



TRANSCRIPTION DES DÉBATS

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du code de la sécurité sociale.

- **Validation d'un avis économique - Avis économique – OMNIPOD 5 pour les patients diabétiques de type 1, adultes et enfants âgés d'au moins 2 ans, dont l'objectif glycémique n'est pas atteint en dépit d'une insulinothérapie intensive bien conduite par perfusion sous-cutanée continue d'insuline (pompe externe) depuis au moins 6 mois et d'une autosurveillance glycémique pluriquotidienne (= 4/j) (INSULET FRANCE SAS) – ECO-EFFI 668**

M. SERRIER.- On va pouvoir passer au deuxième dossier. On est un peu en avance, mais je crois que tous les protagonistes sont là, puisque j'ai vu le chef de projet, Pierre-Jean, et Lionel, je crois qu'il n'est pas là aujourd'hui.

Un chef de projet, pour la HAS.- Il me semble qu'il reste aussi Morgane, mais elle ne devrait plus tarder à nous rejoindre. Mais on peut commencer si vous voulez.

M. SERRIER.- Si ça te convient, on peut commencer. C'est le chef de projet qui présente. C'est le dossier OMNIPOD et les rapporteurs sont Pierre-Jean et Lionel.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à toutes et à tous et merci de prendre part à l'examen de l'évaluation médico-économique du dispositif médical OMNIPOD 5, qui est un système de boucle semi-fermée dédiée à la gestion du diabète de type 1. Avec l'autre cheffe de projet, nous tenions à remercier les rapporteurs Lionel Perrier et Pierre-Jean Bénézet pour leur support dans l'instruction de ce dossier.

Nous allons tout d'abord aborder quelques éléments de contexte. Le système OMNIPOD 5 est évalué aujourd'hui dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des produits et prestations remboursables par l'Assurance maladie. Ce dispositif médical a obtenu son marquage CE le 16 septembre 2022. L'indication sollicitée au remboursement est la prise en charge des patients en diabétique de type 1, adultes et enfants âgés d'au moins de deux ans, dont l'objectif glycémique n'est pas atteint en dépit d'une insulinothérapie intensive depuis au moins six mois. Par ailleurs, cette indication est plus restreinte par rapport au marquage CE octroyé.

L'industriel a revendiqué une amélioration du service attendu de niveau III, c'est-à-dire une amélioration du service attendu modéré par rapport au système de boucle ouverte, c'est-à-dire les systèmes composés de pompes à insuline externes et d'un capteur de mesure du glucose qui fonctionnent séparément.

L'industriel revendique un tarif annuel de prise en charge de [REDACTED] euros TTC.

Concernant les impacts attendus, la population cible était estimée à 76 000 patients par an par l'industriel, et le chiffre d'affaires prévisionnel dans l'indication s'élevait à [REDACTED] d'euros à peu près lors de la deuxième année de commercialisation.

Aucune revendication n'a été formulée concernant une éventuelle incidence sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des patients.

Par ailleurs, la contribution de l'association de patients Aide aux jeunes enfants diabétiques a été rapportée au dossier.

Concernant le contexte clinique, le diabète de type 1 est dû à une carence en insuline résultant de la destruction des cellules bêta du pancréas, entraînant une augmentation chronique de la concentration du glucose dans le sang. Cette maladie est caractérisée par des complications aiguës, telles que les acidocétoses et des complications chroniques invalidantes, telles que les néphropathies et le pied diabétique. La prévalence du diabète de type 1 en France a été estimée en 2019 à 316 700 patients à peu près.

La stratégie de prise en charge du diabète de type 1 repose sur l'insulinothérapie, reproduisant la sécrétion de l'insuline du pancréas. L'objectif étant d'approcher la normoglycémie afin de prévenir les complications du diabète. Le système OMNIPOD 5 permet de prendre en charge le diabète de type 1 par des injections de doses d'insuline adaptées en fonction de la glycémie du patient qui est mesurée en continu.

Passons à présent à une description du dispositif médical. Le système OMNIPOD 5 est constitué d'un système de mesure continue du glucose qui permet de recueillir en temps réel la glycémie du patient. Par la suite, ce système de mesure communique au POD qui est une pompe à insuline la dose adéquate d'insuline à injecter au patient.

Concernant les données cliniques, dans le présent dossier, l'industriel s'est appuyé, entre autres, comme nous allons le voir par la suite, sur les données de l'essai pivot d'OMNIPOD 5 qui a été décrit dans l'étude de Brown et al., en 2021. C'est une étude non comparative, non randomisée, multicentrique. Cette étude avait inclus 241 patients âgés de 6 à 70 ans.

Il y avait deux co-critères de jugement principaux, le *time in range* et le changement à 3 mois du pourcentage d'HbA1c par rapport à la valeur à l'inclusion. Ainsi, chez les enfants, l'hémoglobine glyquée a baissé de 0,7 % et chez les adolescents et adultes, elle a baissé de 0,4 %.

Les critères de jugement secondaires ont inclus notamment le temps passé en hypoglycémie et les hyperglycémies.

Passons à présent à l'analyse de l'efficience. Concernant les choix structurants de l'évaluation de l'efficience d'OMNIPOD 5, l'objectif formulé par l'industriel était d'évaluer l'efficience d'OMNIPOD 5 dans le champ de l'indication demandée au remboursement. Ce choix n'a pas soulevé de réserves. Toutefois, les autres choix structurants à l'instar de l'horizon temporel, le taux d'actualisation ou encore le choix des comparateurs ont soulevé des réserves que nous allons détailler par la suite.

Concernant la population d'analyse, l'industriel a considéré les patients âgés de 6 à 70 ans ayant un diagnostic de diabète de type 1, non contrôlé depuis les six derniers mois en dépit d'une insulinothérapie correctement menée.

La population cible retenue par l'industriel est limitée par rapport à l'objectif de l'évaluation de l'efficience. En effet, les patients âgés de 2 à 6 ans ne sont pas intégrés. De ce fait, la population cible de l'analyse de l'efficience ne permet pas de répondre à l'objectif de l'analyse. Par ailleurs, aucune justification ni argumentation concernant ce choix n'a été fournie par l'industriel. C'est pourquoi il est proposé une réserve importante, libellée comme suit : « La population d'analyse ne permet pas de répondre à l'objectif de l'analyse de l'efficience. Le choix de restreindre la population d'analyse n'est ni justifié ni exploré en analyse de sensibilité. »

L'industriel a considéré une analyse coût-utilité complétée par une analyse coût-efficacité. Toutefois, les résultats ont été exprimés en euros par QALY, mais pas en euros par année de vie gagnée. L'absence de l'estimation de RDCR estimée en euros par année de vie gagnée vient limiter l'interprétation des résultats, d'autant qu'OMNIPOD apporte un gain de vie de plus 2,3 années par rapport au comparateur. Une analyse coût-efficacité dont les résultats auraient été exprimés en euros par année de vie gagnée était attendue. Ainsi, une réserve importante est proposée, dont l'intitulé est « Absence de présentation des résultats de l'analyse coût-efficacité, c'est-à-dire RDCR, analyse de sensibilité déterministe et analyse de sensibilité probabiliste, non justifiée compte tenu de l'impact attendu sur la mortalité des patients. »

Concernant la perspective, l'industriel a considéré une perspective sociétale dans la réalisation de l'analyse de l'efficience. Ceci s'est matérialisé par la prise en compte de coûts indirects dans l'estimation du RDCR, et ce en analyse de référence. Bien qu'un RDCR calculé à partir des coûts directs ait été fourni, le choix d'intégrer des coûts indirects n'est pas acceptable et a soulevé une réserve importante.

Concernant le choix de l'horizon temporel, l'industriel a retenu en analyse de référence un horizon temporel vie entière estimé à 60 ans. Bien que ce choix puisse être justifié du fait du caractère chronique de la pathologie, il soulève des problématiques, notamment du fait qu'il n'ait

pas été discuté ni argumenté par l'industriel, notamment sur la base de données cliniques et des caractéristiques des patients.

A titre d'exemple, l'âge moyen des patients de la population était de l'ordre de 37 ans. Avec un horizon temporel de 60 ans, nous avons une expérience de vie qui peut aller jusqu'à 97 ans, ce qui est supérieur à celle observée dans la population générale. Pour rappel, l'espérance de vie estimée par l'INSEE en 2023 s'élevait à 80 ans pour les hommes et à un peu moins de 86 ans pour les femmes, ce qui est assez éloigné de la valeur qu'on pourrait avoir avec un horizon temporel défini à 60 ans.

Ainsi, une réserve importante est proposée dans le libellé : « L'horizon temporel retenu est non discuté au regard de l'âge de la population simulée, de l'espérance de vie dans la pathologie et de l'incertitude générée par des hypothèses de modélisation fortes telles que l'absence d'arrêt de traitement et le maintien de l'effet traitement sur tout l'horizon temporel. »

Concernant le choix relatif au taux d'actualisation appliqué dans l'analyse, l'industriel a appliqué un taux de 1,5 % tout au long de l'horizon temporel. Pour rappel, le guide méthodologique recommande d'appliquer un taux de 2,5 % pour les 30 premières années de l'horizon temporel et, par la suite, une diminution progressive est recommandée jusqu'à atteindre un taux de 1,5 % par an. L'industriel a justifié l'application d'un taux constant par l'impossibilité technique liée au modèle économique retenu, c'est-à-dire que le modèle retenu ne permettait pas d'appliquer un taux d'actualisation variable au cours du temps.

Ce choix demeure cependant non conforme aux recommandations et soulève une réserve importante dont le libellé « Le taux d'actualisation retenu n'est pas conforme aux recommandations méthodologiques et ce choix n'est que partiellement exploré en analyse de sensibilité. »

Les options comparées retenues par l'industriel consistaient en l'intervention évaluée qui était OMNIPOD 5 et les soins standards, ou STD, regroupés dans un seul comparateur représentant la prise en charge par pompe à insuline ou des injections quotidiennes multiples. Le choix de ce comparateur a été justifié par le fait qu'il représentait le traitement de la phase initiale de l'étude pivot.

Toutefois, plusieurs alternatives disponibles actuellement n'ont pas été intégrées comme comparateur, un titre par exemple le système MYLIFE CAMAPS FX. Le choix des comparateurs soulève des problématiques méthodologiques, car, d'une part, la méthode d'identification et de sélection n'a pas été décrite par l'industriel, ce dernier n'a pas présenté les sources permettant d'identifier les comparateurs et n'a fourni aucun élément justifiant les comparateurs à intégrer. Par ailleurs, la composition du bras STP n'a pas été présentée de façon détaillée ni discutée au

regard de la pratique clinique. Enfin, plusieurs comparateurs disponibles ont été exclus de l'analyse et aucune analyse de sensibilité n'a été réalisée afin d'explorer l'impact de leur exclusion sur les résultats.

Ainsi, au vu de ces éléments, une réserve majeure est proposée dont le libellé est « L'exclusion de comparateurs cliniquement pertinents, dont l'utilisation en pratique clinique non quantifiable est attendue importante, n'est ni justifiée ni explorée en analyse de sensibilité. Ce choix ne permet pas d'analyser l'efficacité de l'intervention évaluée dans la pratique clinique française. »

Concernant la population simulée, l'industriel a renseigné les caractéristiques de la population intégrée dans le modèle de l'efficacité à partir des caractéristiques des patients de l'essai pivot. Quand les caractéristiques nécessaires au modèle n'étaient pas disponibles, il a eu recours aux données de l'essai EASE-3, et si non disponibles, les données par défaut du modèle ont été utilisées.

Au cours de la modélisation, une évolution des caractéristiques des patients a été intégrée afin de se rapprocher de leur évolution physiologique au cours de l'horizon temporel. Cependant, aucune analyse de la représentativité de la population simulée par rapport à la population française n'a été réalisée. Ceci ne permet pas de juger de la transposabilité de la population simulée à la population française. Ainsi, une réserve importante est proposée ayant comme libellé : « l'incertitude quant à la transposabilité de la population simulée à la population française ne peut être évaluée en l'absence d'analyse de la représentativité. »

Pour ce qui est de la structure du modèle, l'industriel a opté pour la version 9.5 de *l'IQVIA CORE Diabetes Model* qui est un modèle de simulation qui permet de réaliser des modélisations sur le diabète de type 1, mais aussi sur le diabète de type 2. Ce modèle comporte des sous-modèles de Markov permettant de simuler l'évolution de 16 complications du diabète ainsi qu'un état de décès non spécifique aux complications.

Passons maintenant aux événements intercurrents. Pour les effets indésirables, seuls certains d'origine glycémique ont été modélisés, qui étaient les hypoglycémies ainsi que les acidocétoses. Aucune donnée de tolérance n'a été présentée afin d'étayer ce choix. Le choix de ne retenir que ces deux effets indésirables n'a pas été justifié ni exploré.

Concernant les arrêts de traitement et les traitements ultérieurs, l'industriel n'en a intégré aucun sur tout l'horizon temporel qui, pour rappel, est de 60 ans. Aucune justification ni discussion de ce choix n'a été fournie. C'est pour cela que deux réserves importantes sont proposées, une pour les effets indésirables et une autre pour l'absence d'arrêt de traitement.

Dans la partie en rapport avec la gestion de la dimension temporelle de la modélisation, l'industriel a fait l'hypothèse d'un maintien de l'effet traitement tout au long de l'horizon temporel. Cette hypothèse n'a pas été suffisamment explicitée et sa pertinence ne peut être évaluée en l'absence d'une justification étayée et documentée par des données cliniques et l'absence d'analyses de sensibilité explorant l'incertitude liée à cette hypothèse. Une réserve importante est proposée dont le libellé est : « La pertinence d'une hypothèse d'un maintien de l'effet traitement sur tout l'horizon temporel ne peut être évaluée en l'absence d'une justification étayée et d'une exploration de l'incertitude liée à cette dernière. »

Passons à présent à la méthode d'estimation des probabilités de transition. Pour le cas des complications microvasculaires et macrovasculaires, les probabilités de survenue intégrées dans le modèle sont basées sur huit équations de risque estimées à partir des données de l'étude DCCT/EDIC. Ces équations de risque estiment les probabilités de survenue des complications à partir des caractéristiques des patients qui étaient pour rappel documentées à partir des données de l'essai pivot de l'étude EASE-3 et les valeurs par défaut du modèle.

Ainsi, afin de prendre en compte l'effet du temps sur les caractéristiques des patients, une évolution physiologique des caractéristiques des patients a été par ailleurs appliquée.

Concernant les acidocétoses et les hypoglycémies qui avaient été intégrées dans le modèle, leur taux d'incidence a été directement documenté et intégré à partir des données d'incidence observées dans l'essai pivot pour le bras OMNIPOD 5, et à partir des données d'un registre américain pour le bras comparateur.

La méthode suivie a soulevé des problématiques. D'une part, car les équations de risque n'ont pas été fournies, ce qui ne permet pas de les évaluer ni d'évaluer leur pertinence. Par ailleurs, l'évolution physiologique des caractéristiques des patients était fondée sur les données de l'étude DCCT/EDIC qui s'étalait de la fin des années 80 vers les années 90. Or, l'évolution des traitements et des prises en charge du diabète et de ses complications, notamment pour l'exemple de l'introduction des statines pour la prise en charge du cholestérol, pourrait modifier la cinétique d'évolution de certaines caractéristiques des patients, ce qui vient limiter la transposabilité des données obtenues par rapport à celles qui pourraient être observées dans la pratique courante.

D'autre part, concernant la méthode d'estimation des probabilités de survenue des acidocétoses et des hypoglycémies, celles-ci ont été intégrées directement dans le modèle sans ajustement, ce qui revient à une comparaison naïve qui est non recommandée dans le guide méthodologique.

Ainsi, la réserve majeure suivante est proposée : « La robustesse et la plausibilité des données d'efficacité intégrées sont non assurées, en l'absence de documentation relative aux équations

de risques, du recours à une approche non comparative et de l'absence de discussion quant à la transposabilité de l'efficacité modélisée à la population simulée. »

Toujours avec la méthode d'estimation des probabilités de transition, l'industriel a fait le choix d'intégrer deux types de mortalité dans sa modélisation : une mortalité dite spécifique par l'application de taux de décès relatifs aux complications du diabète, et une mortalité dite non spécifique estimée à partir des tables de mortalité de l'INSEE pour 2020. Ces éléments de méthodologie soulèvent des problématiques, car les taux de décès relatifs aux complications sont non sourcés et non présentés dans le dossier.

D'autre part, aucun élément de justification quant au choix d'appliquer une mortalité spécifique en supplément de la mortalité non spécifique n'a été apporté par l'industriel. Enfin, aucune analyse de sensibilité ne permet d'estimer l'impact de ce choix sur les résultats. Ainsi, ici aussi, une réserve importante est proposée.

Concernant les exercices de validation, les exercices de validation fournis par l'industriel étaient dans l'ensemble assez confus. D'une part, la validation interne était fondée sur les travaux documentés dans la publication de McEwan et al., de 2014 qui comparaît les résultats obtenus par la version 8.5 de *l'IQVIA CORE Diabetes Model* par rapport aux données observées dans l'étude DCCT/EDIC. Cet exercice s'apparente davantage à une validation technique de la version 8.5 du modèle qui, par ailleurs, n'est pas la version du modèle qui est utilisée dans le dossier soumis.

Par ailleurs, la validation externe proposée consistait en la simple mention de différentes évaluations qui s'appuyaient sur *l'IQVIA CORE Diabetes Model* et sur une justification de plusieurs choix méthodologiques de l'analyse proposée à partir d'autres travaux. Toutefois, aucune comparaison entre les résultats obtenus dans l'analyse de l'efficacité et les données externes a été fournie.

Enfin, la validation croisée soumise a consisté en la description du modèle et des paramètres qui le constituaient. Cependant, aucune comparaison des résultats obtenus avec ceux obtenus avec d'autres modèles n'a été réalisée.

Ainsi, l'examen de la partie traitant de la validation a mis en évidence une certaine confusion par l'industriel à des attentes en matière de validation, en dépit de leur présentation et de la présentation des attentes dans le guide méthodologique de la Haute Autorité de Santé. Ceci nous a amenés à proposer une réserve importante qui avait pour libellé : « Absence d'exploration de la validité interne et externe du modèle telles que définies dans les recommandations, ne permettant pas de vérifier la plausibilité des paramètres de l'efficacité modélisée. »

Passons à présent à la méthode de mesure et de valorisation des états de santé. L'industriel n'a pas recueilli de données de qualité de vie au cours de l'essai pivot. Lors de l'échange technique, il a justifié ce choix par le fait que, d'après lui, les questionnaires EQ-5D, qu'ils soient 3 L ou 5 L, n'étaient pas performants pour le diabète. Si l'industriel s'est appuyé sur la littérature scientifique et notamment les données de l'étude Peasgood et al., de 2 016 ainsi que celle de Beaudet et al., de 2 014, bien qu'elles aient pour objectif de renseigner des scores d'utilité basés sur un recueil des données de qualité de vie à partir des questionnaires EQ-5D-3L. Ainsi, Peasgood s'était intéressé principalement aux données de qualité de vie dans le diabète de type 1 alors que Beaudet et al. se sont intéressés au diabète de type 2.

Par la suite, en guise de méthode d'estimation, l'industriel a appliqué la valeur de l'utilité la plus faible associée aux complications existantes chez un patient à laquelle il a appliqué par la suite les désutilités liées aux complications survenant au cours de chaque année.

La méthode suivie par l'industriel a soulevé plusieurs limites. D'une part, la justification du non-recueil des données de qualité de vie par l'EQ-5D-5L en raison de son manque de performance n'est pas acceptable. Par ailleurs, la transposabilité des sources de données retenues n'est pas discutée ni assurée. En effet, le recours aux données de l'étude de Beaudet et al. suppose une hypothèse d'équivalence de la qualité de vie chez les patients présentant un diabète de type 2 par rapport à la qualité de vie des patients présentant un diabète de type 1. Cette hypothèse n'est malheureusement pas justifiée ni discutée.

D'autre part, les scores d'utilité des deux publications, c'est-à-dire Beaudet et al., et Peasgood et al, ont été valorisés à partir de matrices de valorisation décrivant les préférences de populations étrangères, principalement anglaises et françaises, et leur transposabilité aux préférences de la population française n'est ni assurée ni explorée.

Enfin, la méthode d'intégration des scores d'utilité, d'une façon générale, a été très peu explicitée. C'est pour ces raisons qu'une réserve majeure est proposée dont le libellé est : « La transposabilité des sources de données retenues à la population simulée est non assurée et aucune documentation ni justification n'est fournie quant à la méthode d'intégration des scores d'utilité dans le modèle, générant une forte incertitude autour de l'estimation des scores d'utilité. »

Concernant la partie relative aux coûts, l'industriel a pris en compte les coûts des traitements qui étaient constitués par les coûts de la surveillance glycémique, les coûts de l'insulinothérapie ainsi que les coûts des traitements concomitants. Ces coûts ont été valorisés à partir des tarifs de l'Assurance maladie.

Par ailleurs, les coûts de prise en charge des complications ont également été intégrés et valorisés à partir des tarifs de l'Assurance maladie ou de l'ATIH, le cas échéant. La partie relative aux coûts était très confuse dans le rapport technique, et ne comportait pas certains postes de coûts, tels que le transport sanitaire ou les coûts de fin de vie. En effet, l'identification des ressources consommées était très peu développée, notamment pour le calcul du coût de l'insulinothérapie.

Par ailleurs, la valorisation des postes de coûts présente plusieurs limites, telles que l'absence d'actualisation des coûts selon l'indice des prix à la consommation et certaines hypothèses de valorisation qui étaient non discutées, telles que l'équivalence des coûts de prise en charge de neuropathie et de cécité, par exemple.

Tous ces éléments nous ont conduits à proposer une réserve importante qui porte sur l'ensemble de la méthode de valorisation et d'identification des postes de coûts.

Passons à présent au résultat de l'analyse de l'efficience. Dans la sous-population pédiatrique, l'analyse coût-utilité a donné lieu à un RDCR de 18 500 euros par QALY. La probabilité de 80 % pour OMNIPOD d'être coût-efficace dans cette sous-population a été atteinte pour une disposition à payer d'à peu près 35 000 euros par QALY.

Dans la sous-population des adolescents et des adultes, le RDCR obtenu était de l'ordre de 20 415 euros par QALY et la probabilité de 80 % pour OMNIPOD d'être l'option la plus efficiente dans la sous-population adulte, était atteinte pour une disposition à payer d'à peu près 40 000 euros par QALY.

A noter que la partie relative au résultat, mais aussi à l'exploration de l'incertitude, a soulevé trois réserves importantes. D'une part, du fait qu'aucune analyse de sensibilité déterministe univariée n'ait été fournie ni conduite. Par ailleurs, une deuxième réserve importante portait sur l'absence de documentation de l'analyse de sensibilité probabiliste qui ne permettait pas d'évaluer la recevabilité de cette dernière. C'est-à-dire que l'industriel nous a juste fourni les graphiques des nuages de points des différentes simulations. Mais par exemple les différentes distributions des paramètres modélisés et testés n'ont pas été fournies. Enfin, aucune exploration de l'impact des variations des prix sur le RDCR n'a été réalisée et aucune équation ni courbe reliant le prix au RDCR n'a été fournie.

Passons à présent à l'analyse de l'impact budgétaire. Concernant les choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire, l'objectif était conforme. La perspective de l'analyse était celle de l'Assurance maladie obligatoire, ce qui est aussi conforme aux attentes. Toutefois, les autres choix structurants, notamment la population d'analyse, l'horizon temporel ainsi que les scénarios comparés, ont soulevé des réserves que nous allons détailler à présent.

Pour la population d'analyse, l'industriel a considéré les patients âgés de 6 à 70 ans ayant un diagnostic de diabète du type 1 non contrôlé depuis les six derniers mois. Toutefois, les patients âgés de 2 à 6 ans n'ont pas été intégrés. C'est pourquoi il est proposé une réserve mineure qui a comme libellé : « Absence de discussion quant à la divergence de la population d'analyse par rapport à la population cible définie à l'objectif. » Pour rappel, la population cible définie concernait les patients de 2 à 70 ans.

Pour ce qui est de l'horizon temporel, l'industriel a défini un horizon temporel égal à quatre années qui correspondait à la durée de garantie d'OMNIPOD 5. Ce choix fondé sur la durée de garantie du système OMNIPOD 5 n'a pas été explicité ni argumenté sur la base de données cliniques, ou d'autres données, hormis le fait que cet horizon temporel corresponde à la durée de garantie du dispositif médical.

Pour rappel, le guide méthodologique de l'analyse d'impact budgétaire précise que la définition de l'horizon temporel dans le cadre d'une analyse d'impact budgétaire doit être fonction des exigences de la planification budgétaire du financeur et du rythme de la diffusion de l'intervention sur le marché. Des critères comme la durée de garantie ne sont pas précisés.

Ainsi, une réserve importante est proposée qui a comme libellé : « L'horizon temporel fondé sur la durée de garantie du dispositif médical est insuffisamment argumenté et non exploré en analyse de sensibilité. »

Concernant les scénarios comparés, l'industriel a comparé deux scénarios : avec et sans OMNIPOD. Il est intéressant de noter que les comparateurs inclus dans l'analyse d'impact budgétaire étaient un peu plus développés que ceux intégrés dans l'analyse de l'efficience. Ainsi, les alternatives comparées à OMNIPOD étaient les injections multiples quotidiennes, les pompes à insuline, les pompes à insuline sans tubulures et les pompes automatisées ainsi qu'un dispositif qui était OMNIPOD DASH.

La méthode d'identification des comparateurs était ici aussi insuffisamment détaillée. L'industriel n'a pas présenté les données ni les sources ayant motivé le choix des comparateurs intégrés dans l'analyse. Toutefois, il semblerait que les interventions retenues dans l'analyse d'impact budgétaire semblent être un peu plus développées et plus acceptables au regard de la prise en charge actuelle du diabète par rapport aux comparateurs intégrés dans l'analyse de l'efficience. C'est pour cela qu'il est proposé ici seulement une réserve mineure dont le libellé est : « Aucun élément ne permet de documenter ni de justifier le choix des comparateurs retenus dans les scénarios de l'analyse d'impact budgétaire. »

La population cible a aussi suscité des interrogations, car même si la population cible décrite dans le rapport technique était cohérente avec l'objectif de l'analyse d'impact budgétaire, la

population cible qui a été finalement intégrée dans la modélisation était beaucoup plus large. En effet, la population cible de l'indication demandée au remboursement était de l'ordre de 76 000 patients. Toutefois, l'industriel a intégré dans sa modélisation toute la population des patients présentant un diabète de type 1, sans la limiter au champ de l'indication demandée au remboursement. Ceci a donné lieu à une population cible de plus de 370 000 patients au lieu des 76 000 patients attendus.

Ici aussi, une réserve importante est proposée dont le libellé est : « L'approche d'estimation retenue génère une incertitude quant à la population cible et est non explorée en analyse de sensibilité. »

Pour ce qui est des parts de marché, l'industriel a fourni une estimation des parts de marché de chacune des alternatives thérapeutiques considérées au cours des quatre années de l'horizon temporel. Toutefois, l'industriel n'a pas présenté des sources des parts de marché qu'il a considérées. Par ailleurs, il a présenté les parts de marché en valeur absolue et non en pourcentage, ce qui a conduit le service à calculer les proportions d'utilisation de chaque alternative de façon manuelle.

C'est pour cela qu'une réserve importante est ici aussi proposée dont le libellé est : « Les sources de données permettant l'estimation des parts de marché et des données intégrées ne sont ni présentées ni justifiées. »

Concernant le modèle considéré pour l'analyse d'impact budgétaire, ce dernier était un modèle de type Markov dynamique qui permet d'intégrer la population incidente de chaque année en plus de la population prévalente. Le modèle était structuré en dix états de santé, définissant le mode de prise en charge du diabète. Les dix états de santé étaient regroupés en cinq couples, chaque couple intégrant la phase d'initiation d'un traitement et la phase de traitement proprement dite. La structure du modèle n'a pas été discutée dans le rapport technique en dépit d'une demande claire d'argumenter le choix de ce modèle lors de l'échange technique. En dépit de cela, l'industriel n'a pas apporté d'éléments de réponse.

Ainsi, le choix de ce modèle qui est défini sur les options évaluées n'est ni justifié ni discuté et suscite une réserve importante dont le libellé est : « Manque de documentation et d'argumentation quant au choix de la structure du modèle et des états de santé retenus. »

De façon similaire à l'analyse de l'efficacité, l'intégration des données cliniques a ici aussi soulevé une réserve majeure. L'industriel a considéré différentes sources afin de documenter les données d'efficacité des traitements, leur tolérance ainsi que les complications du diabète et les a intégrées dans le modèle sans ajustement et sans tenir compte de potentiels variables modificatrices de l'effet traitement.

Ainsi, il est proposé la réserve majeure suivante : « La robustesse et la plausibilité des données d'efficacité intégrées est non assurée, en l'absence de recours à une approche comparative robuste et de discussion quant à la transposabilité de l'efficacité modélisée à la population simulée. »

Les coûts de l'analyse d'impact budgétaire souffrent des mêmes problématiques que celles de l'analyse de l'efficacité. Ainsi, leur description a été très confuse et étalée sur différentes parties du rapport technique. Par exemple, les coûts mobilisés étaient beaucoup plus décrits dans la partie qui était supposée détailler les données cliniques que la partie dédiée aux coûts. Par ailleurs, des postes de coûts n'ont pas été pris en compte de façon similaire à ce qui a été réalisé dans l'analyse de l'efficacité, tels que les coûts de transport et les coûts de fin de vie.

C'est pourquoi la même réserve est proposée ici que celle proposée dans l'analyse d'efficacité.

Pour ce qui est des résultats de l'analyse d'impact budgétaire, la prise en charge d'OMNIPOD induirait sur l'horizon temporel de quatre ans la prise en charge d'à peu près 44 000 patients ainsi qu'un impact budgétaire de l'ordre de 29 millions d'euros.

Il est par ailleurs proposé une réserve importante sur la partie des résultats et des analyses de sensibilité, car aucune analyse de sensibilité en scénario n'a été réalisée. Il était à *a minima* attendu des analyses de sensibilité portant sur le prix d'OMNIPOD.

Enfin, concernant la synthèse des réserves proposées, pour l'analyse de l'efficacité, il est proposé trois réserves majeures et quatorze réserves importantes. Pour l'analyse d'impact budgétaire, il est proposé une réserve majeure, six réserves importantes et deux réserves mineures.

Hassan, je ne sais pas si vous souhaiteriez que l'on passe directement aux conclusions de l'avis ou si vous souhaitez faire autrement.

M. SERRIER.- Tu peux passer aux conclusions, elles sont relativement courtes et simples.

Un chef de projet, pour la HAS.- Concernant les conclusions de la Commission, après un rappel des principales limites méthodologiques qui invalident l'évaluation de l'efficacité ainsi que l'évaluation de l'impact budgétaire, il est proposé la conclusion suivante : « Etant donné ce qui précède, la Commission évaluation économique et de santé publique conclut que les analyses économiques fondées sur les années de vie gagnées ajustées par la qualité de vie et sur les années de vie gagnées sont invalidées par les trois réserves méthodologiques majeures portant sur l'exclusion de comparateurs cliniquement pertinents et le manque de robustesse et de plausibilité des données d'efficacité et de qualité de vie intégrée. L'analyse d'impact budgétaire est invalidée en raison de la robustesse non assurée des données cliniques intégrées. »

M. SERRIER.- Merci. Pierre-Jean, je vais te donner la parole. Juste une petite question avant Elisabeth ou Charlotte, je ne sais pas qui peut me répondre. On n'a pas le rapport de Lionel parce que je vois qu'il n'est pas présent. Je n'ai rien vu passer au niveau des rapports.

Une intervenante.- Ça ne me dit rien non plus.

M^{me} GADEA-BOUVET, pour la HAS.- Oui. Je viens de vous le faire passer.

Un chef de projet, pour la HAS.- Juste si je peux rajouter un élément. Lionel nous a transmis aussi une relecture du projet d'avis avec une proposition de modification d'une réserve qui a été intégrée au projet d'avis, ainsi que certaines modifications de forme relatives à certaines coquilles.

M. SERRIER.- Très bien, merci. Merci Elisabeth, j'ai reçu le mail. Pierre-Jean, je te donne la parole et je lirai les principaux points de Lionel.

M. BENEZET.- Merci. On est en présence d'un dispositif médical. C'est assez rare au niveau de la commission pour pouvoir le signaler. Puis, on verra un peu ce que ça représente comme élément lors de l'analyse de ce dossier. L'idée des boucles semi-fermées est très simple, c'est d'améliorer l'équilibre du diabète, bien entendu, pour avoir de meilleurs résultats dans le temps, et d'améliorer également le confort pour les patients puisqu'à ce moment-là, il y a une gestion qui est semi-automatisée de la prise en charge thérapeutique du diabète.

Ces boucles semi-fermées existent déjà depuis un certain nombre d'années. Comme cela a été précisé d'emblée, elles comprennent un système qui analyse en temps réel la glycémie, une application qui est sur un dispositif et une pompe à insuline. Ces pompes à insuline, ce sont des PODs. Il en existe plusieurs et il existe plusieurs boucles semi-fermées, en dehors de celle qui est présentée aujourd'hui à la Commission. Il y a notamment Diabeloop, il y a aussi le MiniMed 780G de Medtronic, et il y a d'autres boucles semi-fermées qui auraient très bien pu servir de comparateur. C'est un des points clés de ce dossier : l'absence d'utilisation de ces comparateurs potentiels qui sont sur le marché, qui sont disponibles et qui sont utilisés par les patients.

La grosse différence qui existe avec OMNIPOD, c'est qu'il s'agit d'une pompe à insuline sous forme de patch, c'est-à-dire qu'il n'y a plus de tubulure. Il y a d'autres systèmes qui n'ont pas de tubulure, mais c'est le seul qui puisse permettre de réaliser une boucle semi-fermée.

On peut penser, mais on n'en a pas les preuves que l'absence de tubulure va augmenter le confort pour le patient et cela devrait se traduire dans les utilités, puisqu'en définitive, c'est un point qui peut être intéressant.

Sachant que, par ailleurs, pour l'équilibre du diabète, on avait jusqu'à présent l'hémoglobine glyquée, qu'on doit maintenir en dessous de 7 %, ce sont les recommandations de la HAS.

L'hémoglobine glyquée est intéressante, mais c'est vrai qu'avec l'arrivée de ces systèmes d'analyse en temps réel de la glycémie et les pompes à insuline, un autre élément est intervenu. C'est le *time range*, c'est-à-dire le temps passé dans la zone qui est recommandée. On voit que la recommandation est d'être supérieur à 70 %, mais c'est important dans l'analyse de ce que peut être un bon équilibre du diabète.

Sachant que dans ces boucles semi-fermées, la complication la plus importante qu'on redoute, c'est l'hypoglycémie. On peut avoir des hypoglycémies sévères qui peuvent conduire malheureusement au décès.

Pour en revenir au dossier lui-même, on voit qu'il y a de façon très spectaculaire un nombre important de réserves majeures et de réserves importantes, qui me semblent justifiées quand on lit le dossier avec intérêt. Je ne vais pas revenir sur toutes les réserves importantes et majeures, mais on n'a pas d'utilisation de l'EQ-5D-5L. C'est dommage, ce n'est pas justifié. C'est vrai que dans l'idée d'un gain en termes de confort pour le patient, on aurait là peut-être des éléments qui seraient intéressants.

L'horizon temporel aussi, quand il s'agit d'impact budgétaire, a été défini en fonction de la garantie du système. Là, ce n'est pas discuté non plus.

Enfin on voit bien que la population cible, on a des variations qui sont très importantes, allant jusqu'à la totalité des diabétiques de type 1, ce qui n'est pas très concevable dans la mesure où il y a tout de même des critères d'indication de ce type de dispositif qui sont bien précis.

Je n'irai pas plus loin dans mes observations, sauf pour dire que dans les échanges techniques qu'on a eus avec l'industriel, on a eu finalement peu d'éléments de réponse pertinents. Cela a consisté pour l'industriel à reformuler certains éléments qui étaient déjà présents dans le dossier, mais qui ne répondaient pas du tout aux questions qui étaient posées par les chefs de projet lors de ces échanges techniques.

Je tiens à remercier particulièrement le chef de projet qui a tout de même fait cet exposé très complet avec beaucoup de recommandations majeures et importantes. Il l'a fait en solo. C'est bien. Je n'oublie pas l'autre cheffe de projet, bien sûr, et Lionel qui ont contribué aussi à la constitution de ce dossier. Merci.

M. SERRIER. - Merci, Pierre-Jean. J'ai le rapport de Lionel. Je vais vous en dire les principales lignes. Il remercie comme toi, les chefs de projet et évidemment toi, Pierre-Jean. Il représente le dossier rapidement.

Le dossier comporte un certain nombre d'insuffisances méthodologiques et ne respecte pas certaines recommandations du guide méthodologique pour l'évaluation économique à la HAS.

L'industriel retient par exemple les deux perspectives sociétales et payeurs en analyse de référence, sans remettre en cause l'intérêt d'une perspective sociétale dans l'évaluation économique proposée, les coûts indirects devraient être intégrés dans une analyse complémentaire. Il renvoie au guide.

Le taux d'actualisation retenue est de 1,5 % par année pour les coûts et les résultats sur l'ensemble de l'horizon temporel. Bien que justifiée, cette hypothèse n'est pas conforme aux recommandations.

L'analyse coût-utilité n'est pas accompagnée d'une analyse coût-efficacité. De plus, nous ne pouvons pas exclure qu'un système différent d'OMNIPOD et non pris en compte dans l'évaluation économique soit situé sur la frontière d'efficience. L'ensemble des insuffisances et les réserves associées sont bien décrites dans le projet d'avis.

A l'échange technique, l'industriel a intégré une présentation enrichie des études mobilisées, précisant un certain nombre de points méthodologiques et apportant des compléments. Malgré ces améliorations, la qualité du dossier reste insuffisante au regard des recommandations du guide méthodologique.

Je partage l'ensemble des réserves proposées dans le projet d'avis.

Voilà pour le rapport de Lionel. Y a-t-il des questions, des remarques des autres membres de la CEESP ? Oui, Sandrine.

M^{me} LOUBIERE.- J'avais juste une question. Merci vraiment pour cette présentation très claire. C'était sur l'analyse d'impact budgétaire. Je suis juste surprise de voir le niveau de la réserve qui est mise sur la population d'analyse. C'est vrai que vous avez déjà mis une réserve majeure et de fait, on invalide les résultats d'analyse d'impact budgétaire. Mais expliquez-moi pourquoi vous avez mis une réserve importante et non pas majeure sur le fait d'avoir passé de 370 000 personnes alors qu'on s'attendait, si j'ai bien compris, à 76 000 personnes.

Aussi revenir sur les parts de marché assez faibles auxquelles s'attend l'industriel. C'est peut-être aussi pour cela que vous justifiez une réserve uniquement importante ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Effectivement, on s'est orienté vers une réserve importante au lieu carrément d'une réserve majeure, car dans une certaine mesure, le fait de prendre en compte toute la population des patients diabétiques va venir un peu surestimer la valeur absolue des coûts inhérents à la prise en charge des patients, et ce, en intégrant des coûts pour certains patients qui ne seraient pas intégrés dans le cas où on restreignait juste la population cible à 76 000 patients.

Il y a eu une sorte d'arbitrage parce que dans un autre sens, le fait de prendre en compte toute la population des patients diabétiques de type 1 vient artificiellement diminuer la proportion que représente l'impact budgétaire de l'introduction d'OMNIPOD par rapport à la prise en charge de toute l'indication.

Il y a eu certaines discussions par rapport au niveau de la gradation. On s'est plus orienté vers une réserve importante par rapport à cet élément.

Concernant les parts de marché qui ont été fournies par l'industriel, malheureusement, c'est la problématique qui a été rencontrée tout au long du dossier. Il n'y a pas eu de données ni de sources qui ont motivé ces parts de marché. L'industriel ne nous a pas présenté les données qu'il a considérées pour ces estimations.

M^{me} LOUBIERE.- D'accord. Merci beaucoup.

M. SERRIER.- Merci. Y a-t-il d'autres remarques ou questions ? C'est un dossier qui est clairement insuffisant et la difficulté est presque inverse du dossier qu'on a évoqué précédemment. Il y a tellement de réserves qu'on peut se demander parfois si on n'est pas un peu gentil, comme l'a dit Sandrine, sur cette réserve parce que de fait il y a une réserve. C'est vraiment un dossier qui est insuffisant. Ça simplifie la conclusion, par contre.

J'avais fait quelques remarques de forme sur l'avis, juste pour le préciser ici. Je crois qu'elle a été transmise. C'est essentiellement des phrases qui étaient très longues pour améliorer la compréhension parce qu'il y a beaucoup d'éléments dans le dossier quand vous listez notamment les réserves. Sinon, c'est OK pour moi.

Pas de questions ? Ce dossier a tellement de réserves que de toute façon, on est d'accord sur les conclusions. On va pouvoir passer au vote.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} GADEA BOUVET, pour la HAS.- Nous avons 20 votes pour.

M. SERRIER.- C'est parfait. Merci, Elisabeth. Merci à tous. On va pouvoir conclure cette matinée, cette journée CEESP qui s'arrête ici. Un petit remerciement particulier à Elisabeth pour avoir remplacé Samantha aujourd'hui avec toutes ces absences. On se retrouve bientôt. Bonne journée à tous.