted Temperature Management after Cardiac Arrest in England. *Pharmacoeconomics Open*. 2022;6(4):549-562. doi:10.1007/s41669-022-00333-7
57. Kirkfeldt RE, Johansen JB, Nohr EA, Jørgensen OD, Nielsen JC. Complications after cardiac implantable electronic device implantations: an analysis of a complete, nationwide cohort in Denmark. *Eur Heart J*. 2014;35(18):1186-1194. doi:10.1093/eurheartj/ehf511
58. Kutyifa V, Moss AJ, Klein HU, McNitt S, Zareba W, Goldenberg I. One-year follow-up of the prospective registry of patients using the wearable defibrillator (WEARIT-II Registry). *Pacing Clin Electrophysiol PACE*. 2018;41(10):1307-1313. doi:10.1111/pace.13448
59. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic Implantation of a Defibrillator in Patients with Myocardial Infarction and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2002;346(12):877-883. doi:10.1056/NEJMoa013474
60. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic Implantation of a Defibrillator in Patients with Myocardial Infarction and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2002;346(12):877-883. doi:10.1056/NEJMoa013474

61. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, et al. Targeted Temperature Management at 33°C versus 36°C after Cardiac Arrest. *N Engl J Med.* 2013;369(23):2197-2206. doi:10.1056/NEJMoa1310519
62. Olsen T, Jørgensen OD, Nielsen JC, Thøgersen AM, Philbert BT, Johansen JB. Incidence of device-related infection in 97 750 patients: clinical data from the complete Danish device-cohort (1982–2018). *Eur Heart J.* 2019;40(23):1862-1869. doi:10.1093/eurheartj/ehz316
63. Olsen T, Jørgensen OD, Nielsen JC, Thøgersen AM, Philbert BT, Johansen JB. Incidence of device-related infection in 97 750 patients: clinical data from the complete Danish device-cohort (1982–2018). *Eur Heart J.* 2019;40(23):1862-1869. doi:10.1093/eurheartj/ehz316
64. Philippon F, O'Hara GE, Champagne J, et al. Rate, Time Course, and Predictors of Implantable Cardioverter Defibrillator Infections: An Analysis From the SIMPLE Trial. *CJC Open.* 2020;2(5):354-359. doi:10.1016/j.cjco.2020.04.008
65. Piot O, Defaye P, Lortet-Tieulent J, et al. Healthcare costs in implantable cardioverter-defibrillator recipients: A real-life cohort study on 19,408 patients from the French national healthcare database. *Int J Cardiol.* 2022;348:39-44. doi:10.1016/j.ijcard.2021.11.056
66. Pokorney SD, Al-Khatib SM, Sun JL, et al. Sudden cardiac death after acute heart failure hospital admission: insights from ASCEND-HF: Sudden cardiac death in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(3):525-532. doi:10.1002/ehf.1078
67. Sanders GD, Owens DK, Hlatky MA. Potential Cost-effectiveness of Wearable Cardioverter-Defibrillator Early Post Myocardial Infarction. *J Innov Card Rhythm Manag.* Published online 2015.
68. Shahar E, Lee S, Kim J, Duval S, Barber C, Luepker RV. Hospitalized heart failure: rates and long-term mortality. *J Card Fail.* 2004;10(5):374-379. doi:10.1016/j.cardfail.2004.02.003
69. Sjöblom J, Muhrbeck J, Witt N, Alam M, Frykman-Kull V. Evolution of Left Ventricular Ejection Fraction After Acute Myocardial Infarction: Implications for Implantable Cardioverter-Defibrillator Eligibility. *Circulation.* 2014;130(9):743-748. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009924
70. Smith T, Jordaens L, Theuns DAMJ, Van Dessel PF, Wilde AA, Hunink MGM. The cost-effectiveness of primary prophylactic implantable defibrillator therapy in patients with ischaemic or non-ischaemic heart disease: a European analysis. *Eur Heart J.* 2013;34(3):211-219. doi:10.1093/eurheartj/ehs090
71. Szende A, Janssen B, Cabases J, eds. Self-Reported Population Health: An International Perspective Based on EQ-5D. Springer; 2014. Accessed May 2, 2024. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500356/>
72. Van Rees JB, De Bie MK, Thijssen J, Borleffs CJW, Schalijs MJ, Van Erven L. Implantation-Related Complications of Implantable Cardioverter-Defibrillators and Cardiac Resynchronization Therapy Devices. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(10):995-1000. doi:10.1016/j.jacc.2011.06.007
73. Woo CY, Strandberg EJ, Schmiegelow MD, et al. Cost-Effectiveness of Adding Cardiac Resynchronization Therapy to an Implantable Cardioverter-Defibrillator Among Patients With Mild Heart Failure. *Ann Intern Med.* 2015;163(6):417-426. doi:10.7326/M14-1804
74. Yaghoubi M, Javanbakht M, Mashayekhi A, Hemami MR, Branagan-Harris M, Keeble TR. Cost-effectiveness analysis of Intravascular Temperature Management after cardiac arrest in England. Published online August 18, 2021:2021.08.16.21262120. doi:10.1101/2021.08.16.21262120
75. Taux de croissance de la population (% annuelle) en France : World Bank Open Data. World Bank Open Data. Accessed September 4, 2023. <https://data.worldbank.org>

76. Taux de mortalité (pour 1000 personnes) en France : World Bank Open Data. World Bank Open Data. Accessed September 4, 2023. <https://data.worldbank.org>

Abréviations et acronymes

ACE	Analyse coût-efficacité
ACU	Analyse coût-utilité
AV	Année de vie
AVG	Années de vie gagnées
ASR	Amélioration du service rendu
CEESP	Commission d'évaluation économique et de santé publique
CNEDIMTS	Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé
DAI	Défibrillateur automatique implantable
DCP	Défibrillateur cardiaque portable
FEVG	Fraction d'éjection ventriculaire gauche
HAS	Haute Autorité de santé
IM	Infarctus du myocarde
IQR	Ecart inter-quartile
QALY	Quality-adjusted life year (i.e. année de vie pondérée par la qualité)
RDCR	Ratio différentiel coût-résultat
SED	Service évaluation des dispositifs
StD	Standard deviation (écart-type)
SR	Service rendu
TM	Traitement médicamenteux

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

