
ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS ECONOMIQUE

Système MiniMed 780G

Système de boucle semi-fermée
dédié à la gestion automatisée du
diabète

Validé par la CEESP le 15 octobre 2024

Sommaire

1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé	4
1.1. Avis de la CEESP	4
1.1.1. Sur le contexte	4
1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience	4
1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire	6
1.1.4. Conclusion de la commission	7
1.1.5. Données complémentaires	7
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	7
2. Complément A. Contexte de la demande	10
3. Complément B. Tableaux de synthèse	13
3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique	13
3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	27
3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique	34
3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	39
4. Complément C. Analyse et résultats de l'étude d'efficience	42
4.1. Présentation et analyse de la méthodologie	42
4.1.1. Objectif de l'étude d'efficience	42
4.1.2. Choix structurants	42
4.1.3. Modélisation	42
4.1.4. Mesure et valorisation des états de santé en utilité	49
4.1.5. Mesure et valorisation des coûts	54
4.1.6. Validation	57
4.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	62
5. Complément D.	70
5.1.1. Analyses de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire	73
Table des annexes	77
Table des illustrations et des tableaux	84
Références bibliographiques	86
Abréviations et acronymes	90

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 – octobre 2024 – ISBN :978-2-11-172688-8

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 MEDTRONIC FRANCE, soutient une demande d'extension de l'indication de Système MiniMed 780G sur la liste des produits et prestations remboursables (LPPR) dans le cadre d'une extension d'indication.

La demande de remboursement concerne la population des patients diabétiques de type 1, adultes et enfants âgés d'au moins 7 ans, éligibles à la mise sous pompe à insuline dont l'équilibre glycémique préalable est insuffisant (taux d'HbA1c $\geq 8\%$), en dépit d'une insulinothérapie intensive bien conduite (dose quotidienne totale d'insuline ≥ 8 unités par jour) par multi-injections sous-cutanées d'insuline et d'une autosurveillance glycémique pluriquotidienne ($\geq 4/j$). La demande de remboursement est restreinte par rapport à l'indication du marquage CE obtenu le 06/05/2021.

1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un service attendu suffisant et une amélioration du service attendu modérée (ASA III) ;
- un RDCR de 34 732 €/QALY versus injections multiples d'insuline (MDI) + Surveillance flash (FGM) ou continue (CGM) au prix forfaitaire annuel de [REDACTED] € TTC (incluant le coût de la formation technique initiale et de l'insuline à courte durée d'action) retenu dans la modélisation - **invalidé par la CEESP** ;
- un impact budgétaire matérialisé par une baisse des dépenses de 63 136 € sur cinq ans au prix forfaitaire annuel de [REDACTED] € TTC (incluant le coût de la formation technique initiale et de l'insuline à courte durée d'action) retenu dans la modélisation - **invalidé par la CEESP** .

Le chiffre d'affaires prévisionnel de Système MiniMed 780G dans l'indication de la demande est estimé par l'industriel à [REDACTED] € HT sur la période correspondant à la 2^e année pleine suivant l'introduction de cette nouvelle indication.

L'industriel revendique une incidence sur l'organisation des soins.

1.1.1.3. 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 système MiniMed 780G par rapport aux MDI (injections multiples d'insuline) + surveillance par FGM (Flash Glucose Monitoring) ou CGM (Continuous Glucose Monitoring) chez les patients adultes concernés par l'indication revendiquée.

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 7 réserves importantes et 4 réserves mineures (cf. tableau de synthèse des réserves).

La réserve majeure porte sur plusieurs éléments relatifs à la méthode d'estimation des scores d'utilité, engendrant un niveau d'incertitude non-acceptable sur les résultats exprimés en coût par QALY, notamment :

- l'absence d'intégration du questionnaire EQ-5D dans l'essai clinique ADAPT, sans justification appropriée, pour l'estimation des scores d'utilité à court terme ;
- la conversion des résultats de l'essai en scores EQ-5D via une régression linéaire fondée sur l'étude de Currie et al. 2006 jugée non conforme aux recommandations, et un manque de validation externe ainsi que d'analyse de transposabilité à la population simulée ;
- l'étude de Sullivan et al. 2016, utilisée pour estimer les scores d'utilité liés aux complications, présente des limites importantes, notamment concernant la transposabilité des populations, la transférabilité des matrices de préférence au contexte français et la différenciation des comorbidités ;
- l'approche d'élicitation directe des préférences de l'étude Evans et al. 2013 qui n'est pas conforme aux recommandations méthodologiques ;
- l'absence de documentation concernant la matrice de pondérations utilisée pour l'estimation des scores d'utilité à partir de l'étude de Smith-Palmer 2016 ;
- la modélisation de l'impact de l'IMC basée sur Søltoft et al. 2009 qui comporte un risque de double comptage.

Les 7 réserves importantes portent sur :

- l'hypothèse d'un effet traitement constant sur 40 ans est insuffisamment justifiée, qui repose sur une étude limitée à 12 mois, sans données à long terme ni analyse de sensibilité, ce qui introduit une incertitude non explorée quant à la durabilité de cet effet ;
- la transposabilité de l'évolution de la glycémie et des complications associées au diabète des patients issus des études DCCT/EDIC à l'évolution de la glycémie observée en pratique courante actuelle qui est incertaine ;
- l'absence de discussion sur la transposabilité de la population issue de l'étude D'Agostino et coll. 2000 qui a été mobilisée pour la modélisation de certains facteurs de risque ayant servi à l'estimation des probabilités de transition ;
- l'hypothèse d'équivalence entre MDI + FGM et MDI + CGM formulée par l'industriel en se fondant sur les résultats des patients traités par MDI + FGM qui n'est pas discutée, et la proportion de patients sous MDI combinée à un CGM dans l'essai clinique et en vie réelle qui n'a pas été communiquée par l'industriel. L'impact de ce choix sur les résultats de l'analyse est inconnu ;
- la validation interne réalisée par l'industriel qui ne respecte pas les recommandations méthodologiques de la HAS, n'incluant pas de comparaison avec les données d'efficacité. L'exercice proposé relève davantage d'une validation technique d'une version antérieure de modèle économique ;
- l'analyse des coûts qui n'intègre pas les coûts de fin de vie et de transport, ce qui limite la portée des résultats ;

- le modèle économique qui ne permet pas des analyses de sensibilité déterministes automatisées, conduisant l'industriel à réaliser des analyses manuelles. Des analyses de sensibilité incluant davantage de paramètres auraient pu être fournies.

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'invalider l'analyse. Cependant, l'estimation du RDCR est associée à une forte incertitude liée à l'intégration des données d'efficacité à partir de sources externes et hétérogènes soulevant des problèmes de transposabilité à la population simulée.

Au tarif forfaitaire annuel de [REDACTED] € TTC (incluant le coût de la formation technique initiale et de l'insuline à courte durée d'action), sur un horizon temporel de 40 ans et selon les choix structurants et hypothèses retenus par l'industriel, l'analyse en termes d'années de vie gagnées du système MiniMed 780G par rapport au traitement par MDI + FGM ou MDI + CGM aboutit à :

- un différentiel de coûts totaux actualisés par patient de 78 509 € ;
- un différentiel de bénéfices de santé actualisés de 1,1 année de vie gagnée ;
- un RDCR du système MiniMed 780G par rapport aux traitements médicamenteux seuls de 90 459 €/AVG.

1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

L'objectif de l'analyse développée par l'industriel est d'évaluer l'impact sur les dépenses de l'Assurance Maladie relatif à l'introduction sur le marché français du dispositif médical MiniMed 780G dans la prise en charge des patients diabétiques de type 1 adultes, éligibles à la mise sous pompe à insuline, dont l'équilibre glycémique préalable est insuffisant (taux d'HbA1c $\geq$ 8%), en dépit d'une insulinothérapie intensive bien conduite (dose quotidienne totale d'insuline $\geq$ 8 unités par jour) par multi-injections sous-cutanées d'insuline et d'une autosurveillance glycémique pluriquotidienne ($\geq$ 4/jour).

1.1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse d'impact budgétaire du produit dans la population analysée soulève une réserve majeure portant sur le manque de données cliniques pour soutenir les hypothèses d'équivalence entre le système MiniMed 780G et d'autres dispositifs, ainsi que l'hypothèse discutable du maintien des traitements sur cinq ans qui fragilisent l'analyse d'impact budgétaire et introduisent une incertitude quant aux résultats de l'analyse.

De plus, la méthode sur laquelle repose l'analyse d'impact budgétaire soulève 5 réserves importantes et 2 réserves mineures (cf. tableau de synthèse des réserves de l'analyse d'impact budgétaire).

1.1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire

La réserve méthodologique majeure, portant sur le manque de données cliniques pour soutenir les hypothèses d'équivalence entre le MiniMed 780G et d'autres dispositifs, ainsi que l'hypothèse discutable du maintien des traitements, invalide l'analyse d'impact budgétaire.

1.1.4. Conclusion de la commission

Compte tenu de ce qui précède, la Commission 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 (QALY), est invalidée par la réserve majeure portant sur la méthode d'estimation des scores d'utilité associés aux états de santé du modèle. L'analyse fondée sur les années de vie gagnées (AVG) ne révèle pas de limites susceptibles d'invalider le RDCR mais est entachée d'une forte incertitude et doit être interprétée avec précaution. Au tarif annuel du système MiniMed 780G de [REDACTED] € TTC (incluant le coût de la formation technique initiale et de l'insuline à courte durée d'action) et sur un horizon temporel de 40 ans, elle aboutit à un RDCR de 90 459 €/AVG versus MDI + FGM ou CGM ;
- l'analyse économique n'intègre pas la population pédiatrique, susceptible d'être traitée par MiniMed 780G dans l'indication demandée au remboursement, en raison de l'absence d'intégration des patients pédiatriques dans l'essai clinique pivot ADAPT ;
- l'analyse d'impact budgétaire est invalidée par la réserve majeure portant sur le manque de données cliniques pour soutenir les hypothèses d'équivalence entre le système MiniMed 780G et d'autres dispositifs, ainsi que par l'hypothèse du maintien des traitements.

La CEESP met en exergue que le résultat exprimé en €/AVG renseignant sur l'efficacité du système MiniMed 780G versus un comparateur composé uniquement de MDI + FGM ou CGM, ne représente qu'une partie de la prise en charge actuelle, en excluant notamment les pompes externes. L'exclusion des pompes externes et des systèmes de boucles semi-fermées déjà disponibles en tant que comparateurs ne permet pas d'évaluer l'efficacité du système MiniMed 780G par rapport à la totalité de la prise en charge disponible actuellement. Les parts de marché des pompes externes et des autres systèmes de boucles semi-fermées dans l'indication de MiniMed 780G demandée au remboursement demeurent inconnues ce qui ne permet pas d'apprécier la portée des résultats de la présente évaluation dans le périmètre de l'indication demandée au remboursement.

1.1.5. Données complémentaires

Considérant les sources d'incertitude identifiées, des données d'efficacité comparatives (incluant l'ensemble de la prise en charge actuelle) et des données de qualité de vie robustes seraient attendues.

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 d'analyser l'efficience sur toute la population des indications demandées au remboursement.	-		
L'application d'un taux d'actualisation constant de 2,5%, bien que justifié par des contraintes de modélisation sur un horizon temporel de 40 ans, n'est pas conforme aux recommandations de la HAS.	-		
Modélisation			
L'hypothèse d'un effet traitement constant sur 40 ans est insuffisamment justifiée, repose sur une étude limitée à 12 mois, sans données à long terme ni analyse de sensibilité, ce qui introduit une incertitude non explorée quant à la durabilité de cet effet.		+	
L'absence d'intégration des arrêts de traitement par MiniMed780G en cas d'échec n'est pas justifiée.	-		
La transposabilité de l'évolution de la glycémie et des complications associées au diabète des patients issus des études DCCT/EDIC à l'évolution de la glycémie observée en pratique courante actuelle est incertaine.		+	
La transposabilité de la population issue de l'étude D'Agostino et coll. 2000 qui a été mobilisée pour la modélisation de certains facteurs de risques ayant servi à l'estimation des probabilités de transition n'est pas discutée.		+	
L'hypothèse d'équivalence entre MDI + FGM et MDI + CGM formulée par l'industriel en se fondant sur les résultats des patients traités par MDI + FGM n'est pas discutée, et la proportion de patients sous MDI combinée à un CGM dans l'essai clinique et en vie réelle n'est pas communiquée. L'impact de ce choix sur les résultats de l'analyse est inconnu.		+	
La transposabilité des sources de données retenues pour l'estimation de la mortalité spécifique n'est pas discutée.	-		
Validation interne			
La validation interne réalisée par l'industriel ne respecte pas les recommandations méthodologiques de la HAS, n'incluant pas de comparaison avec les données d'efficacité. L'exercice proposé relève davantage d'une validation technique d'une version antérieure du modèle économique.		+	
Mesure et valorisation des états de santé			
L'estimation des scores d'utilité est incertaine et sa plausibilité pose problème au regard des limites suivantes : – le questionnaire EQ-5D n'a pas été inclus dans l'essai clinique ADAPT, sans justification convaincante, pour estimer les scores d'utilité à court terme ; – la conversion des résultats de l'essai en scores EQ-5D via une régression linéaire fondée sur l'étude de Currie et al. 2006 est jugée non conforme aux recommandations et manque de validation externe ainsi que de d'analyse de transposabilité à la population simulée ; – l'étude de Sullivan et al. 2016, utilisée pour estimer les scores d'utilité liés aux complications, présente des limites importantes, notamment concernant la transposabilité des populations, la transférabilité des matrices de préférence au contexte français, et la capacité de différenciation des comorbidités ; – l'approche d'élicitation directe des préférences de l'étude Evans et al. 2013 n'est pas conforme aux recommandations méthodologiques ; – la documentation concernant la matrice de pondération utilisée pour l'estimation des scores d'utilité à partir de l'étude de Smith-Palmer (2016) n'a pas été fournie ; – la modélisation de l'impact de l'IMC basée sur Søltoft et al. 2009 présente un risque de double comptage.			++

Libellé de la réserve	-	+	++
Mesure et valorisation des coûts			
L'analyse des coûts n'intègre pas les coûts de fin de vie et de transport ce qui limite la portée des résultats.		+	
Résultats et analyses de sensibilité			
Le modèle économique ne permet pas des analyses de sensibilité déterministes automatisées, conduisant l'industriel à réaliser des analyses manuelles. Une analyse incluant davantage de paramètres aurait été préférable.		+	

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

Libellé de la réserve	-	+	++
Choix structurants			
L'objectif ne permet pas d'analyser l'efficacité sur toute la population des indications demandées au remboursement.	-		
Parts de marché et population rejointe			
Le manque de description des données internes ainsi que le rationnel et les hypothèses considérées dans l'estimation des parts de marché risque de compromettre la robustesse des estimations des parts de marché retenue dans l'analyse de référence l'impact budgétaire.		+	
Données cliniques			
Le manque de données cliniques pour étayer les hypothèses d'équivalence entre le MiniMed 780G et d'autres dispositifs, combiné à l'hypothèse contestable de maintien des traitements tout au long de l'horizon temporel, fragilise les résultats de l'analyse d'impact budgétaire. Ces insuffisances génèrent une forte incertitude quant à la robustesse des conclusions, rendant difficile la validation de l'impact budgétaire associé au MiniMed 780G.			++
Mesure et valorisation des coûts			
L'analyse des coûts n'intègre pas les coûts de fin de vie et de transport, ce qui limite la portée des résultats.		+	
Analyses de sensibilité			
Les analyses de sensibilité n'incluent pas certaines caractéristiques des patients et variables cliniques tel que le taux de croissance annuelle du nombre de patients sous pompe à insuline, limitant ainsi l'exploration de l'incertitude des résultats.		+	

2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 3. Contexte administratif*

Objet	Description
Traitement	Le système MiniMed 780G est une boucle semi-fermée dédiée à la gestion automatisée du diabète de type 1. Ce système comprenant système de mesure en continu du glucose, une pompe à insuline et un algorithme permet d'ajuster automatiquement l'insuline délivrée au patient en fonction de sa glycémie capillaire observée.
Laboratoire	MEDTRONIC FRANCE.
Domaine thérapeutique	Endocrinologie - diabétologie.
Motif de l'examen	Inscription d'une extension d'indication LPPR.
Listes concernées	Liste des produits et prestations remboursables (LPPR).
Indication du marquage CE	Marquage CE obtenu le 06/05/2021. La pompe à insuline MiniMed 780G est indiquée pour être utilisée par des patients âgés de 7 à 80 ans atteints de diabète de type 1, dont la dose quotidienne totale d'insuline est de 8 unités par jour ou plus. Le système MiniMed 780G est destiné à l'administration continue d'insuline basale à des débits sélectionnables ainsi qu'à l'administration de bolus d'insuline à des quantités sélectionnables. Le système est aussi destiné à mesurer en continu les valeurs de glucose dans le liquide sous la peau. Le système MiniMed 780G inclut la technologie SmartGuard qui peut être programmée pour fournir un ajustement automatique de l'administration d'insuline sur la base de la mesure du glucose en continu (CGM) et peut arrêter temporairement l'administration d'insuline lorsque la valeur de glucose du capteur descend en dessous, ou est susceptible de descendre en dessous, des valeurs de seuil prédéfinies.
Indication demandée au remboursement	Patients diabétiques de type 1, adultes et enfants âgés d'au moins 7 ans, éligibles à la mise sous pompe à insuline dont l'équilibre glycémique préalable est insuffisant (taux d'HbA1c $\geq 8\%$), en dépit d'une insulinothérapie intensive bien conduite (dose quotidienne totale d'insuline ≥ 8 unités par jour) par multi-injections sous-cutanées d'insuline et d'une autosurveillance glycémique pluriquotidienne ($\geq 4/j$).
SA revendiqué	Suffisant.
ASA revendiquée	Modérée.
Revendication d'incidence	Revendication d'une incidence sur l'organisation des soins.
Prix publié au J.O.	Prix forfaitaire annuel de 8 031,63 € TTC (incluant le coût de la formation technique initiale et de l'insuline à courte durée d'action).
Prévisions par année sur 3 ans dans l'indication de la demande	Population rejointe : ■■■ patients en année 1, ■■■ patients en année 2, ■■■ patients en année 3.
Population cible revendiquée	Population cible : 3002 par année.
Commercialisation et prise en charge à l'étranger dans l'indication, telle que déclarée par l'industriel	Allemagne : ■■■■ €* Espagne : ■■■■ €* Italie : ■■■■ €*

Royaume-Uni : ■■■■■ £*

Ceci correspond aux prix catalogues (hors taxes) incluant pompe, capteurs et transmetteurs (taxes non incluses) mais n'incluant pas les consommables et la prestation associée.

AAP : autorisation d'accès précoce ; ASA : amélioration du service attendu ; ATU : autorisation temporaire d'utilisation ; CA : chiffre d'affaires ; HT : hors taxe ; SA : service attendu ; 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	MiniMed 780G est un système de boucle semi fermée qui permet la mesure en continue de la glycémie afin d'administrer, via une pompe la dose adéquate d'insuline. La configuration en boucle semi fermée permet par ailleurs de définir le dosage de l'insuline de façon manuelle en cas de nécessité.
Pathologie concernée	Diabète de type 1.
Prise en charge thérapeutique	La prise en charge thérapeutique du diabète de type 1 repose sur une insulinothérapie qui a pour objectif de remplacer la sécrétion physiologique de l'insuline par le pancréas.
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	Le système d'administration automatisée d'insuline MiniMed 780G, a une place dans l'arsenal thérapeutique pour l'auto-traitement chez 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 ($\geq 4/j$) et constitue une option supplémentaire innovante dans l'arsenal thérapeutique permettant de traiter ces patients.

Tableau 5. Essais cliniques en cours

Titre de l'étude	Produits étudiés	Comparateur	Critère de jugement principal
Evaluation of the Advanced Hybrid Closed Loop (AHCL) System in Type 1 Adults and Pediatrics Utilizing Lyumjev (NCT05325294)	Système MiniMed™ 780G associé au capteur Guardian™ 4 sensor et au transmetteur Guardian™ 4 et l'insuline Lyumjev.	NA – étude mono-bras	Critère primaire d'évaluation de l'innocuité pour les 7-17 ans et 18-80 ans : Variation moyenne globale de l'HbA1c entre la ligne de base et la fin de la période d'étude de 3 mois. Test de non-infériorité. Critère primaire d'efficacité pour les 7-17 ans et 18-80 ans : Pourcentage moyen de temps dans l'intervalle (TIR 70-180 mg/dL).Test de non-infériorité.
Evaluation of the MiniMed™ 780G System in Type 1 Adult and Pediatric Subjects Utilizing Insulin Fiasp® (NCT05224258)	Système MiniMed™ 780G associé au capteur Guardian™ 4 sensor et au transmetteur Guardian™ 4 et l'insuline Fiasp	NA – étude mono-bras	Critère primaire d'évaluation de l'innocuité pour les 7-17 ans et les 18 à 80 ans : Variation moyenne globale de l'HbA1c entre le départ et la fin de la période d'étude de 3 mois. Test de non-infériorité. Critère primaire d'efficacité pour les 7-17 ans et 18-80 ans : Pourcentage moyen de temps dans la plage (TIR 70-180 mg/dL).Test de non-infériorité.

Safety and Effectiveness of the MiniMed™ 780G System With DS5 CGM (NCT05714059)	Système MiniMed™ 780G avec un nouveau capteur/transmetteur.	NA – étude mono-bras	Critère primaire d'évaluation de l'innocuité pour les 7-17 ans et les 18-80 ans : Variation moyenne globale de l'HbA1c entre la ligne de base et la fin de la période d'étude de 3 mois. Test de non-infériorité. Critère primaire d'efficacité pour les 7-17 ans et les 18-80 ans : Pourcentage moyen de temps dans l'intervalle (TIR 70-180 mg/dL). Test de non-infériorité.
In-Home Study With MiniMed™ 780G Pump Automated Control in Type 2-Evaluation of the AHCL System in Adults With Insulin-requiring Type 2 Diabetes (NCT05238142)	Système MiniMed™ 780G associé au capteur Guardian™ 4 sensor et au transmetteur Guardian™ 4.	NA – étude mono-bras	Critère principal d'évaluation de la sécurité : Variation moyenne globale de l'HbA1c entre le début et la fin de la période d'étude de 3 mois. Test de non-infériorité. Critère primaire d'efficacité : Pourcentage moyen de temps dans l'intervalle (TIR 70-180 mg/dL). Test de non-infériorité.
Evaluation of the MiniMed 780 System in Paediatric Subjects (LENNY) (NCT05574062)	Système MiniMed™ 780G associé au capteur Guardian™ 4 sensor et au transmetteur Guardian™ 4.	Système MiniMed 780G en mode manuel	Différence entre les traitements en ce qui concerne le pourcentage de temps dans l'intervalle (TIR 70-180 mg/dL), test de non-infériorité.

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		
Evaluer l'efficience du système MiniMed 780G par rapport aux MDI (injections multiples d'insuline) + surveillance par FGM (Flash Glucose Monitoring) ou CGM (Continuous Glucose Monitoring) chez les patients adultes concernés par l'indication revendiquée.	L'indication de l'objectif est plus restreinte que l'indication demandée au remboursement sur deux paramètres : – en raison de la transposabilité limitée de la population simulée à la population d'analyse au regard de l'absence de prise en compte de la population pédiatrique, cette-dernière est exclue de l'analyse ; – la comparaison se limite aux MDI + FGM et MDI + CGM en raison de l'absence de données disponibles pour une comparaison aux pompes externes. L'industriel reconnaît qu'en raison du manque d'exhaustivité des comparateurs, l'analyse ne permet pas d'évaluer à proprement parler l'efficience du système MiniMed 780G.	Mineure
Choix structurants		
Type d'analyse : ACE + ACU	Conforme	Aucune
Perspective : système de santé	Conforme	Aucune
Horizon temporel : fixé à 40 ans L'industriel argumente le choix d'un horizon temporel fixé à 40 ans par : – l'histoire naturelle de la maladie : le diabète de type 1 est une maladie chronique qui, à long terme, entraîne des complications dégénératives macro et microvasculaires. Ces complications peuvent causer des handicaps, des incapacités, une altération de la qualité de vie, et une augmentation de la mortalité. Elles apparaissent généralement 10 à 20 ans après le début du déséquilibre glycémique. – la prise en charge de la maladie : le traitement du diabète de type 1 repose sur une insulinothérapie et une surveillance glycémique continue. Ce traitement, qui est à vie, permet, lorsqu'il est bien suivi, de maintenir des profils	L'industriel argumente que le diabète de type 1 est une maladie chronique avec des complications dégénératives macro et microvasculaires apparaissant 10 à 20 ans après le début du déséquilibre glycémique. Ceci est cohérent avec la littérature médicale, soulignant l'importance d'un suivi à long terme pour évaluer pleinement les impacts du traitement sur la santé des patients. L'argument selon lequel l'espérance de vie des patients atteints de diabète de type 1 est réduite par rapport à la population générale, mais tend à s'améliorer grâce aux progrès médicaux, est pertinent. Une évaluation sur 40 ans permet de capturer ces effets, mais il est nécessaire de prendre en compte les incertitudes liées aux projections de longévité et aux	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SED	Réserve
glycémiques équilibrés. Cela aide à éviter l'apparition de complications à long terme. – L'espérance de vie des patients : les patients atteints de diabète de type 1 ont une espérance de vie réduite par rapport à la population générale. Cette différence tend à diminuer grâce aux améliorations dans la prise en charge médicale et la prévention des complications. L'espérance de vie peut varier selon les facteurs de risque individuels. <i>Analyses de sensibilité : 10 ans (RDCR +157,7%), 20 ans (RDCR +68,5%), 30 ans (RDCR +20,4%) et 60 ans (RDCR -3,7%).</i>	changements possibles dans les standards de soins. Toutefois, l'exploration d'horizons temporels alternatifs a permis de tester l'impact de l'horizon temporel sur les résultats.	
Actualisation : 2,5% tout au long de l'horizon temporel. <i>Analyses de sensibilité : par ex. 0% (RDCR -22,1%), 4% (RDCR +19,3%)</i>	Le choix d'appliquer un taux d'actualisation de 2,5% et constant sur un horizon temporel de 40 ans n'est pas conforme aux recommandations méthodologiques de la HAS. L'industriel justifie ce choix par la contrainte technique liée à l'implémentation du modèle économique retenu, ne permettant pas de considérer un taux d'actualisation variant dans le temps. Toutefois, l'impact de ce choix est attendu faible notamment du fait que le taux d'actualisation de 2,5% est conforme aux recommandations pour les 30 premières années de l'horizon temporel.	Mineure
Population d'analyse : Population pour laquelle une partie du remboursement est revendiqué, qui représente la population de patients diabétiques de type 1 adultes, éligibles à la mise sous pompe à insuline, dont l'équilibre glycémique préalable est insuffisant (taux d'HbA1c $\geq$ 8%), en dépit d'une insulinothérapie intensive bien conduite (dose quotidienne totale d'insuline $\geq$ 8 unités par jour) par multi-injections sous-cutanées d'insuline et d'une autosurveillance glycémique pluriquotidienne ($\geq$ 4/jour).	La population d'analyse est plus restreinte que celle revendiquée au remboursement ce qui réduit le champ des résultats de l'analyse de l'efficacité. En effet, d'une part la population pédiatrique est exclue de l'analyse et d'autre part cette analyse est limitée aux MDI + FGM et MDI + CGM en raison du manque de données disponibles pour les pompes externes. Toutefois, la population d'analyse est cohérente avec l'objectif de l'analyse de l'efficacité.	Aucune
Options comparées Intervention évaluée : système MiniMed 780G intégrant la technologie SmartGuard associé au capteur Guardian Sensor 3 et au transmetteur Guardian 3 Link BLE. Comparateurs inclus : mutli-injections quotidiennes (MDI) couplé à un système de mesure du glucose interstitiel flash (FGM) ou continu (CGM). Comparateurs exclus : – pompes à insuline (filaire ou patch) + système de mesure du glucose interstitiel FGM ou CGM.	Les comparateurs retenus et les arguments motivant le choix retenu en analyse de référence sont bien explicités par l'industriel. Selon les données de la LPP'AM de 2016 à 2023, l'industriel a identifié que les pompes externes représentent 87,75% des parts de marché dans le diabète de type 1 (DT1) au sens large (non spécifique à l'indication demandée au remboursement) et les boucles semi-fermées représentent 12,25% (cf. Tableau 6). L'étude ENTRED 3 révèle qu'en 2019 dans le DT1 au sens large, 36,2% [29,8-43,0] des personnes atteintes de diabète de type 1 avaient été remboursées pour une pompe à insuline au	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SED	Réserve
– boucles semi-fermées. L'industriel argumente l'exclusion des pompes externes par : – le résultat d'une revue de la littérature concluant à l'impossibilité technique d'inclure les pompes externes ; – ce choix représente un choix conservateur en raison d'une part du coût plus élevé des pompes externes par rapport au comparateur MDI + FGM ou MDI + CGM et d'autre part d'une hypothèse d'équivalence d'efficacité des MDI par rapport aux pompes externes. L'industriel argumente l'exclusion des boucles semi-fermées par : – la place revendiquée pour MiniMed 780G dans la stratégie thérapeutique par rapport à ses concurrents ; le coût inférieur revendiqué pour MiniMed 780G par rapport à ses concurrents (cf. Source : Rapport technique de l'effcience du 13/06/2024 transmis par l'industriel – Tableau 7). <i>Analyse de sensibilité : comparaison de MiniMed 780G aux pompes externes à partir de l'étude de Christensen et al. (2024) (MiniMed 780G dominant).</i>	cours des 12 derniers mois, et que 66% [58,7-72,8] avaient été remboursées pour des capteurs de mesure continue de la glycémie. L'exclusion des pompes externes de l'essai clinique ADAPT n'a pas été discutée par l'industriel alors qu'elles représentent une part importante d'utilisation dans le DT1. L'industriel a réalisé une revue systématique de la littérature visant à identifier une source permettant l'inclusion des pompes externes en analyse de référence. L'étude de Christensen et al. (2024) comparant le système MiniMed 780G aux pompes externes présente de nombreuses limites : taille de l'échantillon réduit à 40 patients, essai monocentrique, durée de suivi exploitable limitée à 14 semaines, données manquantes liées aux complications à l'inclusion. L'analyse de sensibilité en scénario comparant MiniMed 780G aux pompes externes, en se fondant sur les données cliniques issues de l'étude de Christensen et al. (2024), suggère n une dominance de MiniMed 780G, bien que la portée de cette analyse demeure limitée en raison des contraintes méthodologiques de l'étude mentionnées précédemment. Au regard de l'absence de données permettant l'inclusion des pompes externes comme comparateur dans l'analyse de référence et de leur comparaison à MiniMed 780G en analyse de sensibilité en scénario, leur exclusion est acceptable et reste cohérente à l'objectif. Il est à noter que la comparaison de MiniMed 780G aux MDI + CGM repose sur une analyse exploratoire de l'essai clinique ADAPT. En effet, seule la comparaison de MiniMed 780G aux MDI + FGM constitue l'objectif principal de l'étude ADAPT et une hypothèse d'équivalence en MDI + FGM et MDI + CGM semble avoir été formulée par l'industriel (cf. analyse critique de la section « méthode d'intégration des données cliniques »).	

Modélisation

Population simulée : population de l'essai clinique ADAPT. Analyse de la représentativité : comparaison des caractéristiques de la population de l'essai clinique ADAPT à celles de la population française de l'étude ENTRED 3.	Les caractéristiques des patients de l'essai VEST semblent transposables à celles des patients attendus être traités, documentées dans l'étude ENTRED 3, notamment en termes de répartition selon le sexe, l'IMC et la durée du DT1. Le taux d'HbA1c n'est pas renseigné dans l'étude ENTRED 3, toutefois l'indication de MiniMed 780G est restreinte aux patients avec un taux d'HbA1c $\geq 8\%$, correspondant à la population de l'essai ADAPT.	Aucune						
<table><tr><th></th><th>ADAPT N = 82 (ITT)</th><th>ENTRED 3 N=412</th></tr><tr><td>Âge moyen (années)</td><td>40,6</td><td>47</td></tr></table>		ADAPT N = 82 (ITT)	ENTRED 3 N=412	Âge moyen (années)	40,6	47		
	ADAPT N = 82 (ITT)	ENTRED 3 N=412						
Âge moyen (années)	40,6	47						

Évaluation déposée par l'industriel			Analyse critique SED	Réserve
Sexe Homme (%)	54%	57,2%		
Poids moyen (kg)	79,15	NR		
Indice de masse corporelle (IMC) (kg/m2)	26,4	26,0 Avec 29,2% de l'effectif en surpoids et 20,7 présentant une obésité		
Durée du DT1 (années)	18,45	>20 ans		
HbA1c (%)	9,035	NR		
HbA1c (mmol/mol)	75,3	NR		
isCGM scans,(nombre moyen par jour)	8,9	NR		
Dose quotidienne (total d'insuline, unité) (moyenne, écart type))	53,8	NR		
Modèle : Le modèle économique retenu est le IQVIA CORE Diabetes Model (CDM), version 9.5, présenté en Figure 1 du complément C. Il s'agit d'un modèle de simulation non produit-spécifique fondé sur des sous-modèles de Markov interdépendants qui simulent l'histoire naturelle des patients diabétiques à long terme via la survenue des complications du diabète micro- et macro-vasculaires. Etats du modèle : Le IQVIA CORE Diabetes Model est constitué de 17 sous-modèles de Markov interdépendants qui permettent de modéliser : – L'infarctus du myocarde (IM) ; – L'angine de poitrine ; – L'insuffisance cardiaque congestive ; – L'accident vasculaire cérébral ; – La maladie vasculaire périphérique ; – La maladie rénale diabétique (dont microalbuminurie, protéinurie brute, insuffisance rénale terminale) ;			Le modèle retenu par l'industriel dans l'analyse de l'efficience est un modèle publié dans la littérature et non conçu spécifiquement pour le produit évalué. Le recours à un modèle issu de la littérature a été accepté au regard de la complexité de la pathologie étudiée. Toutefois, cela ne préjuge pas de l'acceptabilité des choix méthodologiques qui découlent de la structure intrinsèque du modèle. Le modèle retenu présente plusieurs limites liées à sa structure, qui restreignent son adaptabilité aux bonnes pratiques de modélisation, notamment : – le recours à des données d'efficacité issues de la littérature qui ne peuvent être modifiées ; – l'incapacité à conduire des analyses multitraitements simultanément et des analyses de sensibilité déterministes et probabilistes, directement à partir des résultats obtenus dans le modèle ; – l'impossibilité de modifier manuellement certains choix et hypothèses de modélisation (ex. l'application d'un taux d'actualisation variant dans le temps).	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SED	Réserve
– L'ulcère du pied et l'amputation ; – La rétinopathie diabétique de fond et rétinopathie diabétique proliférante ; – L'œdème maculaire ; – La cataracte ; – La neuropathie diabétique périphérique ; – La dépression ; – Les événements hypoglycémiques (majeurs et mineurs) ; – L'acidocétose ; – L'acidose lactique ; – L'Œdème pulmonaire ; – La mortalité non spécifique. Le modèle retenu par l'industriel, permet de modéliser la survenue et l'évolution des complications liées au diabète à partir d'équations de risques qui intègrent les caractéristiques des patients issues de la littérature ou à partir de taux de survenue observés. La structure du modèle est détaillée dans la Figure 1 en annexe.	Au regard de l'ensemble de ces éléments, bien que le modèle semble assez adéquat pour modéliser l'évolution naturelle de la maladie, les limites liées principalement aux contraintes techniques qui ne permettent pas la mise à jour du modèle auraient dû être discutées.	
Événements intercurrents Effets indésirables : Aucun EI de grade 3 et 4 lié au dispositif médical n'a été observé dans l'essai clinique pivot ADAPT. Les EI de grade 1-2 observés n'ont pas été pris en compte. L'industriel argumente ce choix par l'absence de prise en charge particulière et l'absence d'impact pour ces EI. Complications : L'estimation des complications est prise en compte au travers des équations de prédiction de risque du CDM à partir des données DCCT/EDIC. Les complications sont prises en compte à travers les différents sous-états du CDM. Arrêts de traitement : aucun arrêt de traitement n'est considéré dans l'analyse. Traitement ultérieur : aucun traitement ultérieur n'est considéré dans l'analyse. <i>Analyses de sensibilité : prise en compte des événements hypoglycémiques sévères (0 dans le bras MiniMed – 64 dans le bras MDI) (RDCR -17,3%), prise en compte des événements hypoglycémiques sévères (32 dans le bras MiniMed – 64 dans le bras MDI) (RDCR -8,9%).</i>	Effets indésirables : La définition et la présentation des effets indésirables est acceptable. Arrêts de traitement et traitements ultérieurs : l'industriel ne discute pas le choix de ne pas considérer des arrêts de traitement en cas d'échec et de l'éventuel changement vers une autre stratégie thérapeutique. Bien que les effets indésirables liés à MiniMed soient uniquement de grade 1-2 et ne nécessitent pas de prise en charge, leur survenue pourrait conduire le patient à s'orienter vers d'autres alternatives. L'impact de ce choix sur les résultats est inconnu.	Mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SED	Réserve
Gestion de la dimension temporelle Durée de simulation : 40 ans. Cycles : 1 an pour tous les sous-modèles, sauf ceux d'hypoglycémie de type 1 (1 jour), d'hypoglycémie de type 2 (3 mois) et d'ulcère du pied (1 mois). Aucune correction de demi-cycle n'est appliquée. Hypothèses d'extrapolation : L'effet traitement est maintenu sur tout l'horizon temporel.	L'intégration d'un effet traitement constant dans le temps est peu explicité par l'industriel. Il s'appuie sur les données de l'étude de Choudhary et al. (2023) afin de justifier cette hypothèse, toutefois, l'étude a permis de documenter le maintien de l'effet traitement sur 12 mois. Aucune donnée n'a été fournie pour appuyer l'hypothèse d'un maintien de l'effet traitement sur le reste de l'horizon temporel qui pour rappel s'étend sur 40 années. Ainsi, la pertinence de l'hypothèse d'un effet traitement maintenu sur l'ensemble de l'horizon temporel ne peut être évaluée en raison de l'absence de justification étayée de ce choix, de discussion sur une potentielle perte de performance du dispositif médical avec le temps, et de l'absence d'analyse de sensibilité en scénario pour explorer l'incertitude entourant cette hypothèse.	Importante
Méthode d'intégration des données cliniques : Sources de données : – Essai clinique ADAPT : étude contrôlée, ouverte, prospective et randomisée, multicentrique menée dans 14 centres européens dont 6 français, évalue l'efficacité et la tolérance de MiniMed 780G par rapport à la multi-injections sous-cutanées d'insuline et porte sur la population demandée au remboursement. Les données de l'essai ont été utilisées pour estimer l'effet traitement des deux bras comparés (MiniMed 780G versus MDI + FGM/CGM). – Etude Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) (Nathan et al. 2014), menée entre 1983 et 1993 chez 1 441 patients atteints d'un DT1 aux Etats-Unis et au Canada comparant les effets d'une thérapie conventionnelle sur le contrôle de la glycémie aux effets d'une thérapie intensive (maintien d'un taux d'HbA1c $\leq 6\%$) sur les complications du diabète. L'étude DCCT est prolongée par l'étude Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) (Nathan et al. 2014), menée de 1994 à aujourd'hui et a étudié l'incidence et les facteurs prédictifs des maladies cardiovasculaires, ainsi que les complications oculaires, rénales ou encore celles liées aux nerfs. Ces deux études ont été utilisées pour estimer l'évolution du taux d'HbA1c à long terme ainsi que pour certaines probabilités de transitions associées aux sous-modèles correspondant à l'évolution des complications.	Les paramètres à l'inclusion correspondant aux « paramètres par défaut du CDM » ne sont pas précisés par l'industriel. La progression du taux HbA1c à long terme et la probabilité de survenue des complications sont estimées à partir des études DCCT/EDIC. D'après l'analyse conduite par l'industriel comparant les caractéristiques des patients issus de ces études à celles des patients inclus dans l'essai pivot ADAPT, on observe des tendances similaires concernant la répartition du genre, un IMC supérieur à la normale, une durée de la maladie cohérente entre les études et le taux d'HbA1C $\geq 8,0\%$. Toutefois, la transposabilité de l'évolution de la glycémie et des complications associées au diabète des patients issus des études DCCT/EDIC à l'évolution de la glycémie observée en pratique courante actuelle n'est pas assurée, notamment au regard de l'évolution de la prise en charge. En effet, l'étude DCCT a été initiée à la fin des années 1980 et l'étude EDIC dans les années 1990. Or la prise en charge de certaines comorbidités liées au diabète a évolué depuis (ex : introduction des statines pour la prise en charge de l'excès de cholestérol). Ces évolutions pourraient modifier la cinétique d'évolution de certaines caractéristiques des patients. L'industriel reconnaît ces limites, notamment l'amélioration des connaissances des patients en matière de santé et l'amélioration des voies de prise en charge depuis la réalisation des études DCCT et EDIC. L'industriel mentionne qu'il s'agit des seules données disponibles pour la modélisation de l'évolution du DT1. Toutefois, en l'absence de la conduite d'analyses de sensibilité testant d'autres sources, l'impact de ce choix sur la modélisation de l'efficacité demeure inconnu. Il est à noter également que dans le sous-modèle des maladies vasculaires périphériques, les ajustements sur les facteurs de risque pour l'estimation des probabilités de	Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SED	Réserve
– Les publications de Morioka T et al. (2001) et Wiesbauer et al. (2010) sont respectivement utilisées pour estimer l'impact d'une réduction du taux d'HbA1c sur le risque de mortalité en cas de dialyse ou de transplantation. Méthode d'estimation des paramètres d'efficacité du modèle : Données à l'inclusion : Les caractéristiques démographiques et les complications à l'inclusion sont estimées à partir de l'essai clinique ADAPT. Le modèle se base sur la simulation d'une cohorte de 1000 patients à partir des caractéristiques du patient moyen d'ADAPT via une méthode de <i>bootstrapping</i>. Les proportions de patients à l'inclusion ayant eu des complications sont présentées dans le Tableau 11. Les autres paramètres pris en compte sont les paramètres par défaut du CDM : – la dépression ; – les événements hypoglycémiques (majeurs et mineurs) ; – l'acidocétose ; – l'acidose lactique ; – l'œdème pulmonaire ; – la mortalité non spécifique. Estimation de l'efficacité : – la diminution du taux d'HbA1c due au traitement est estimée à partir des données de l'essai clinique ADAPT : • patients équipés de MiniMed : réduction du taux d'HbA1c de 1,54% (9,00% à 7,32%) ; • patients sous MDI : réduction du taux d'HbA1c de 0,20% (9,07% à 7,32%) ; – la progression du taux d'HbA1c à long terme est estimée à partir des données des études DCCT/EDIC : +0,045% par an ; – les probabilités de transition vers les 16 sous-modèles qui sont associés aux différentes complications du diabète reposent sur 8 équations de risques – définies principalement à partir des études DCCT et EDIC – dont les coefficients dépendent des données cliniques. Ces probabilités sont ajustées en fonction de l'HbA1c, de la PAS et de l'effet de mémoire métabolique ;	transition de ce sous-modèle ne sont effectués que pour le taux d'HbA1c sur la base de l'UKPDS (Stratton et al., 2000). Les autres facteurs de risques utilisés pour l'estimation de ces probabilités (âge, sexe, tension artérielle, hypertension de stade 1, hypertension de stade 2, présence de diabète, nombre de cigarettes par jour, taux de cholestérol et antécédents d'IC) sont issus de la publication D'Agostino et coll. 2000. Les caractéristiques des patients issus de cette publication ne sont pas comparées à celles de l'essai clinique ADAPT ni à celles d'Entred 3, rendant ainsi la transposabilité des caractéristiques des patients issus de la publication D'Agostino et coll. 2000 à celles de l'essai ADAPT et Entred 3 incertaine. La source des données utilisées pour la comparaison de MiniMed 780G au comparateur MDI + FGM n'est pas précisée. En effet, la réduction de 0,20% du taux d'HbA1c concerne le résultat de l'analyse principale comparant le groupe de patients équipés de MiniMed 780G aux patients sous MDI + FGM. Pour rappel, la comparaison de MiniMed 780G aux MDI + CGM repose sur une analyse exploratoire. Ceci génère une forte incertitude sur l'effet traitement relatif estimé et modélisé. La proportion de patients sous MDI combinée à un CGM dans l'essai et en vie réelle n'est pas communiquée par l'industriel et l'impact de ce choix sur les résultats de l'analyse est inconnu. Un risque spécifique de mortalité est appliqué uniquement à certaines complications associées à un risque de mortalité élevé et pour lesquelles une source de données permettant d'estimer ce risque était disponible. La méthode est acceptable, toutefois l'industriel n'a pas discuté des sources retenues or la prise en charge de ces complications pouvant différer entre les différents pays peut avoir un impact sur la survie des patients.	Importante Importante Mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SED	Réserve
– les probabilités de transition à l'intérieur des sous-modèles correspondant à des complications sont estimées à partir de sources externes présentées dans le Tableau 12. Certaines probabilités dépendent de l'âge des patients – auquel cas l'âge des patients ADAPT a été appliqué et du temps passé dans le sous-modèle, tandis que d'autres sont fixes. Des exemples de probabilité de transition sont présentés dans le Tableau 13. Mortalité : L'estimation de la mortalité repose sur une approche non combinée : cette approche repose sur l'application d'un risque de décès spécifique à certains événements et d'un risque de décès, non spécifique au diabète, appliqué indépendamment de l'état dans lequel le patient se trouve. L'industriel note que les sources utilisées pour l'estimation de la mortalité spécifique associée à certaines complications sont actualisées en fonction des nouvelles publications. Les risques de décès spécifiques par type de complication et leurs sources sont présentés dans le Tableau 14. Les risques de décès non spécifiques sont estimés à partir des données de l'INSEE. <i>Analyses de sensibilité : progression stable de l'HbA1c – 0% (RDCR+9,7%).</i>		

Validation

Validation technique : l'industriel indique qu'il a réalisé, dans le cadre de la validation technique, un contrôle qualité des fonctionnalités techniques du modèle. Cela a inclus des tests sur la logique des résultats générés et une vérification des formules pour identifier toutes les possibles erreurs d'écriture. Ce contrôle qualité a été effectué par une personne n'ayant pas participé au développement du modèle. Validation interne : L'étude ADAPT ne disposant pas de données sur le long terme permettant de documenter l'évolution des patients et notamment des complications liées au diabète, l'industriel a exploré la validité du modèle CDM par rapport aux études DCCT/EDIC en s'appuyant sur les travaux de McEwan et al. (2014) et de Grant et al. (2012).	Validation technique : acceptable. Validation interne : la validation interne réalisée par l'industriel ne correspond pas à l'exercice de validation interne tel que défini dans les recommandations méthodologiques de la HAS. Aucune comparaison entre les résultats obtenus avec le modèle de micro-simulation version 9.5 de l'IQVIA CDM et les données d'efficacité mobilisées dans l'analyse n'a été conduite. L'exercice proposé par McEwan et al. (2014) et Grant et al. (2012), s'apparente davantage à une validation technique de la version 8.5 de l'IQVIA CDM. Validation externe : bien que l'étude de Christensen et al. (2024) aille dans le sens d'un effet positif de MiniMed 780G survenant dans un délai court puis se stabilisant,	Importante
---	---	------------

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SED	Réserve
Validation externe : l'industriel a réalisé une revue systématique de la littérature afin d'identifier des sources de données à mobiliser dans l'exercice de validation externe. Une seule étude a été identifiée comme répondant aux caractéristiques de la population d'analyse de l'étude ADAPT, notamment concernant le critère du taux d'HbA1c $\geq 8\%$. Cette étude de Christensen et al. (2024), a permis de comparer l'évolution du taux d'HbA1c avec celui du modèle CDM. Validation croisée : l'industriel a réalisé une revue systématique afin d'identifier les évaluations médico-économiques ayant porté sur MiniMed 780G. deux études ont été identifiées, celle de Lambadiari et al. (2022) et de Jendle et al. (2021). Les résultats de ces études sont présentés dans le Tableau 23, en annexe.	l'exercice de validation externe n'a pas permis de tester l'évolution des complications diabétique. Toutefois, les données fournies par l'industriel, notamment concernant les résultats de la revue systématique de la littérature montrent que cela est dû à l'indisponibilité de sources de données permettant la réalisation de cet exercice. Validation croisée : les études identifiées par l'industrielle n'ont pas porté sur une indication exactement superposable à celle de la présente évaluation notamment en ce qui concerne le taux d'HbA1c $\geq 8\%$. Par ailleurs, ces études ont été réalisées suivant certains choix méthodologiques non conformes aux recommandations de la HAS notamment en ce qui concerne la prise en compte des coûts indirects dans la modélisation. Ces éléments sont à prendre en compte dans l'interprétation des résultats de l'exercice de validation croisée.	
Estimation de l'utilité		
Sources de données : - Recueil de données de qualité de vie au cours de l'essai pivot ADAPT à l'aide d'un questionnaire spécifique « d'inquiétude » à l'initiation, à 6 mois et à 12 mois. Un mapping en données EQ-5D a été réalisé via l'algorithme de Currie et al. 2006. - Etats de santé intégrant les événements et complications : l'estimation des scores d'utilité associés aux événements et aux complications du DT1 s'appuie sur des données de qualité de vie issues de la littérature : - étude de Sullivan 2016 : les scores d'utilité sont estimés à partir de données de qualité de vie collectées par le questionnaire EQ-5D-3L dans un échantillon de patients diabétiques américains (n= 20 705 patients) et valorisés avec une matrice française ; - revue systématique de la littérature de Smith-Palmer 2016 : en cas d'absence de données dans l'étude de Sullivan 2016 et lorsque l'hypothèse d'équivalence entre les deux bras n'était pas envisageable ; - impact de l'IMC : publication de Søltoft et al. 2009. L'industriel argumente le choix d'estimer les scores d'utilité liés aux complications à partir de données de la littérature par l'évolution à long terme du DT1 qui entraîne l'apparition des complications à distance et pour lesquelles l'impact ne peut pas être observé au cours de l'essai ADAPT.	Impact du traitement : Le questionnaire EQ-5D n'a pas été utilisé dans l'essai pivot ADAPT sans que cela soit justifié et ce, malgré le fait que ce-dernier ait été déjà utilisé dans de précédentes évaluations économiques portant sur des maladies chroniques. En effet, il est rappelé qu'à court terme, quelle que soit la spécificité des maladies, les données colligées dans les essais pivots doivent être utilisées et qu'à long terme ces données peuvent faire l'objet d'ajustements via des hypothèses ou l'utilisation des données externes peut être envisagée à condition que celles-ci soient compatibles avec l'indication, la population simulée et les états de santé définis selon l'histoire de la pathologie. Ainsi, l'argumentation de la courte durée de l'essai clinique nécessitant le recours à des données externes pour l'estimation des scores d'utilité à moyen et long terme est entendable, toutefois cet argument ne permet pas de justifier l'absence de collecte de données de qualité de vie à travers un questionnaire EQ-5D dans l'essai clinique pour estimer les scores d'utilité à court terme. Pour la mesure de l'impact du traitement sur la qualité de vie, l'industriel indique que l'accès à un dispositif permettant le contrôle et la gestion en continue des besoins en insuline apporte un gain en qualité de vie qui a pu être mesuré dans le cadre de l'essai ADAPT par un score spécifique traduit en utilité EQ-5D via l'algorithme de Currie et al (2006). Ce choix suscite plusieurs critiques interrogeant sur sa pertinence et sa robustesse, notamment :	Majeure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SED	Réserve
La comparaison des caractéristiques des patients issus des différentes sources mobilisées pour l'estimation des scores d'utilité est présentée en Annexe 2 dans les Tableau 15 et Tableau 16. Méthode d'intégration des données d'utilité : - Impact lié au traitement : - en se fondant sur l'étude de Curie et al. 2006, la baisse d'un point du score d'inquiétude correspond à un gain d'utilité de 0,008 selon l'indice EQ-5D ; - un gain annuel d'utilité de 0,016 est appliqué pour le groupe traité par MDI et de 0,054 pour le groupe traité par MiniMed 780G. - Impact lié aux évènements et complications : - un différentiel d'utilité lié à l'âge est appliqué afin de tenir compte de la différence d'âge entre les patients de l'essai clinique ADAPT et les patients de l'étude de Sullivan 2016 ; - une hypothèse d'équivalence entre les deux bras était appliquée en cas d'absence de données, lorsqu'un proxy était disponible dans l'étude de Sullivan 2016 et lorsque l'industriel a jugé cette équivalence comme « raisonnable » ; - les résultats issus de la SLR de Smith-Palmer 2016 étaient utilisés en cas d'absence de données, lorsqu'aucun proxy n'était disponible dans l'étude de Sullivan 2016 et lorsque l'industriel a jugé que cette équivalence n'est pas « raisonnable » ; - l'estimation des scores d'utilité associés à l'hémodialyse, la dialyse péritonéale et la transplantation, ainsi que ceux relatifs aux hypoglycémies sont issus de sources utilisant respectivement le pari standard et l'arbitrage temporel. - Impact de l'IMC sur la qualité de vie : utilisation d'un modèle polynomial fondé sur la publication de Søtoft et al. 2009. Les scores d'utilité intégrés dans le modèle ainsi que les sources utilisées sont présentés en Annexe 2 dans le Source : Rapport technique de l'efficience du 13/06/2024 transmis par l'industriel Tableau 17. <i>Analyses de sensibilité : données d'utilité à partir de la SLR de Smith-Palmer et al. (RDCR-10,6%), données d'utilité à partir de la SLR de Beaudet et al.</i>	- La méthode retenue n'est pas conforme aux recommandations du guide méthodologique. Pour rappel, celui-ci recommande l'utilisation d'une matrice de pondération française ou un mapping adapté et validé ; - Il apparaît que l'industriel a utilisé une équation de prédiction de l'EQ-5D fondée sur une régression linéaire multivariée incluant les variables contribuant à la prédiction de l'EQ-5D. Cette approche descriptive ne correspond à aucune méthode de mapping car cette dernière transforme les mesures d'un instrument de qualité de vie spécifique en mesures (scores) d'un instrument de qualité de vie générique (ici l'EQ-5D) ; - Enfin la régression décrite dans la publication de Currie et al. (2006) est sujette à d'autres limites mentionnées dans la publication (e.g. la difficulté de caractériser l'hypoglycémie ou encore certains événements indésirables qui peuvent être corrélés, à tort, à l'hypoglycémie). Cette étude n'a, par ailleurs, pas fait l'objet d'une validation externe dans plusieurs pays et sa transposabilité aux caractéristiques de la population simulée n'a pas été vérifiée et à minima discutée. L'industriel argumente qu'un éventuel risque de double comptage du bénéfice lié au dispositif MiniMed à la fois à travers la prise en compte d'un score d'utilité associé aux états de santé représentant les complications, et à la fois à travers un score d'utilité spécifique au traitement reçu n'est pas plausible au regard de la temporalité de l'essai clinique qui n'est pas susceptible de capter l'évolution des patients au travers des états de santé. Cette justification pourrait être acceptable à court terme. Néanmoins, aucune discussion n'est portée sur la plausibilité du maintien de ce gain d'utilité spécifique au traitement reçu sur tout l'horizon temporel (notamment à moyen et long terme). En effet, l'estimation des utilités n'intègre aucun ajustement sur l'âge et sur la survenue des complications. Cela peut induire un risque de double comptage au long terme, au moment de la survenue des complications. Etats de santé intégrant les événements et complications : Au regard de l'évolution long terme de la maladie et de la durée de l'essai clinique pivot ADAPT, le recours à des sources de données externes pour l'estimation des scores d'utilité relatifs aux complications correspondant aux états de santé du modèle est acceptable en l'absence d'alternative. Toutefois, cette méthode présente plusieurs limites : Concernant l'étude de Sullivan et al. 2016 : - La comparaison des caractéristiques des patients issus de l'essai clinique ADAPT à celles des patients issus de l'étude Sullivan 2016 – mobilisée pour l'estimation de	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SED	Réserve
(RDCR+20,7%), score d'utilité additionnel annuel de 0,0432 (RDCR12,0%), Score d'utilité additionnel nul (RDCR+59,6%).	la majeure partie des complications – (Tableau 16 ET) montre une hétérogénéité sur l'âge moyen (40,6 ans dans l'essai ADAPT vs 60 ans dans l'étude de Sullivan 2016), or l'étude de Currie et al. 2006 indique que les enquêtes auto-administrées entraînent un biais de réponse en faveur des personnes plus âgées. Les taux de complications, la durée du DT1 et le taux d'HbA1c ne sont pas renseignés pour l'étude de Sullivan 2016. – L'étude de Sullivan intègre à la fois des patients atteints de DT1 mais aussi des patients atteints de DT2 et les scores ne sont donc pas spécifiques aux patients atteints de DT1. Ainsi, la transposabilité des caractéristiques des patients mobilisés pour l'estimation des scores d'utilité relatifs aux complications aux caractéristiques de la population simulée n'est pas assurée ; – L'industriel indique que « les résultats ont été traduits selon les algorithmes de différents pays dont celui de la France », suggérant qu'il existe une hétérogénéité dans les méthodes des algorithmes employés. De plus, les préférences des populations peuvent être différentes (en raison notamment de la prise en charge du diabète). Ainsi, la transposabilité de ce choix sur la population simulée n'est pas donc assurée ; – Les limites présentées dans l'article de Sullivan et al. 2016 n'ont pas été discutées par l'industriel : • la potentielle insuffisance de différenciation des comorbidités et des sous-groupes, • l'exclusion de certaines comorbidités telles que les hypoglycémies, photocoagulations rétinienues, hémorragies du corps vitreux et angines instables, • le manque d'interprétation d'autres comorbidités comme chroniques telles que les infections génitales ou les événements gastro-intestinaux ; – Les utilités correspondant aux complications ont fait l'objet d'un mapping insuffisamment décrit et non discuté par l'industriel. L'étude d'Evans et al. 2013 est mobilisée pour l'estimation des désutilités relatives aux hypoglycémies en utilisant une méthode d'éllicitation directe des préférences (méthode <i>Time Trade Off</i>) contrairement aux mesures des scores d'utilité mentionnées dans les sources de données externes ci-dessus (ex. Currie et al. 2006, Sullivan et al. 2016). Cette approche d'estimation des scores d'utilité est non seulement non-conforme aux recommandations méthodologiques actuelles mais risque fortement de créer un problème d'ancrage d'ordre qualitatif se manifestant par un mélange de mesures issues de sources hétérogènes d'éllicitation des préférences (valeur score	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SED	Réserve
	d'utilité = mesures issues d'instruments génériques + mesures issues de méthode directe d'élicitation des préférences). Au-delà de ces limites, l'industriel ne propose pas une analyse de transposabilité des caractéristiques de cette étude à celle de la population française de l'indication simulée dans le modèle. Il ne discute pas si les limites mentionnées par les auteurs de cette étude n'entravent pas non plus leur transférabilité à l'évaluation économique proposée soumise par l'industriel. La revue systématique de la littérature de Smith-Palmer 2016 est mobilisée pour l'estimation des désutilités relatives aux événements pour lesquels aucun proxy dans la liste des complications disponibles ne semblait adapté. La matrice de pondérations utilisée pour l'estimation des scores d'utilité issus cette revue de la littérature n'est pas décrite. Le CDM utilise un modèle polynomial pour refléter l'impact de l'IMC sur la qualité de vie à partir de la publication de Søltoft et al. 2009, dont les données ont été recueillies à partir d'un questionnaire EQ-5D. Outre le fait que la transposabilité de la population d'analyse de cette étude (i.e. population anglaise) à la population française de l'indication (et la population simulée) n'a pas été vérifiée et à minima discutée, il existe un risque de double-comptage traduisant une forte et potentielle corrélation entre l'IMC et la survenue de certaines complications. Ce risque de double comptage n'a été ni exploré, ni discuté par l'industriel. L'ensemble de ces éléments génère une forte incertitude sur la valorisation de la qualité de vie associée d'une part à l'impact du traitement et d'autre part aux complications représentant les états de santé du modèle.	

Estimation des coûts

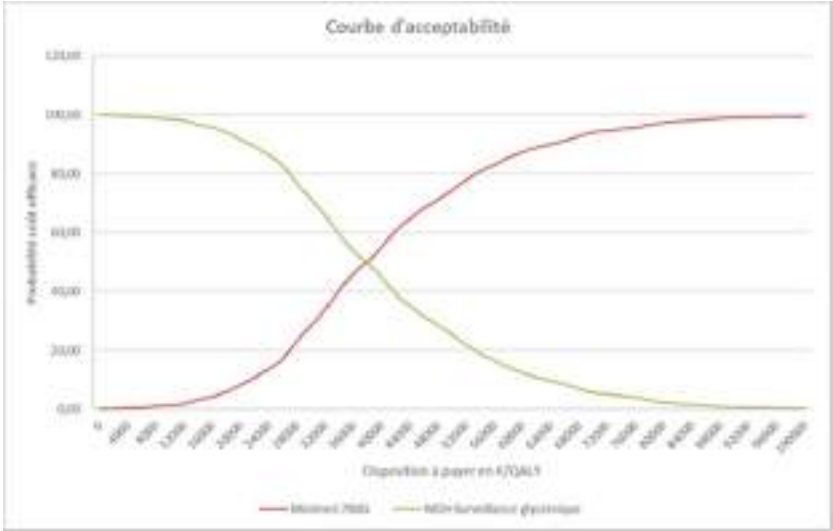
Les coûts sont exprimés en €2023. Lorsque cela était nécessaire, une actualisation des coûts en €2023 à partir de l'indice des prix à la consommation (IPC) des services de santé publié sur le site de l'INSEE a été réalisée. Coûts d'acquisition des traitements : La valorisation des produits et prestations des traitements repose sur la liste des produits et prestations (LPP) remboursables par l'Assurance Maladie. Le coût de l'insuline à courte durée d'action est déterminé selon les tarifs de	Les coûts d'acquisition des traitements proviennent de sources officielles (LPP et BDM_IT), assurant ainsi leur fiabilité et transparence. L'estimation des coûts des complications, basée sur l'étude de Roze et al. 2021, est jugée méthodologiquement acceptable. La robustesse des résultats est explorée par des analyses de sensibilité déterministes, intégrant certaines hypothèses de prix alternatifs. Toutefois, l'industriel n'a pas intégré certains postes de coûts inhérents à la prise en charge des patients. Ainsi, les coûts de transports, ainsi que les coûts de fin de vie n'ont pas été intégrés dans l'analyse de l'efficacité. L'argumentation de l'industriel concernant le caractère conservateur de la non prise en compte des coûts de fin de vie	Importante
--	--	-------------------

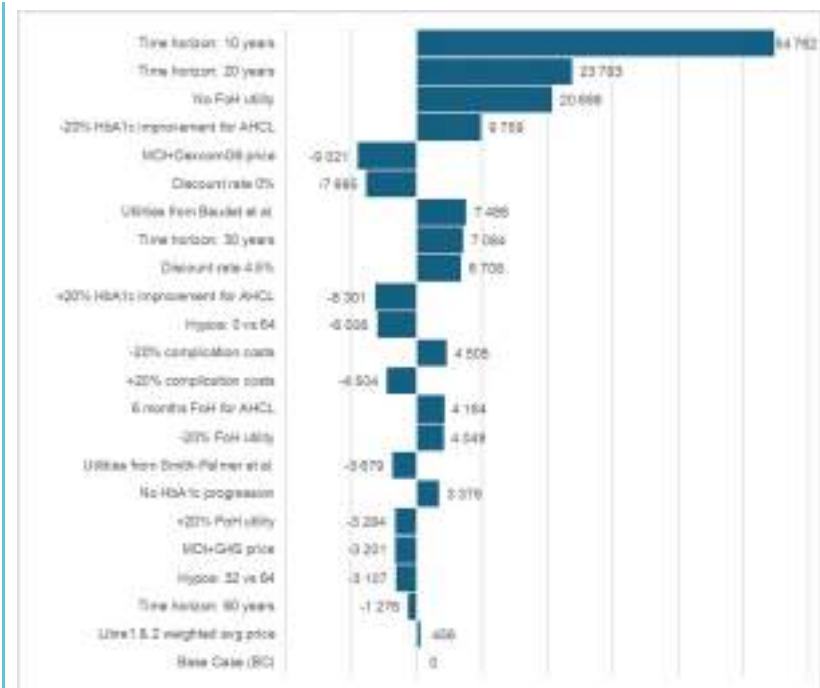
Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SED	Réserve
L'Assurance Maladie, disponibles sur le site BdM_IT, en prenant en compte le Prix Public Toutes Taxes Comprises (PPTTC). Système MiniMed 780G : le détail des coûts relatifs au système MiniMed 780G est détaillé dans le Tableau 18 en annexe. Le coût d'acquisition total annuel est quant à lui détaillé dans le Source : Rapport technique de l'effcience du 13/06/2024 transmis par l'industriel – Tableau 19. – MDI + surveillance : le détail des coûts relatifs bras MDI + surveillance est détaillé dans le Tableau 20 en annexe. Coûts des complications : les complications incluses dans le modèle proviennent de l'étude de Roze et al. 2021, qui visait à évaluer le rapport coût-efficacité d'une pompe à insuline par rapport aux injections multiples d'insuline (MDI) et à l'autosurveillance pour le diabète de type 1. Les coûts des complications sont présentés dans le Tableau 21 en annexe. Coûts de fin de vie : les coûts de fin de vie ne sont pas pris en compte dans le modèle. L'industriel justifie ce choix au regard de son caractère conservateur car il serait attendu plus de décès dans le bras comparateur. Coût des EI (pour l'analyse de sensibilité prenant en compte des hypoglycémies sévères) : Dans l'essai clinique ADAPT, aucun événement indésirable (EI) de grade 3+ lié au dispositif n'a été observé et seuls 2 EI graves non liés au dispositif ont été rapportés. Les EI de grade 1-2 étaient plus fréquents dans le bras MDI (39 EI) que dans l'autre bras (66 EI), mais ils n'ont pas été pris en compte dans l'analyse principale en raison de leur impact négligeable. L'analyse principale exclut les événements d'hypoglycémie sévères, bien que ces derniers soient testés via deux analyses de sensibilité. Le coût des hypoglycémies sévères nécessitant une assistance médicale est basé sur la publication de Roze et al., actualisé en euros de 2023 (Cf. en annexe). Coût des pompes (pour l'analyse de sensibilité intégrant les pompes comme comparateurs) : l'industriel a pu identifier une étude documentant l'efficacité comparative des pompes à insuline + un CGM versus le système MiniMed 780G. les coûts des pompes ont été valorisés de façon homogène à ceux de MiniMed 780G et du traitement MDI+ surveillance (cf. Tableau 24 en annexe).	n'est pas convaincante en l'absence de la conduite d'analyse de sensibilité et à minima d'une discussion approfondie.	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SED	Réserve
Exploration de l'incertitude		
Analyse déterministe sur la variabilité des paramètres : les valeurs de certains paramètres ont été testées en appliquant une variation arbitraire de $\pm 20\%$. Les paramètres testés sont : – la valeur du score d'utilité additionnel ; – la réduction de 1,54 points de % de l'HbA1c ; – les coûts de prise en charge des complications. Analyse de sensibilité déterministes en scénarios : – Choix structurants : horizon temporel et taux d'actualisation. – Hypothèses et choix méthodologiques de modélisation : ratios d'intégration des événements hypoglycémiques sévères, progression stable de l'HbA1c. Analyse de sensibilité probabiliste : – Nombre de simulations assurant la convergence de l'analyse probabiliste : 1 000 – Distributions : • caractéristiques des patients : distribution Normale ; • paramètre d'efficacité : distribution Béta ; • scores d'utilité et désutilités liées aux EI : distribution Béta ; • coûts : distribution Log-Normale. Les paramètres inclus dans la PSA et les distributions sont détaillés dans le Tableau 25, en annexe.	Analyse de sensibilité déterministe sur la variabilité des bornes des paramètres : le modèle retenu par l'industriel ne comportait pas la possibilité de réaliser des analyses de sensibilité déterministe. Lors de l'échange technique, l'industriel a réalisé des analyses de façon manuelle afin d'explorer l'effet de la variabilité des paramètres jugés les plus importants. Bien qu'une analyse incluant plus de paramètres aurait été préférée, les paramètres testés contribuent à explorer l'incertitude.	Importante

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						La probabilité de 80% pour MiniMed 780G d'être efficace est atteinte pour une disposition à payer d'environ 54 000 €/QALY.	
						Courbe d'acceptabilité	
Interventions	Coûts totaux (€)	AVs	QALYs	RDCR (€/AVG)	RDCR (€/QALY)		
MDI + Surveillance	136 528	20,5	14,1	Référence	Référence		
Système MiniMed 780G	215 037	21,4	16,3	90 459	34 732		
						Diagramme en tornade	

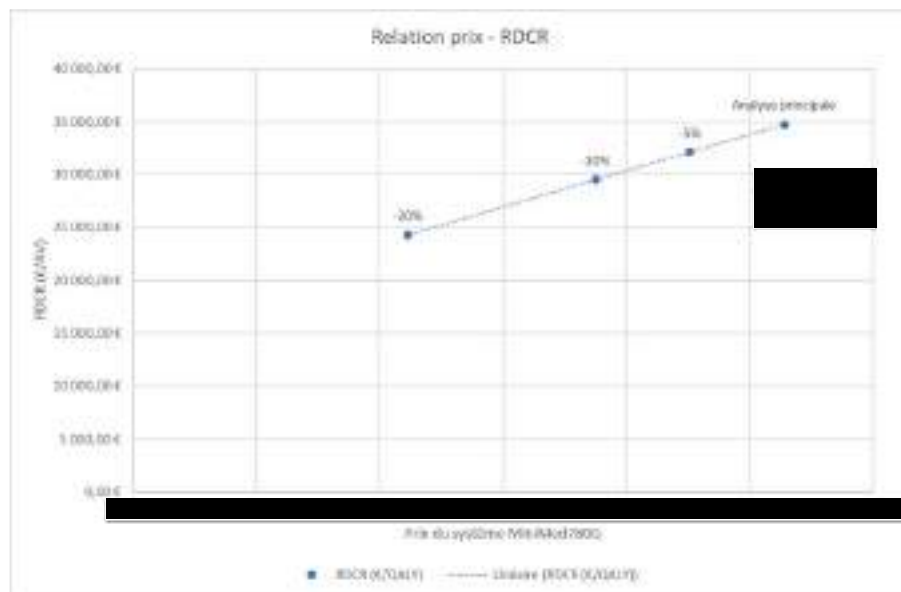


Variation du RDCR en fonction du prix

Graphique de variation du RDCR en fonction du coût d'acquisition de MiniMed 780G (PPTTC)

Analyses de sensibilité en scénario :

Traitement	Total des coûts (€)	Total des QALYs	RDCR (€/QALY)	RDCR : Variation absolue (€)	RDCR : Variation proportionnelle (%)
Analyse 1A : horizon temporel de 10 ans					
MDI + Surveillance	20 282 €	6,5	-	-	-
Système MiniMed™ 780G	68 814 €	7,0	89 494 €/QALY	54 762 €/QALY	157,7%
Analyse 1B : horizon temporel de 20 ans					



RDCR = [REDACTED]

MDI + Surveil- lance	56 791 €	10,5	-	-	-
Système Mi- niMed™ 780G	127 800 €	11,7	58 515 €/QALY	23 783 €/QALY	68,5%
Analyse 1C : horizon temporel de 30 ans					
MDI + Surveil- lance	102 584 €	12,9	-	-	-
Système Mi- niMed™ 780G	178 043 €	14,7	41 816 €/QALY	7 084 €/QALY	20,4%
Analyse 1D : horizon temporel de 60 ans					
MDI + Surveil- lance	156 079 €	14,6	-	-	-
Système Mi- niMed™ 780G	242 328 €	17,2	33 456 €/QALY	1 276 €/QALY	-3,7%
Analyse 2A : taux d'actualisation de 0%					
MDI + Surveil- lance	244 606 €	20,5	-	-	-
Système Mi- niMed™ 780G	347 659 €	24,3	27 047 €/QALY	7 685 €/QALY	-22,1%
Analyse 2B : taux d'actualisation de 4,5%					
MDI + Surveil- lance	90 322 €	11,0	-	-	-
Système Mi- niMed™ 780G	155 685 €	12,5	41 440 €/QALY	6 708 €/QALY	19,3%
Analyse 3A : évènements hypoglycémiques sévères (0 – 64)					
MDI + Surveil- lance	139 469 €	13,7	-	-	-

Système MiniMed™ 780G	215 037 €	16,3	28 726 €/QALY	6 006 €/QALY	-17,3%
Analyse 3B : événements hypoglycémiques sévères (32 – 64)					
MDI + Surveillance	139 469 €	13,7	-	-	-
Système MiniMed™ 780G	216 568 €	16,1	31 625 €/QALY	3 107 €/QALY	-8,9%
Analyse 3C : Variation de -20% de la réduction de 1,54 points de % de l'HbA1c					
MDI + Surveillance	136 528 €	14,1	-	-	-
Système MiniMed™ 780G	223 329 €	16,0	44 491 €/QALY	9 759 €/QALY	28,1%
Analyse 3D : Variation de +20% de la réduction de 1,54 points de % de l'HbA1c					
MDI + Surveillance	136 528 €	14,1	-	-	-
Système MiniMed™ 780G	208 386 €	16,6	28 431 €/QALY	6 301 €/QALY	-18,1%
Analyse 3E : Progression stable de l'HbA1c – 0%					
MDI + Surveillance	123 239 €	14,6	-	-	-
Système MiniMed™ 780G	207 297 €	16,8	38 111 €/QALY	3 379 €/QALY	9,7%
Analyse 3F : Christensen et al., tables de mortalité françaises et utilités de Sullivan					
Pompes externes	245 707 €	12,0	-	-	-
Système MiniMed™ 780G	238 704 €	12,8	Dominant	Dominant	Conclusion modifiée

Analyse 3G : Christensen et al., tables de mortalité françaises et utilités de Smith-Palmer						
Pompes externes	ex-	245 707 €	12,7	-		-
Système MiniMed™ 780G	Mi-	238 704 €	13,6	Dominant	Dominant	Conclusion modifiée
Analyse 4A : Données d'utilité à partir de la SLR de Smith-Palmer et al.						
MDI + Surveillance		136 528 €	14,8	-	-	-
Système MiniMed™ 780G	Mi-	215 037 €	17,3	31 053 €/QALY	3 679€/QALY	-10,6%
Analyse 4B : Données d'utilité à partir de la SLR de Beaudet et al.						
MDI + Surveillance		136 528€	15,2	-	-	-
Système MiniMed™ 780G	Mi-	215 037 €	17,1	42 218€/QALY	7 486 €/QALY	20,7%
Analyse 4C : Score d'utilité additionnel annuel de 0,0432						
MDI + Surveillance		136 528 €	14,1	-	-	-
Système MiniMed™ 780G	Mi-	215 016 €	16,1	38 896 €/QALY	4 164€/QALY	12,0%
Analyse 4D : Score d'utilité additionnel nul						
MDI + Surveillance		136 528 €	13,7	-	-	-
Système MiniMed™ 780G	Mi-	215 016€	15,2	55 430 €/QALY	20 698€/QALY	59,6%
Analyse 4E : Variation de -20% du score d'utilité additionnel						

MDI + Surveil- lance	136 528 €	14,1	-	-	-
Système Mi- niMed™ 780G	215 037 €	16,1	38 781 €/QALY	4 049 €/QALY	11,7%
Analyse 4F : Variation de +20% du score d'utilité additionnel					
MDI + Surveil- lance	136 528 €	14,1	-	-	-
Système Mi- niMed™ 780G	215 037 €	16,6	31 448 €/QALY	3 284 €/QALY	-9,5%
Analyse 5A : Surveillance Libre 1 63,4% – Libre 2 36,6%					
MDI + Surveil- lance	135 497 €	14,1	-	-	-
Système Mi- niMed™ 780G	215 037 €	16,3	35 188 €/QALY	456 €/QALY	1,3%
Analyse 5B : Surveillance par Dexcom G6					
MDI + Surveil- lance	156 919 €	14,1	-	-	-
Système Mi- niMed™ 780G	215 037 €	16,3	25 711 €/QALY	9 021 €/QALY	-26,0%
Analyse 5C : Surveillance G4S					
MDI + Surveil- lance	143 765 €	14,1	-	-	-
Système Mi- niMed™ 780G	215 037 €	16,3	31 531 €/QALY	3 201 €/QALY	-9,2%
Analyse 5D : Variation de -20% des coûts de prise en charge des complications					
MDI + Surveil- lance	116 217 €	14,1	-	-	-

Système Mi-niMed™ 780G	204 908 €	16,3	39 237 €/QALY	4 505 €/QALY	13,0%
Analyse 5E : Variation de +20% des coûts de prise en charge des complications					
MDI + Surveil-lance	156 839 €	14,1	-	-	-
Système Mi-niMed™ 780G	225 165 €	16,3	30 228 €/QALY	4 504 €/QALY	-13,0%

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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Objectif		
Etudier les conséquences financières de l'introduction du système MiniMed 780G sur les dépenses de l'Assurance Maladie (AM) dans sa nouvelle indication sur un horizon temporel de 5 ans pour une population incidente.	La population réellement modélisée (i.e. population adulte) est plus restreinte que celle annoncée dans l'objectif, et ne correspond pas à l'indication demandée au remboursement. L'industriel justifie ce choix de la non prise en compte de la population pédiatrique, par l'absence de données cliniques sur la population pédiatrique dans l'étude ADAPT Par ailleurs, l'objectif de l'AIB n'est pas cohérent avec l'objectif de l'analyse de l'efficience.	Mineure
Choix structurants		
Perspective : Assurance Maladie obligatoire.	Conforme	Aucune
Horizon temporel : 5 ans <i>Analyses de sensibilité : 3 ans (RDCR+0%)</i>	Un horizon temporel de 3 ans a initialement été considéré par l'industriel afin de tenir compte de l'incertitude entourant les prévisions de part de marché due à l'arrivée potentielle de concurrents. A la suite de l'échange technique, et aux vues de nouvelle information concernant l'introduction sur le marché des concurrents et l'intégration des boucles semi-fermés dans la modélisation, l'industriel a opté pour un horizon temporel de 5 ans.	Aucune
Population d'analyse : Population pour laquelle une partie du remboursement est revendiqué, qui représente la population de patients diabétiques de type 1 adultes, éligibles à la mise sous pompe à insuline, dont l'équilibre glycémique préalable est insuffisant (taux d'HbA1c $\geq 8\%$), en dépit d'une insulinothérapie intensive bien conduite (dose quotidienne totale d'insuline ≥ 8 unités par jour) par multi-injections sous-cutanées d'insuline et d'une autosurveillance glycémique pluriquotidienne (≥ 4/jour).	La population d'analyse est cohérente avec l'objectif de l'analyse de l'efficience, toutefois, la population d'analyse est plus restreinte que celle revendiquée au remboursement ce qui réduit le champ des résultats de l'analyse de l'efficience. En effet, la population pédiatrique est exclue de l'analyse.	Aucune
Population cible : Patients diabétiques de type 1, adultes et enfants âgés d'au moins 7 ans, éligibles à la mise sous pompe à insuline avec un équilibre glycémique insuffisant (HbA1c $\geq 8\%$) malgré une insulinothérapie intensive par multi-injections et une autosurveillance glycémique fréquente. Estimation de la population cible : l'industriel s'est appuyé sur les données de l'avis CNEDiMTS du 26 avril 2022 du système MiniMed 780G associé au	L'estimation de la population cible pour le système MiniMed 780G repose sur des choix méthodologiques acceptables, toutefois certaines hypothèses et simplifications pourraient être affinées pour améliorer la précision et la transparence. L'hypothèse d'absence d'évolution selon laquelle 38% des patients diabétiques de type 1 ont un taux d'HbA1c $\geq 8\%$ et l'hypothèse d'une croissance annuelle fixe de 10% du nombre de patients sous pompe à insuline	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel						Analyse critique SEM	Réserve
système de mesure en continu du glucose interstitiel Guardian 4 afin d'estimer la population prévalente (représentée par les patients diabétiques de type 1 porteur d'une pompe à insuline). Celle-ci a été estimée à 79 000 patients en 2022. Evolution de la population cible : l'industriel se base sur les données du même avis afin de calculer l'augmentation moyenne annuelle du nombre de patients sous pompe à insuline. Celle-ci est y est estimée à 10% par an. La proportion de diabétique de type 1 en échec mentionnée dans le même avis était de 38%. Ces données ont été utilisées pour estimer la population cible en année 1 dans le modèle.						nécessitent une exploration par des analyses de sensibilité intégrant des scénarios d'évolutions différents. L'utilisation de patients sous MDI avec un HbA1c ≥ 8% comme proxy pour estimer la population éligible aux pompes à insuline est une simplification qui introduit un risque de biais. Une stratification plus fine des patients, tenant compte de divers critères cliniques et démographiques, serait plus précise. Intégrer des données sur ces variables et justifier les proxys utilisés permettraient de renforcer la robustesse et la pertinence de l'évaluation.	
	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5		
Popula- tion inci- dente	3302	3632	3996	4396	4836		
Scénarios comparés : - Scénario « sans l'indication de MiniMed considérée dans l'évaluation » : correspond à la prise en charge dans laquelle le système MiniMed 780G est disponible après 6 mois d'utilisation d'une pompe externe. Les stratégies thérapeutiques de ce scénario sont les pompes externes et le système MiniMed 780G ou un autre système à boucles semi fermées après 6 mois sous pompe externe. - Scénario « avec indication complémentaire de MiniMed considérée dans l'évaluation » : correspond à la prise en charge attendue si le système MiniMed 780G sera disponible sans contrainte de temps d'utilisation préalable de la pompe externe. Les stratégies thérapeutiques de ce scénario sont les pompes externes et le système MiniMed 780G ou un autre système à boucles semi fermées sans temps d'utilisation préalable de la pompe externe. Les MDI ne sont pas inclus car d'après l'industriel, il n'était pas attendu une modification des parts de marché par l'introduction de MiniMed 780G.						L'analyse d'impact budgétaire compare deux scénarios pour les patients diabétiques de type 1 : un scénario sans l'indication complémentaire du système MiniMed 780G, dont l'usage peut être initié après six mois d'utilisation d'une pompe externe, et un scénario avec l'indication complémentaire, où le traitement par MiniMed 780G est possible sans délais. La population cible inclut les patients avec HbA1c ≥ 8%. Les comparateurs incluent les patients sous pompe à insuline, les systèmes à boucle semi-fermée. Bien que des dispositifs récents comme le Freestyle Libre 3 ou Guardian 4 aient été exclus, cela est understandable en raison de leur non-disponibilité sur le marché au moment de l'analyse. Les scénarios retenus permettent de répondre à l'objectif de l'AIB en évaluant l'impact économique de la disponibilité immédiate du système MiniMed 780G. Toutefois, l'intégration des pompes externes et des systèmes à boucle semi-fermée autres que MiniMed 780G repose sur des hypothèses d'équivalence non-discutées dont la plausibilité est incertaine (cf. section « Données cliniques mobilisées »).	Aucune

Réserve

Aucune

Importante

Évaluation déposée par l'industriel						Analyse critique SEM	Réserve
CONTROL-IQ							
MYLIFE CAMPS FX							
OMNIPOD							
Part de marché du scénario avec l'indication complémentaire du système MiniMed 780G							
Scénario AVEC l'indication complémentaire du système MiniMed™ 780G	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5		
Système MiniMed™ 780G							
Pompes + surveillance							
DBLG1							
CONTROL-IQ							
MYLIFE CAMPS FX							
OMNIPOD							

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 clinique ADAPT : étude contrôlée, randomisée réalisée en ouvert, multicentrique menée dans 14 centres européens dont 6 français, qui a documenté l'efficacité et la tolérance de MiniMed 780G par rapport à la multi-injections sous-cutanées d'insuline (MDI) ;

Les données de Christensen et al. 2024, comparant le système MiniMed 780G aux pompes externes, sont limitées par une cohorte plus âgée avec un diagnostic de diabète plus ancien, ce qui pourrait limiter la transposabilité des complications projetées à cinq ans. En revanche, l'étude ADAPT est privilégiée pour sa représentativité et sa robustesse, bien qu'elle repose sur l'hypothèse que les pompes externes ont un impact sur les complications équivalent à celui des injections multiples quotidiennes (MDI), introduisant ainsi une incertitude.

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
- l'étude de Christensen et al. (2024) : seule étude identifiée ayant comparé MiniMed 780G aux pompes externes. L'industriel a fait des hypothèses concernant certaines données d'efficacité qui n'ont pu être documentées. Ainsi, il est fait hypothèse d'équivalence d'efficacité entre MiniMed 780G et les autres systèmes à boucle semi-fermée. Une hypothèse d'équivalence est aussi faite entre l'efficacité des pompes externes et des multi-injection sous-cutanées (MDI).	L'hypothèse d'une équivalence d'efficacité entre les systèmes à boucles semi-fermées autres que le MiniMed 780G avec ce dernier n'est pas étayée par des données cliniques, ce qui fragilise les résultats de l'analyse d'impact budgétaire. Enfin, l'hypothèse selon laquelle les patients restent sous traitement pendant les cinq années de l'horizon temporel pose problème. Elle ne reflète pas la réalité clinique où des arrêts de traitement peuvent survenir. Le manque de données cliniques pour étayer les hypothèses d'équivalence entre d'une part le système MiniMed 780G et les autres systèmes à boucle semi-fermée et d'autre part entre les pompes externes et les multi-injection sous-cutanées (MDI), combiné à l'hypothèse discutable de maintien des traitements tout au long de l'horizon temporel, fragilise les résultats de l'analyse d'impact budgétaire. Ces lacunes génèrent une forte incertitude quant à la robustesse des conclusions, rendant difficile la validation de l'impact budgétaire associé à l'introduction de MiniMed 780G.	Majeure

Coûts pris en compte

Les coûts pris en compte dans le modèle sont des coûts directs, exprimés en euros 2023. Les coûts ont été valorisés autant que possible par leurs coûts de production ou, le cas échéant, par leurs tarifs, notamment pour le coût d'acquisition des traitements et le coût des actes techniques et biologiques. L'identification et la comptabilisation des ressources consommées est détaillée dans le complément D. Les postes de coûts considérés sont identiques à ceux de l'analyse d'efficacité à savoir : les coûts d'acquisition des traitements et les coûts des complications. Les coûts inhérents à la fin de vie et au transport n'ont pas été intégrés. Les coûts des EI et ceux des pompes à insuline comme comparateurs ont été intégrés dans des analyse de sensibilité.	Les coûts d'acquisition des traitements sont issus de sources officielles (LPP et BDM_IT), garantissant ainsi leur fiabilité et transparence. L'utilisation des données de l'étude Roze et al. 2021 pour estimer les coûts des complications est considérée comme méthodologiquement acceptable. Cependant, l'industriel n'a pas pris en compte certains postes de coûts essentiels à la prise en charge des patients. Ainsi, les coûts de transport et ceux liés à la fin de vie n'ont pas été pris en compte. L'argument avancé par l'industriel sur le caractère conservateur de l'exclusion des coûts de fin de vie n'est pas convaincant, en l'absence d'une analyse de sensibilité et d'une discussion approfondie sur le sujet.	Importante
---	---	------------

Exploration de l'incertitude

Analyses de sensibilité sur la variabilité des bornes des paramètres du modèle. - Paramètres (liste complète dans le Complément D) : les données de coûts.	Bien que les analyses de sensibilité soient clairement présentées et documentent l'incertitude des résultats du modèle, elles auraient gagné à inclure des paramètres tels que les caractéristiques des patients ainsi que les données cliniques implémentées	Importante
--	--	------------

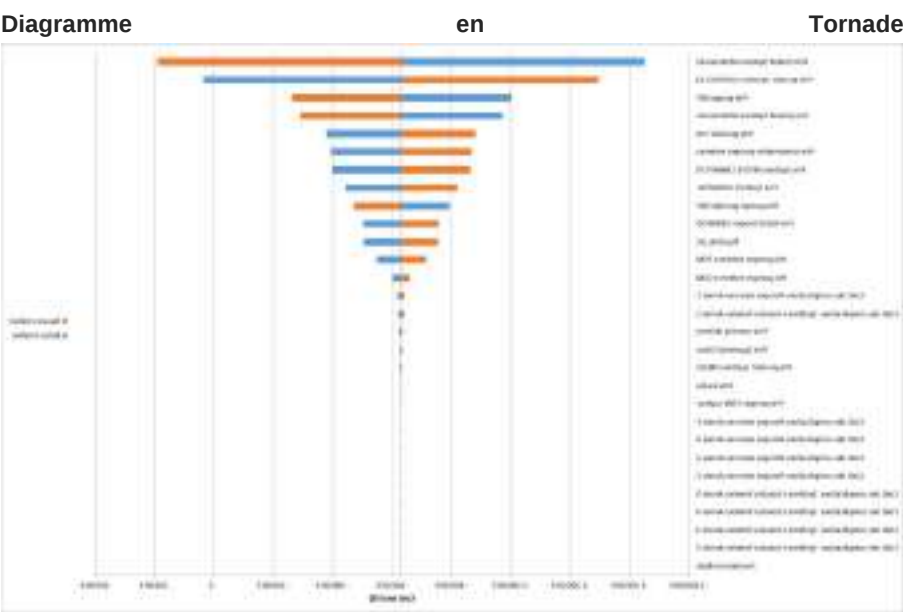
Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
- Choix des bornes : bornes arbitraires +/- 20%. Analyses de sensibilité déterministes en scénario - Baisse du prix d'acquisition de MiniMed 780G (prix PPTTC) : -5%, -10% et -20%. - Autres analyses (liste complète dans le Complément D) : ratio FGM/CGM, non prise en compte des coûts des complications, choix de la source pour documenter le coût des complications.	dans le modèle et auraient permis une meilleure exploration de l'incertitude entourant les résultats.	

3.4. Analyse d'impact budgétaire : 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 d'impact budgétaire								Analyse de l'incertitude
Effectifs des populations								Analyse de sensibilité déterministe Toutes choses égales par ailleurs, le paramètre dont la variabilité a le plus d'impact est le coût du produit système MiniMed™ 780G. Ce paramètre fait varier l'impact budgétaire total sur 5 ans de +/-130%. Les résultats de l'analyse de l'incertitude déterministe sont présentés dans le complément D.
Popula- tions d'intérêt	Produit	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumul des pa- tients- années	
Population cible cumu- lée		3 302	3 632	3 996	4 395	4 835	20 160	
Scénario SANS l'indication complémentaire du système MiniMed 780G								
Popula- tion re- jointe cumu- lée	Parts de mar- ché du sys- tème MiniMed™ 780G							

	Parts de marché du bras Pompes + surveillance						
	Parts de marché DBLG1						
	Parts de marché CONTROL-IQ						
	Parts de marché MYLIFE CAMPS FX						
	Parts de marché OMNIPOD						
Scénario AVEC l'indication complémentaire du système MiniMed 780 G							
Popula- tion re- jointe cumu- lée	Parts de marché du système MiniMed™ 780G						
	Parts de marché du bras Pompes + surveillance						
	Parts de marché DBLG1						
	Parts de marché CONTROL-IQ						



Principales analyses de sensibilité sur les choix et hypothèses de modélisation

Paramètre	Analyse de référence	Analyse de sensibilité	Impact budgétaire	Variation de l'impact budgétaire
Impact budgétaire de l'analyse de référence = -63 136,14 €				
Répartition FGM/CGM	85% versus 15%	70% versus 30%	-70 046,14 €	+10,95 %
		50% versus 50%	-79 259,49 €	+25,54 %

Variation du prix d'acquisition

Parts de marché MYLIFE CAMPS FX	■	■	■	■	■	■
Parts de marché OMNIPOD	■	■	■	■	■	■

Impact budgétaire

L'impact budgétaire lié à l'introduction de MiniMed 780G est estimé à - 62 276 € sur un horizon temporel de 5 ans, pour le traitement de 14 202 patients, soit une baisse de 0,014%. Le poste de coûts principal de l'impact budgétaire est le coût associé à l'acquisition des traitements avec - 63 136 €.

Le coût total de prise en charge de ces patients est estimé à 424 745 527 € dans le scénario « sans MiniMed 780G », versus 424 683 251 € dans le scénario « avec MiniMed 780G ».

Années	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumul
IB lié aux coûts d'acquisition	37 981 €	- 101 117€	- €	- €	- €	- 63 136 €
IB total	38 841 € (0,15%)	- 101 117 € (-0,19%)	- € (-%)	- € (-%)	- € (-%)	- 62 276 € (-0,014%)*

*% de variation du poste de coût/dépense par rapport au scénario sans l'indication complémentaire du système MiniMed 780G.

	PPTTC		Impact budgétaire	Variation de l'impact budgétaire
	Année 1	Année 2+		
Analyse de référence	■	■	-63 136,14 €	/
Diminution de 5%*	■	■	- 116 625,64 €	84,72%
Diminution de 10%*	■	■	- 170 113,88 €	169,44 %
Diminution de 20%*	■	■	- 277 092,58 €	338,88%

*Baisse de prix appliquée sur le coût de la pompe et du produit (G4S/G4 algo).

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

4.1. Présentation et analyse de la méthodologie

4.1.1. Objectif de l'étude d'efficience

4.1.2. Choix structurants

Tableau 6 : Parts de marché, LPP'AM – de 2016 à 2023

	Part de marché
Pompe externe	87,75 %
Boucle semi-fermé	12,25 %
DBLG1	0,05%
CONTROL-IQ	1,53%
MYLIFE CAMAPS FX	0,01%
MM780G	10,66%
OMNIPOD 5*	0,00%

Source : Rapport technique de l'efficience du 13/06/2024 transmis par l'industriel

Tableau 7 : Tarifs annuels des différents systèmes dit à boucle semi-fermée

	Tarif annuel € TTC 2024 €
DBLG1	8 160,12 €
CONTROL-IQ	8 018,76 €
MYLIFE CAMAPS FX	7 931,16 €
OMNIPOD 5	7 807,30€
MM780G	7 328,91 €

Source : Rapport technique de l'efficience du 13/06/2024 transmis par l'industriel

4.1.3. Modélisation

4.1.3.1. Population simulée

Description de la population simulée

Tableau 8 : Caractéristiques de la population simulée dans l'analyse de référence – Etude ADAPT

	Bras Système MiniMed™ 780G N = 41	Bras MDI + Surveillance N = 41	Total N = 82
	ADAPT		
Âge, années			
Moyenne	41,5 (11,63)	39,7 (13,12)	40,6
Range	23-63	19-69	19-69
Sexe (%)			
Homme	19 (46%)	25 (61%)	44 (54%)
Femme	22 (52%)	16 (39%)	38 (46%)
Poids (kg)			
Moyenne (ET)	79,9 (14,77)	78,4 (14,77)	79,15
Durée du DT1, années			
Moyenne	18,8 (11,42)	18,1 (9,97)	18,45
IMC, kg/m2			
Moyenne	27 (4,37)	25,8 (4,92)	26,4
HbA1c			
%	9,00 (0,97)	9,07 (0,72)	9,035
mmol/mol	74,9 (10,64)	75,7 (7,83)	75,3
isCGM scans, nombre par jour			
Moyenne	8,8 (7,37)	9 (5,23)	8,9
Dose quotidienne totale d'insuline, unité			
Moyenne	54,3 (25,89)	53,3 (22,33)	53,8

Source : Rapport technique de l'efficience du 13/06/2024 transmis par l'industriel

Analyse de la représentativité de la population simulée

Tableau 9 : Mise en perspective des complications de la maladie entre ADAPT et Entred 3

	ADAPT N = 75 (patients traités)	Entred 3 N=412
Aucune	57,3%	NR
Rétinopathie	30,7%	34,2 %
Néphropathie	4,0%	NR
Neuropathie	13,3%	NR
Maladie cardiovasculaire	2,7%	34,2% (HTA) 7,8% (AVC)
Hypoglycémie sévère dans les 12 derniers mois	1,3%	NR

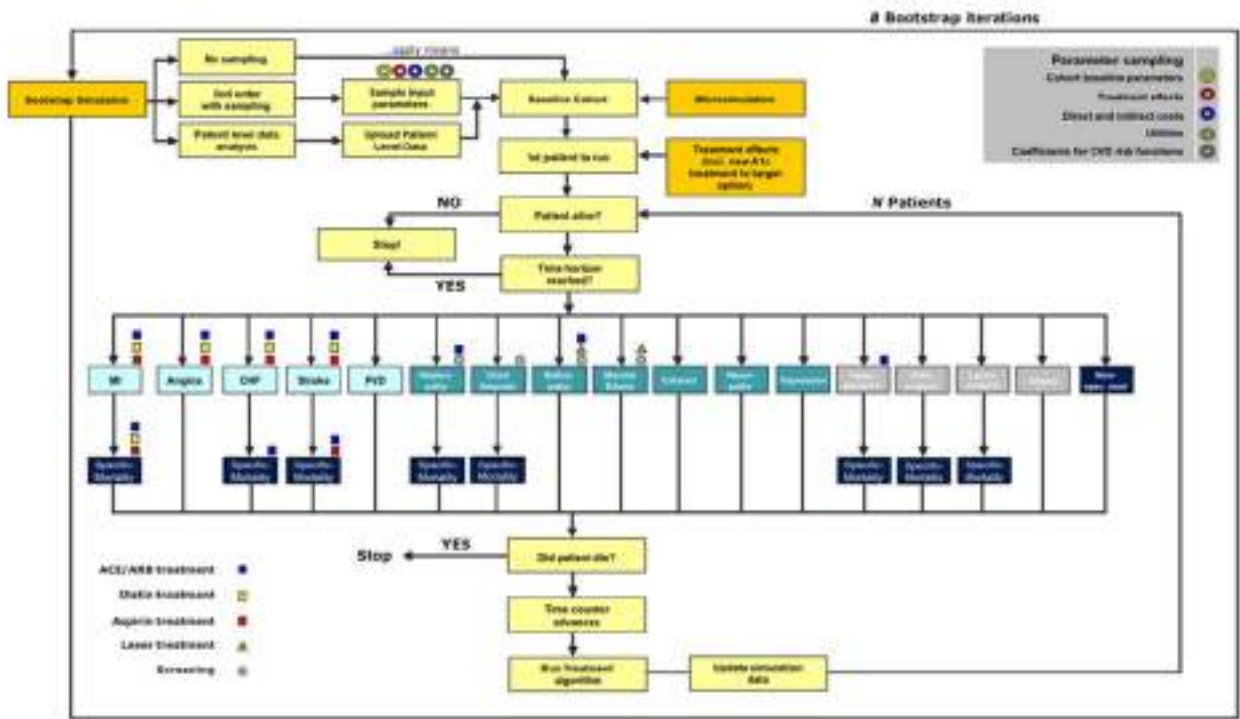
Autre	10,7%	Antécédent de mal perforant plantaire auto-déclaré 12,9% Dyslipidémie : 31,5%
-------	-------	--

Source : Rapport technique de l'efficience du 13/06/2024 transmis par l'industriel

4.1.3.2. Structure du modèle

Type de modèle et états modélisés

Figure 1. Structure du modèle



Source : Rapport technique de l'efficience du 13/06/2024 transmis par l'industriel

4.1.3.3. Estimation des probabilités de transitions

Données introduites dans le modèle

Tableau 10 : Caractéristiques des patients des études DCCT et EDIC

	DCCT (présentation générale) N=1441	EDIC N=1375
Âge, années Moyenne	13-39 ans	33.6 ± 7.0
Sexe Homme (%)		52,4%
Poids Moyenne (ET)	Diagnostic avant 30 ans	NR
Masse corporelle	23,5 à l'entrée – environ 26 à la fin	IMC homme : 26.6 ± 3.9 IMC Femme : 26.0 ± 4.2
Durée du DT1, années (moy.)	Sans complication grave à l'inclusion	12,2 ± 4.8

HbA1c %	9,2 (à l'entrée)	8,25
mmol/mol	NR	NR
isCGM scans, nombre par jour (moy.)	NR	NR
Dose quotidienne (moy)	0 à baseline	U • kg ⁻¹ • day ⁻¹): homme 0.71 ± 0.25 femme 0.69 ± 0.24

NR : non renseigné

Source : Rapport technique de l'efficience du 13/06/2024 transmis par l'industriel

Tableau 11 : Antécédents des complications dans ADAPT

Paramètres	Analyse principale
Complications cardiovasculaires	
Infarctus du myocarde	0,012
Angor	0,012
Autres complications cardiovasculaires	0
Complications rénales	
Microalbuminurie	0,049
Autres complications rénales	0
Complications rétinopathies	
Rétinopathies diabétiques	0,317
Autres rétinopathies	0
Autres complications	
Œdème maculaire	0
Cataracte	0,012
Ulcère	0
Amputation	0
Neuropathie	0,122

Source : Rapport technique de l'efficience du 13/06/2024 transmis par l'industriel

Tableau 12. Ensemble des sources utilisées dans la construction des probabilités de transition spécifique à chaque sous modèle du CDM

Sous-modèle	Probabilités
Sous-modèle 1 : Sous-modèle de la rétinopathie (DCCT/EDIC)	Les probabilités de transition du DT1 pour le sous-modèle de la rétinopathie dans la version 9.5 du MDR d'IQVIA sont basées sur les taux publiés dans l'étude DCCT et EDIC. Durée du DT1 0-8 ans : Probabilités de transition (TP) dérivées de la cohorte de prévention primaire DCCT Durée du DT1 9-11 ans : TP dérivé de la cohorte d'intervention secondaire DCCT Durée du DT1 12+ ans : TP dérivé de sources EDIC

Sous-modèle 2 : Sous-modèle de néphropathie (DCCT/EDIC)	Le sous-modèle de néphropathie dans le CDM d'IQVIA comprend quatre états dans lesquels les patients peuvent évoluer de l'absence de maladie rénale (normoalbuminurie) à la microalbuminurie (MA), à la protéinurie (équivalente à l'albuminurie clinique ou à la macroalbuminurie) et à l'IRT ou à la mort. Les TP pour l'AM sont basés sur l'intervalle de confiance (IC) rapporté au cours de 30 ans de suivi DCCT/EDIC qui a été observé à 10 %, 21 % et 25 % après 10, 20 et 30 ans de DT1, respectivement. La TP pour la macroalbuminurie et l'IRT est basée sur l'IC de ces paramètres après le développement d'une MA persistante. L'étude EDIC a rapporté un IC de 37 % et 7 % pour la macroalbuminurie et l'IRT après 15 ans d'antécédents d'AMM au cours du suivi combiné DCCT/EDIC
Sous-modèle 3 : Sous-modèle d'hypoglycémie	Les événements sont simulés indépendamment en fonction des taux d'événements hypoglycémiques (pour 100 années-patients) pour chaque degré de gravité défini dans le cadre du traitement par IQVIA CDM. Les taux d'événements pour chaque degré de gravité sont sous-classés en taux spécifiques aux événements diurnes ou nocturnes suivant les entrées de proportion nocturne dans le cadre du traitement IQVIA CDM. Alternativement, pour définir les taux d'événements d'hypoglycémie dans le cadre du traitement IQVIA CDM, les utilisateurs ont la possibilité d'appliquer des modèles multivariés pour calculer les taux d'événements pour NSHE et SHE. Pour cela, deux modèles de régression linéaire logarithmique ont été développés pour évaluer le risque d'hypoglycémie non sévère et sévère chez les patients DT1 ou DT2 traités par insuline
Sous-modèle 4 : Ulcère du pied Sous-modèle (Tennvall et Apelqvist)	Les probabilités de transitions entre les états dans le sous-modèle et les ajustements de risque (en fonction des caractéristiques ou des traitements des patients) sont les mêmes pour le DT1 ou le DT2. Contrairement à d'autres sous-modèles, ce sous-modèle s'exécute par cycles mensuels. Par conséquent, les patients peuvent avoir plusieurs ulcères du pied en une seule année. Les TP pour l'apparition d'ulcères du pied dans le CDM d'IQVIA sont basés sur les données publiées par Tennvall et Apelqvist et concernent des patients à risque faible, modéré et élevé Tennvall et al 2001. Toutes les autres TP (par exemple pour la progression d'un ulcère non infecté à un ulcère infecté) peuvent être saisies par l'utilisateur dans le module clinique du CDM IQVIA.
Sous-modèle 5 : Sous-modèle de neuropathie (DCCT/EDIC)	Dans le DT1, dans IQVIA CDM v9.0, les probabilités de développer une neuropathie à partir de tableaux cliniques sont appliquées. Les probabilités sont dérivées de sources DCCT et EDIC et indexées par la durée du diabète. Le DCCT a rapporté des taux de neuropathie clinique à 5 ans de 3,1 et 7,0 événements pour 100 patients chez les patients traités de manière intensive des cohortes de prévention primaire (PP) et d'intervention secondaire (IS), respectivement. L'étude EDIC a rapporté une incidence de neuropathie clinique confirmée de 19,1 % et 24,3 % au cours des 14 années de suivi EDIC pour les patients des anciennes cohortes DCCT-PP et DCCT-SI, respectivement.
Sous-modèle 6 : Sous-modèle des maladies vasculaires périphériques (Framingham et UKPDS)	Les probabilités de transitions entre les états dans le sous-modèle et les ajustements de risque (en fonction des caractéristiques du patient) sont les mêmes pour les patients atteints de DT1 et de DT2. Une régression logistique basée sur Framingham (D'Agostino et coll., 2000) (26) est utilisée pour générer le risque de MVP, y compris les facteurs de risque suivants : âge, sexe, tension artérielle (normale à élevée), hypertension de stade 1 (oui/non), hypertension de stade 2 (oui/non), présence de diabète, nombre de cigarettes par jour, taux de cholestérol et antécédents d'IC. Les ajustements de probabilité ne sont effectués que pour l'hémoglobine glyquée (HbA1c) sur la base des données de l'UKPDS (Stratton et al., 2000).
Sous-modèle 7 : Acidocétose Sous-modèle	L'acidocétose est un événement grave, fréquent chez les patients atteints de DT1 nouvellement diagnostiqués. La probabilité d'apparition d'une acidocétose diabétique dépend du niveau de contrôle glycémique. La probabilité d'événements d'acidocétose chez les patients atteints de DT1 doit être modifiée dans le cadre du traitement du DT1.

Sous-modèle 8 : Sous-modèle d'insuffisance cardiaque	Les maladies cardiovasculaires (MCV) ont été définies comme l'un des événements suivants : infarctus du myocarde (IM) ou accident vasculaire cérébral non mortel, décès cardiovasculaire, angine de poitrine confirmée, IC, tous jugés, ou IM silencieux sur un électrocardiogramme (ECG) lu de manière centralisée. Le risque de MCV était basé sur l'évaluation à long terme des risques EDIC utilisée pour calculer le TP. L'étude EDIC a rapporté une incidence cumulée de MCV de 8,8 % au cours des 30 premières années de la durée du DT1. Étant donné que les MCV tels que définis au cours de la DCCT/EDIC représentent un composite de plusieurs événements CV, un algorithme de pondération a été appliqué pour faire correspondre le composite CVD aux points d'extrémité individuels du CDM d'IQVIA.
Sous-modèle 9 : Sous-modèle d'angine de poitrine	
Sous-modèle 10 : Sous-modèle d'infarctus du myocarde	
Sous-modèle 11 : Sous-modèle d'AVC	
Sous-modèle 12 : Sous-modèle de la cataracte	Les probabilités par défaut pour l'incidence de la première cataracte sont tirées d'une étude sur les patients diabétiques ambulatoires au Royaume-Uni publiée par Janghorbani et al, qui a rapporté les taux d'incidence suivants : 5,1 cataractes pour 1 000 années-patients chez les hommes. 9,7 cataractes pour 1 000 années-patients chez les patientes.
Sous-modèle 13 : Œdème maculaire Sous-modèle	Des TP spécifiques EDIC ont été ajoutés en fonction des taux d'IC observés de 17,5 % pour l'œdème maculaire (EM), respectivement sur 18 ans de suivi EDIC.
Sous-modèle 14 : Sous-modèle d'acidose lactique	Pour les simulations de type 1, la probabilité de développer une acidose lactique est considérée comme nulle pour tous les patients et ne peut pas être fixée dans le cadre du traitement.
Sous-modèle 15 : Sous-modèle d'œdème	Le sous-modèle de l'œdème n'est appliqué que dans les simulations de DT2, car les événements d'œdème sont connus pour être liés à certains traitements du DT2 (thiazolidinediones). Pour les simulations de type 1, la probabilité de développer un œdème est considérée comme nulle pour tous les patients. La TP associée aux événements d'œdème peut être modifiée par l'utilisateur dans les paramètres de traitement.
Sous-modèle 16 : Sous-modèle de mortalité non spécifique	Tables de risque de mortalité non spécifiques au diabète basées sur les données les plus récentes des tables de mortalité de l'OMS. Les tableaux de risque de mortalité non spécifiques au diabète mis à jour ne sont appliqués que lorsque l'ER UKPDS 68 est sélectionné. Lorsque l'UKPDS 82 RE est sélectionné, le risque de mortalité non spécifique au diabète est inclus dans les modèles de risque en tant que tel.

DCCT, Diabetes Control and Complications Trial; EDIC, Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications; TP, transition probabilities; T1D, Type 1 diabetes; ESRD, end-stage renal disease; PVD, peripheral vascular disease; HF, Heart failure; MI, myocardial infarction; T2D, Type 2 diabetes; MA, microalbuminuria; RE, Risk equation.

Source : Rapport technique de l'efficacité du 13/06/2024 transmis par l'industriel

Tableau 13. Probabilités de transitions associées au sous modèle CVD

	Probabilité	Sources
Infractus du myocarde		D'Agostino RB et al. Primary and subsequent coronary risk appraisal: new results from The Framingham Study. American Heart Journal 2000;139(2):272-281 (26)
Prop. initial CHD event MI Female	0,361	
Prop. initial CHD event MI Male	0,522	
Prop. subsequent CHD event MI female	0,474	
Prop. subsequent CHD event MI Male	0,451	
Angine de poitrine		
Prop. initial CHD event Angina Female	0,621	
Prop. initial CHD event Angina Male	0,42	

Prop. subsequent CHD event angina Female	0,359
Prop. subsequent CHD event angina Male	0,301

Source : Rapport technique de l'efficience du 13/06/2024 transmis par l'industriel

Tableau 14. Présentation des risques de décès spécifiques par type de complications

	Probabilité	Sources
Complications cardi vasculaire (CVD)		
Infractus du myocarde (MI)		Sonke GS et al. Sex differences in case fatality before and after admission to hospital after acute cardiac events: analysis of community based coronary heart disease register. BMJ 1996;313:853-855 (16)
p sudden death 1st MI male	0,393	
p sudden death 1st MI female	0,364	
p sudden death recurrent MI male	0,393	
p sudden death recurrent MI female	0,364	
Mortalité par AVC		
p 30-day death 1st Stroke male	0,124	Eriksson SE et al. Survival and recurrent strokes in patients with different subtypes of stroke: a fourteen-year follow-up study. Cerebrovasc Dis. 2001;12:171-180 (17)
p 30-day death 1st Stroke female	0,124	
p 30-day death recurrent Stroke male	0,422	
p 30-day death recurrent Stroke female	0,422	
Acidocétose		
P décès	0,027	MacIsaac RJ et al. Influence of age on the presentation and outcome on acidotic and hyperosmolar diabetic emergencies. Intern Med J. 2002;32(8):379-385 (18)
Ulcère du pied et amputation		
p ulcer mortality (no history)	0,062	Vadiveloo T et al. Amputation-free survival in 17,353 people at high risk for foot ulceration in diabetes: a national observational study. Diabetologia 2018; 61:2590–2597 (19)
p ulcer mortality (ongoing ulcer)	0,083	
p ulcer mortality (recurrent ulcer)	0,121	
p amputation mortalité	0,1566	Uzzaman M M et al. Assessing the Long-Term Outcomes of Minor Lower Limb Amputations: A 5-Year Study. Angiology 2011; 6(5) 365-371 (20)
ESRD (insuffisance rénale terminale)		

p die ESRD under HD treatment - white	Proba dépendante de l'âge	
p die ESRD under PD treatment - white		United States Renal Data System. 2017USRDS annual data report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2015. Adjusted by ratio of dialysis (21)
p die ESRD after RT - white		

Source : Rapport technique de l'efficience du 13/06/2024 transmis par l'industriel

4.1.4. Mesure et valorisation des états de santé en utilité

Tableau 15. Mise en perspective des études utilisées pour documenter l'utilité

	ADAPT N = 82 Europe	Solli et al. 2010 (30) N= 165 Norvège	Tabaei et al. 2003 (35) N= 634 US	Ahola et al. 2009 (36) N=1023 Finlande	Knoll et al. 2003 (37) N=50 Canada	Hart et al. 2005 (38) N=234 Pays Bas	Lee et al. 2011 (39) N=213 US	Evans et al. 2013 (40) N= 551 Canada, Germany Sweden, US UK	Harris et al. 2014 (41) N= 106 German Sweden,US UK
Méthode		EQ5D3L	QWB-SA score	15DSCORE	Standard Gamble	EQ5D3L	Time Trade Off (TTO)	EQ5D3L TTO	EQ5D3L TTO
Caractéristique de la population									
% femme	54%	53%	54%	55%	68%	42,7%	51,7%	44%	55%
Âge, années Moyenne	40,6	47	33	46	30,6	38,2	38,8	39	39
Masse corporelle IMC, kg/m2 Moyenne	26,4	25,8	25	25,1	NR	24,8	NR	NR	NR
Durée du DT1, an- nées (moy.)	18,45	22,1	19	29	14,2	16,5	21,6	NR	NR
HbA1c %	9,035	NR	8,3	8,0	NR	8,1	NR	NR	NR
Complications	ADAPT (N=75)				NR		NR	NR	NR
Aucune	57,3%	Nr	NR	NR	NR	58,1%	NR	NR	NR
Rétinopathie	30,7%	19% (SLV)	38%	NR	NR	34,6%	6,1%	NR	NR
Néphropathie	4,0%	9% Insuffisance rénale 1% transplanta- tion	26% Transplantation 4%	Normo albuminurie 62 % Microalbuminurie 13 %	NR	18,4%	8% Maladie rénale	NR	NR

				Macro-albuminurie 15 % Insuffisance rénale chronique termi- nale 10 % Rétino- pathie proliférante 38 %					
Neuropathie	13,3%	22%	30%	NR	NR	10,4%	3,8%	NR	NR
Maladie cardio-vasculaire	2,7%	2% IM 4% angine 3% AVC	33% hyperten- sion 2% angine 9% limité en rai- son d'une mala- die cardiaque 11% Maladie vasculaire péri- phérique	NR	NR	45,8% Microvas- culaire 4 ;3 Macro vas- culaire	Hypertension 18,3% Hyper cholestérolémie 32,4% Maladie Cardiovascu- laire 7,0%	NR	NR
Hypoglycémie	1,3% sé- vère dans les 12 der- niers mois	NR	29%	NR	NR	80,8%	NR	NR	NR
Amputation	NR	1%	2%	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Ulcère	NR	4%	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Autre	10,7%	22%	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR

Source : Rapport technique de l'efficience du 13/06/2024 transmis par l'industriel

Tableau 16. Mise en perspective des caractéristiques de patients ADAPT vs Sullivan 2016

	ADAPT N = 82	Sullivan 2016 (3) N=20 075
% hommes	54%	48,9%
Âge, années Moyenne	40,6	60
Masse corporelle	IMC, kg/m2 Moyenne 26,4	31% en surpoids et 53% obèse
Durée du DT1, années (moy.)	18,45	NR
HbA1c %	9,035	NR
Complications	ADAPT (N=75)	
Aucune	57,3%	44%

Source : Rapport technique de l'efficience du 13/06/2024 transmis par l'industriel

Tableau 17 : Synthèse des données d'utilité pour l'analyse principale

Etat	Valeur d'utilité	SE (IC)	Référence
DT1 sans complications	0,825	0,003	Sullivan 2016 (3) DM sans complica- tions (DM-NCC=3) Prise en compte de l'âge des patients ADAPT à baseline (+0,087 Szende et al. 2014) (42)
Désutilité liée à IM	-0,081	0,009 (-0.098 ; -0.064)	Sullivan 2016 (3)
Post IM	0,744	0,009	Sullivan 2016 (3)
Angine	0,745	0,014	Sullivan 2016 (3) Désutilité -0,080 SE 0.014 IC (- 0.107 -0.053)
Insuffisance cardiaque congestive	0,726	0,014	Sullivan 2016 (3) Désutilité -0.099 SE 0.017 IC (-0.132 -0.066)
Désutilité liée à AVC	-0,132	0,036 (-0,203 ; -0,061)	Sullivan 2016 (3) Hypothèse = acci- dent ischémique tran- sitoire

Post AVC	0,693	0,036	Sullivan 2016 (3)
Maladie vasculaire périphérique	0,797	0,028	Sullivan 2016 (3) Désutilité -0.081 SE 0.028 IC (-0.135 -0.026)
Microalbuminurie	0,795	0,030	Sullivan 2016 (3) Hypothèse : équivalent à une néphropathie Désutilité -0.084 SE 0.030 IC -0.142 ; -0.026
Protéine brute (GRP)	0,795	0,030	Sullivan 2016 (3) Hypothèse : équivalent à une néphropathie Désutilité -0.084SE 0.030 IC -0.142 ; -0.026
Hémodialyse	0,700	0,2600	Knoll et al. 2003 (37)
Dialyse péritonéale	0,630	0,2600	Hypothèse : 90% de l'utilité de HD
Greffe rénale	0,800	0,1700	Knoll et al. 2003 (37)
Rétinopathie diabétique	0,803	0,022	Désutilité -0.022 SE 0.022 IC (-0.06, 0.020)
Rétinopathie diabétique traitée par le laser	0,803	0,022	Sullivan 2016 (3) Hypothèse : utilité indépendante du traitement
Rétinopathie diabétique autre traitement	0,803	0,022	Sullivan 2016 (3) Hypothèse : utilité indépendante du traitement
Cœdème maculaire	0,803	0,022	Sullivan 2016 (3) Hypothèse : utilité équivalente rétinopathie
SVL (severe vision loss)	0,749	0,016	Sullivan 2016 (3) Blindness in one eye/in two eyes-0.076
Cataracte	0,803	0,022	Sullivan 2016 (3) Hypothèse : équivalence avec rétinopathie diabétique

Neuropathie	0,542	0,0080	Solli et al. 2010 (30)
Désutilité liée à ulcère	-0,075	0,014	Sullivan 2016 (3)
Désutilité liée à amputation	-0,095	0,089	Sullivan 2016 (3)
Amputation	0,821	0,089	Sullivan 2016 (3)
Evènement hypoglycémique (journée)	-0,004	0,001	Evans et al. 2013 (40)
Evènement hypoglycémique (nuit)	-0,008	0,001	Evans et al. 2013 (40)
Evènement hypoglycémique sévère 1 (journée)	-0,028	0,001	Harris et al. 2014 (41)
Evènement hypoglycémique sévère 1 (nuit)	-0,030	0,001	Harris et al. 2014 (41)
Evènement hypoglycémique sévère 2 (journée)	-0,047	0,001	Evans et al. 2013 (40)
Evènement hypoglycémique sévère 2 (nuit)	-0,051	0,001	Evans et al. 2013 (40)

Source : Rapport technique de l'efficience du 13/06/2024 transmis par l'industriel

4.1.5. Mesure et valorisation des coûts

4.1.5.1. Mesure, valorisation et calcul des coûts

Tableau 18 : Coût des prestations, produits et traitements associés au système MiniMed 780G

		Code LPP ou CIP	Désignation	Coût unitaire (TTC)	Quantité annuelle	Coût annuel	Note/Sourc e
Pompe à insuline	Po mpe	1182470	BOUCLE SEMI-FERMÉE, MEDTRONIC, MINIMED 780G, FORFAIT JOUR POMPE	6,85 €	Forfait jour : 365	2 500,2 5 €	LPPR
	Pre sta-taire	1197789	BOUCLE SEMI-FERMÉE, MEDTRONIC, MINIMED 780G, FORFAIT JOUR PRESTATION	4,69 €	Forfait jour : 365	1 711,8 5 €	LPPR
CGM	Cap-teur / Trans-met-teur	1111990	BOUCLE SEMI- FERMÉE, MEDTRONIC, MINIMED 780G/GUARDIAN 4, FORFAIT JOUR ALGORITHMME CAPT/TRANS	8,25 €	365	3 011,2 5 €	Baisse de prix déjà si-gnée, appli-cable au 1er novembre 2023
	Suivi trimes-trielle	1139817	BOUCLE SEMI-FERMÉE, MEDTRONIC, MINIMED 780G, VISITE DE SUIVI TRIMESTRIELLE	10,55 €	Tri-mes-trielle : 4	42,20 €	LPPR
	Livrai-son	1185125	BOUCLE SEMI-FERMÉE, MEDTRONIC, MINIMED 780G, LIVRAISON MENSUELLE	5,28 €	Men-suelle :	63,36 €	LPPR

		Code LPP ou CIP	Désignation	Coût unitaire (TTC)	Quantité annuelle	Coût annuel	Note/Sourc e
	men- suelle				12		
Insuline courte durée d'action		3400934142680	HUMALOG 100 UI/ML (INSULINE LISPRO) 10 mL	15,82 €/1000 = 0,016€/U l	54*36 5 = 19 710 UI/an	311,81 €	BdM_IT Base ADAPT pour le nombre d'unité par jour
Formation ini- tiale		1169758 1139616	BOUCLE SEMI- FERMÉE,MEDTRONIC,MINIME D 780G,FORFAIT FORMATION TECHNIQUE INITIALE	390,91€	1 fois, uni- que- ment la pre- mière année	390,91 €	LPPR
Total annuel		██████ € incluant la formation initiale					

Source : Rapport technique de l'efficience du 13/06/2024 transmis par l'industriel

Tableau 19 : Coût d'acquisition total annuel - Système MiniMed 780G

	Coût total annuel - Système MiniMed™ 780G
Année 1	██████ €
Années 2+	██████ €

Source : Rapport technique de l'efficience du 13/06/2024 transmis par l'industriel

Tableau 20 : Coût d'acquisition de MDI + Surveillance

		Code LPP ou CIP	Désignation	Coût uni- taire (TTC)	Quantité annuelle	Coût an- nuel	Note/Source
FGM	Freestyle Libre 2	1190296	Autocontrôle du glucose in- terstitiel, 1 cap- teur, abbott, freestyle libre 2	40,00 €	365/14 = 26	1 040,00 €	LPPR
	Capteur	1110720	Autocontrôle du glucose in- terstitiel, lec- teur, abbott, freestyle libre 2	46,07 €	0,25	11,52 €	LPPR
Insuline courte durée d'action		3400934142680	Humalog 100 ui/ml (insuline lispro) 10 ml	15,82 €/1000 = 0,016 €/UI	54/2*365 = 9 855	315,36 €	BdM_IT Base ADAPT pour le nombre

	Code LPP ou CIP	Désignation	Coût unitaire (TTC)	Quantité annuelle	Coût annuel	Note/Source
Insuline longue durée d'action	3400935946492	Lantus 100U/mL	25,85 €/1000 = 0,03 ou 0,026 €/UI	54/2*365 = 9 855	254,75€	d'unité par jour
Aiguilles	100 unités		14,77 €/1000 = 0,15 €	4*365 = 1 460	215,64 €	Hypothèse : 4 par jour
Total annuel	1677,81€					

Source : Rapport technique de l'effcience du 13/06/2024 transmis par l'industriel

Tableau 21 : Valorisation des complications

Complications	Coûts issus de la publication €2020	Coûts actualisés €2023
Infarctus du myocarde, Année 1	15 723,00 €	15 591,39 €
Infarctus du myocarde, Année 2+	1 223,00 €	1 212,76 €
Angor, Année 1	7 228,00 €	7 167,50 €
Angor, Année 2+	562,00 €	557,30 €
Insuffisance cardiaque congestive, Année 1	3 872,00 €	3 839,59 €
Insuffisance cardiaque congestive, Année 2+	1 895,00 €	1 879,14 €
AVC, Année 1	1 675,00 €	1 660,98 €
AVC, Année 2+	813,00 €	806,19 €
Décès par AVC dans les 30 jours	7 077,00 €	7 017,76 €
Maladie vasculaire périphérique	329,00 €	326,25 €
Hémodialyse	86 470,00€	85 746,19 €
Dialyse péritonéale	62 895,00 €	62 368,53 €
Greffe de rein, Année 1	84 385,00 €	83 678,64 €
Greffe de rein, Année 2+	19 844,00 €	19 677,89 €
Traitement oculaire par laser	192,00 €	190,39 €
Perte sévère de la vision	13 199,00 €	13 088,52 €
Cataracte, Année 1	1440,00 €	1 427,95 €
Cataracte, Année 2+	40,00 €	39,67 €
Neuropathie	192,00 €	190,39 €
Ulcère	1 223,00 €	1 212,76 €
Ulcère infectée	2 146,00 €	2 128,04 €
Traitement gangrène	3 627,00 €	3 596,64 €
Amputation, Année 1	12 110,00 €	12 008,63 €

Amputation, prothèse	1 682,00 €	1 667,92 €
Événement hypoglycémique sévère ne nécessitant pas d'assistance médicale	220,64€	220,14 €

Source : Rapport technique de l'efficience du 13/06/2024 transmis par l'industriel

Tableau 22 : Coût des hypoglycémies

EI	Coût en €2020	Coût actualisé en €2023
Événement hypoglycémique sévère nécessitant une assistance médicale	4270,00€	4 234,26 €

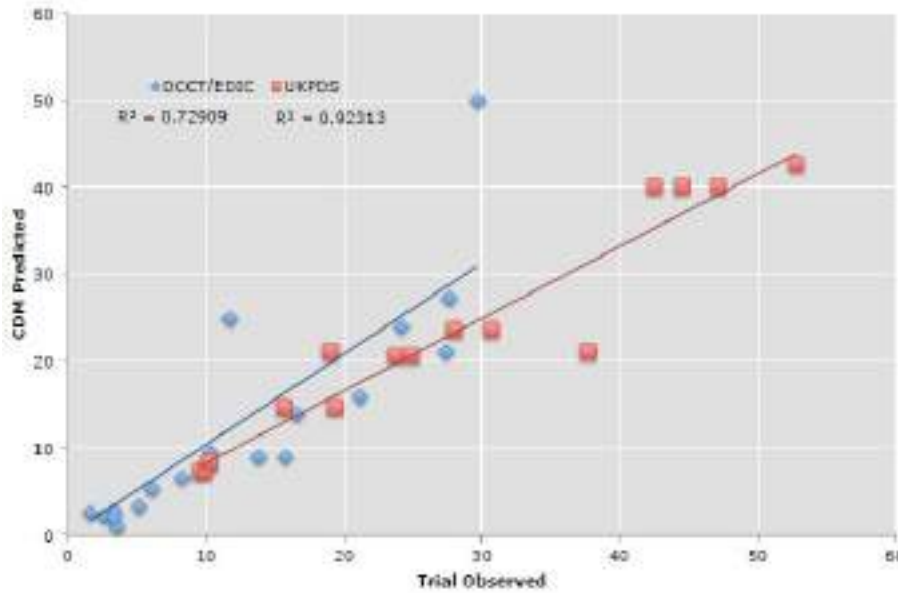
Source : Rapport technique de l'efficience du 13/06/2024 transmis par l'industriel

4.1.6. Validation

Validation interne

Figure 2 : Résultats du travail de validation pour le diabète de type 1 (droite et points bleus) (Grant et al. 2012)

Figure 2 Scatterplot of observed versus predicted endpoints for Type 1 and Type 2 long-term studies



Source : Rapport technique de l'efficience du 13/06/2024 transmis par l'industriel

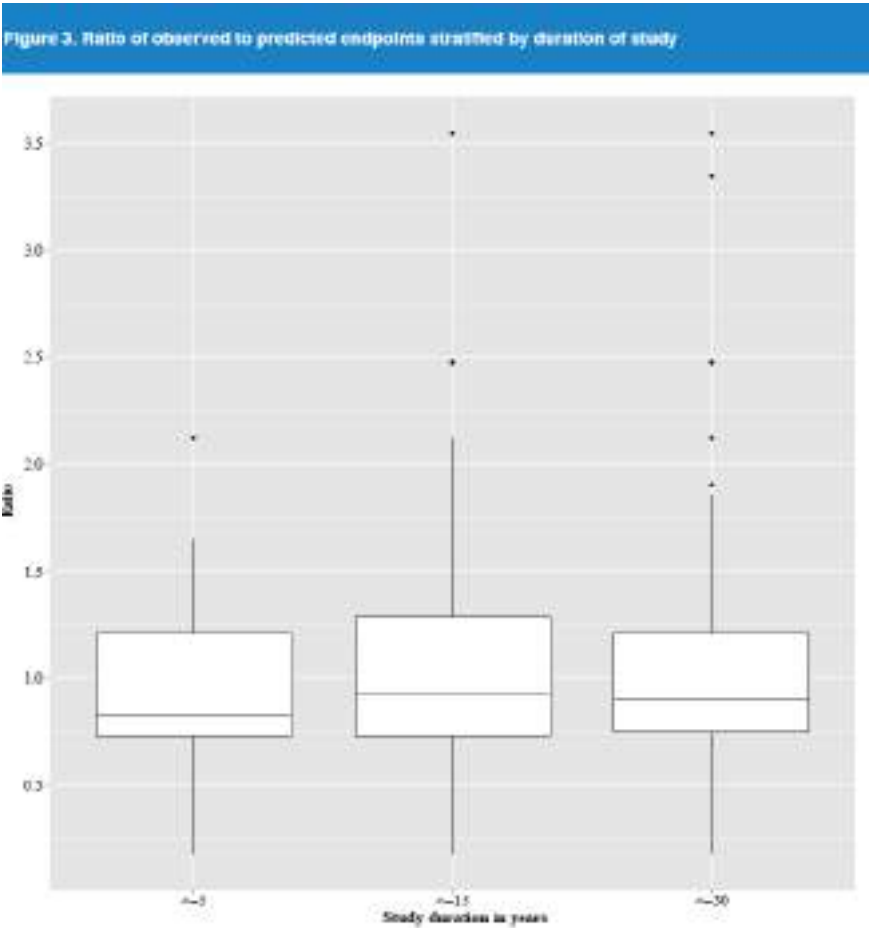
Figure 3 : Résultats du travail de validation pour le diabète de type 1 par complication (Grant et al. 2012)

Table 1 – Observed and predicted events for each validation study—T1DM outcome trials.									
Study	N	Years follow-up	Outcome	Trial treatment	Trial control	Model treatment	Model control	RR trial	RR model
DOCT	1441	5–6.5	Retinopathy	23	31	28	91	0.275	0.345
			Neuropathy	7	18	8	30	0.202	0.323
			MA	53	103	72	305	0.586	0.768
			Albuminuria	9	9	6	10	1.130	0.610
			CV events	25	38	38	43	0.633	0.853
DOCT/EDIC	1226	17–30	Retinopathy	153	356	200	211	0.420	0.623
			Nephropathy	66	178	101	83	0.360	1.182
			CVD	66	160	115	118	0.643	0.954
			ESRD	7	14	26	23	0.500	1.094

CV, cardiovascular; CVD, cardiovascular disease; DOCT, Diabetes Control and Complications Trial; EDIC, Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications; ESRD, end-stage renal disease; MA, microalbuminuria.

Source : Rapport technique de l'efficience du 13/06/2024 transmis par l'industriel

Figure 4 : Résultats du travail de validation selon la durée des études Grant et al. 2012



Source : Rapport technique de l'efficience du 13/06/2024 transmis par l'industriel

Figure 5 : Synthèse des résultats de validation présentée dans McEwan et al. 2013

Table 3 – Summary measures of goodness of fit of the CDM to validation studies and end points.									
End point	Overall			Intensive arm			Standard arm		
	RMSPE (%)	MAPE (%)	R ²	RMSPE (%)	MAPE (%)	R ²	RMSPE (%)	MAPE (%)	R ²
ACM	23.7	21.4	1.00	22.3	20.0	1.00	25.0	22.9	0.99
CHF	36.8	25.3	0.87	37.7	27.1	0.86	35.8	23.4	0.87
CV death	19.7	17.0	0.97	22.9	20.2	0.96	15.9	13.8	0.99
CVD	41.8	38.3	0.88	43.6	43.5	1.00	39.8	33.1	1.00
MI	34.7	27.9	0.89	33.5	26.8	0.94	35.8	29.1	0.88
MVD	64.4	38.3	0.93	78.1	45.3	0.93	46.7	31.3	0.93
PE	21.3	19.0	0.96	21.3	18.7	0.95	21.2	19.4	0.97
Stroke	38.0	30.4	0.94	36.6	30.8	0.95	39.4	30.0	0.94
Stratification	RMSPE	MAPE	R ²	Study	RMSPE	MAPE	R ²		
Overall	41.3	28.2	0.92	ACCORD	39.6	33.1	0.79		
INT	46.0	30.2	0.90	ADDITION	19.3	14.1	0.97		
STD	36.0	26.3	0.93	ADVANCE	17.6	15.6	0.97		
1993	5.9	3.8	0.99	ASCOT	39.9	29.1	1.00		
1998	29.2	25.5	0.99	ASPEN	32.5	26.3	0.83		
2005	39.9	29.1	0.93	CARDS	35.4	27.5	0.99		
2006	33.5	26.7	0.90	DCCT	5.9	3.8	1.00		
2008	28.0	22.5	0.89	EDIC	88.0	65.0	0.98		
2009	74.2	54.1	0.85	UKPDS 33	29.2	25.5	0.99		
2010	38.5	31.4	0.85	UKPDS 80	23.2	19.0	0.97		
2011	19.3	14.1	0.98	VADT	60.3	45.0	0.89		
ACCORD, Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes; ACM, all cause mortality; ADDITION, Anglo-Danish-Dutch Study of Intensive Treatment in People with Screen Detected Diabetes in Primary Care; ADVANCE, Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation; ASCOT, Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: Blood Pressure Lowering Arm; ASPEN, Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus; CARDS, Collaborative Atorvastatin Diabetes Study; CHF, congestive heart failure; CV, cardiovascular; CVD, cardiovascular disease; DCCT, Diabetes Control and Complications Trial; EDIC, Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications; INT, intensive treatment arm; MAPE, mean absolute percentage error; MI, myocardial infarction; MVD, microvascular disease; PE, primary end point; RMSPE, root mean square percentage error; STD, standard treatment arm; UKPDS, United Kingdom Prospective Diabetes Study; VADT, Veterans Affairs Diabetes Trial.									

Source : Rapport technique de l'efficience du 13/06/2024 transmis par l'industriel

Validation externe

Figure 6 : PICOS

Inclusion criteria		Exclusion criteria
Population	• People with T1D aged over 7 years and HbA1c >8.0%	• People with T2D • People with gestational diabetes • People with T1D aged <7 years • People with T1D with baseline HbA1c <8.0% • Healthy population • Animal or in vitro studies
Intervention	• 780G AHCL system	• No 780G AHCL treatment arm
Comparator	• Any combination of insulin delivery and glucose monitoring	—
Outcomes	• Efficacy/effectiveness outcome of interest: ◦ HbA1c • (All other efficacy outcomes reported by the study authors were recorded) • Safety outcomes of interest: ◦ Severe/major hypoglycemic events ◦ Non-severe/minor hypoglycemic events ◦ Any hypoglycemic events • (All other safety outcomes reported by the study authors were recorded)	• Not reporting any efficacy or safety outcomes (e.g., only treatment costs, only treatment satisfaction outcomes, or a study protocol not reporting results)
Study design	• Randomized study searches: ◦ Randomized study • Non-randomized study searches: ◦ Non-randomized comparative clinical or real-world studies	• Randomized study searches: ◦ Non-randomized studies, single-arm studies, observational real-world studies ◦ Reviews, letters, commentaries, editorials ◦ Case reports ◦ Adherence studies

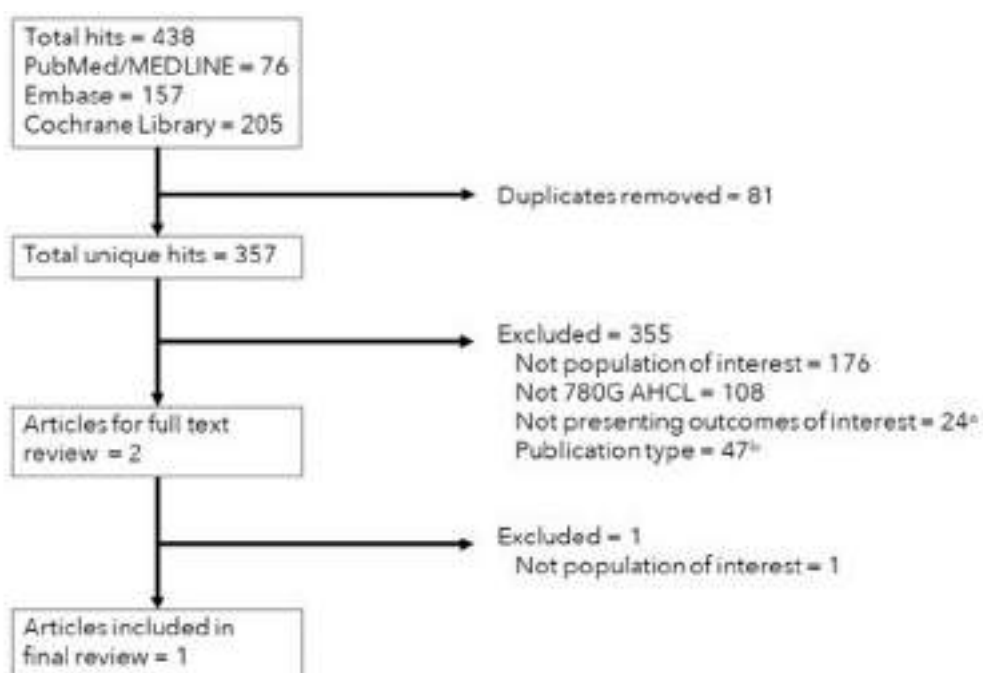
- Studies of disease burden or treatment (prescribing) patterns
- Health economic studies
- Qualitative studies
- Abstract only publication
- Non-randomized study searches:
 - Randomized studies
 - Narrative reviews, letters, commentaries, editorials
 - Single arm, before/after studies
 - Case reports
 - Adherence studies
 - Health economic studies
 - Qualitative studies
 - Abstract only publications

Abbreviations: AHCL, advanced hybrid closed-loop; HbA1c, glycated hemoglobin; MOC, population; intervention; comparator; outcomes; study design; RCT, randomized controlled trial; T1D, type 1 diabetes; T2D, type 2 diabetes.

Severe/major hypoglycemic events will also be sub-categorized as events requiring medical assistance and events requiring non-medical assistance.

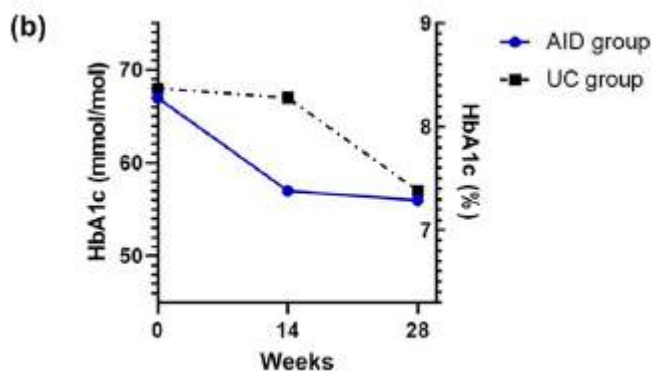
Source : Rapport technique de l'efficience du 13/06/2024 transmis par l'industriel

Figure 7 : Flow chart



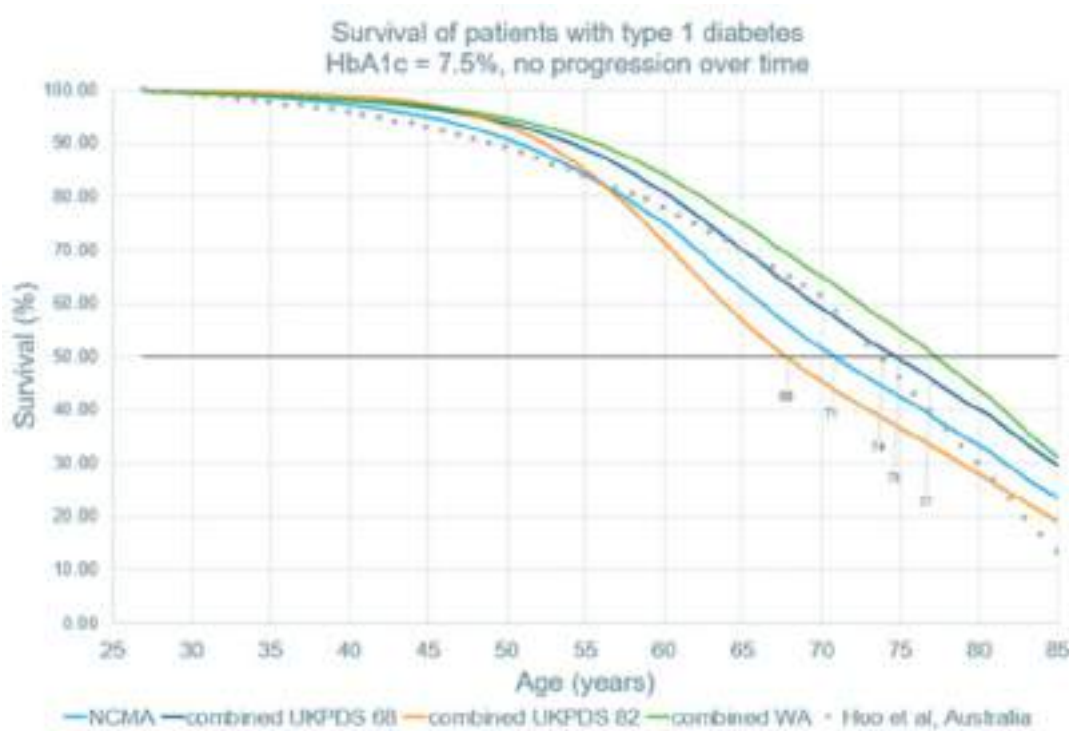
Source : Rapport technique de l'efficience du 13/06/2024 transmis par l'industriel

Figure 8 : Evolution du taux d'HbA1c (Christensen et al.)



Source : Rapport technique de l'efficience du 13/06/2024 transmis par l'industriel

Figure 9 : Comparaison de la survie prédite à l'aide de 4 approches différentes de la mortalité dans CDMv9.5 Plus pour les patients atteints de diabète de type 1, et des données réelles d'Australie (Source : EE649: Research Poster presented at ISPOR Austria 2022)



Source : Rapport technique de l'efficience du 13/06/2024 transmis par l'industriel

Validation croisée

Tableau 23 : Résultats des études médico-économiques dans la littérature

Publications	Traitements	Coûts incrémental	QALYs incrémental	RDCR
Lambadiari et al. 2022	Système MiniMed™ 780G vs système MiniMed™ 640G	-10 173 €	0,284	Système MiniMed™ 780G dominant
	Système MiniMed™ 780G vs MDI+CGM	76 396 €	2,708	29 869 €/QALY
Jendle et al. 2021	Système MiniMed™ 780G vs MDI+CGM	727 408 SEK (i.e environ 72 741 €)	1,95	373 700 SEK/QALY (i.e environ 27 270 €/QALY)

Source : Rapport technique de l'efficience du 13/06/2024 transmis par l'industriel

Tableau 24 : Coût des prestations, produits et traitements associés aux pompes à insuline + système d'autosurveillance CGM

		Code LPP ou CIP	Désignation	Coût uni-taire (TTC)	Quantité annuelle	Coût annuel	Note/Source
CGM*	Capteur ± transmetteur -	1186202 ou 1155302	Autocontrôle du glucose interstitiel, forfait	169,15 €	Forfait mensuel : 12	2 029,80 €	LPP

	Dexcom G6		mensuel, dexcom, dexcom g6				
Pompe à insuline	Pompe externe et prestation	1131170	Perfusion, pompe externe à insuline, location et prestation, forfait journalier	7,30 €	Forfait journalier : 365	2 664,50 €	LPP
	Consommables et prestation	1120663	Perfusion, pompe externe a insuline, cathet et consom associes, forf journalier	6,90 €	Forfait journalier : 365	2 518,50 €	LPP
Insuline courte durée d'action		3400934142680	Humalog 100 ui/ml (insuline lispro) 10 ml	15,82€/1000 = 0,016 €/UI	52*365 = 18 980 UI/an	300,26 €	BdM_IT Avis d'expert pour le nombre d'unité par jour
Formation initiale		1169758, 1146183	PERFUSION, SYSTEME ACTIF AMBULATOIRE, FORFAIT DE FORMATION TECHNIQUE INITIALE	390,91€	1 fois, uniquement la première année	390,91 €	LPPR
Total annuel		7 903,97 €					

Source : Rapport technique de l'efficience du 13/06/2024 transmis par l'industriel

4.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

Analyse probabiliste

Tableau 25 : Paramètres considérés dans les analyses de sensibilité probabilistes

	Label	Unit	Distribution
Patients Characteristics	Start age	years	Normal
	Duration of Diabetes	years	Normal
Efficacy	TIR Change - Only visible if Apply change in baseline time in range 70-180 is selected: Change in baseline TIR70-180	%	Beta
	HbA1c_change- Only visible if "Apply change in baseline HbA1c" is selected: Change in baseline HbA1c	%-points	Beta

	Change in baseline SBP	mmHg	Beta
	Change in baseline DBP	mmHg	Beta
	Change in baseline T-Chol	mg/dL	Beta
	Change in baseline LDL	mg/dL	Beta
	Change in baseline HDL	mg/dL	Beta
	Change in baseline TRIG	mg/dL	Beta
	Change in baseline BMI	kg/m2	Beta
	Change in eGFR	mL/min/1.73m2	Beta
	Change in baseline WHR	N/A	Beta
Utility	U T2 no complications		Beta
	U T1 no complications		Beta
	DisU MI event		Beta
	U post MI		Beta
	U angina		Beta
	U CHF		Beta
	DisU CHF (re)hospitalization event	Beta	
	DisU stroke event		Beta
	U post stroke		Beta
	U PVD		Beta
	U MA		Beta
	U GRP		Beta
	U HD		Beta
	U PD		Beta
	U RT		Beta
	U BDR		Beta
	U BDR wrongly treated		Beta
	U PDR laser treated		Beta
	U PDR no laser		Beta
	U ME		Beta
	U SVL		Beta
	U cataract		Beta
	U neuropathy		Beta
	DisU active ulcer		Beta
	DisU amputation event		Beta
	U post amputation		Beta

	DisU NSHE		Beta
	DisU SHE 1		Beta
	DisU SHE 2 (during daytime)		Beta
Costs	c statins		Log Normal
	c aspirin		Log Normal
	c ACE-I/ARB		Log Normal
	c screening for MA		Log Normal
	c screening for GRP		Log Normal
	c stopping ACE-I/ARB due to AEs		Log Normal
	c eye screening		Log Normal
	c MI 1st year		Log Normal
	c MI 2nd+ years		Log Normal
	c angina 1st year		Log Normal
	c angina 2nd+ years		Log Normal
	c CHF 1st year		Log Normal
	c CHF 2nd+ years		Log Normal
	c CHF (re)hospitalization		Log Normal
	c stroke 1st year		Log Normal
	c stroke 2nd+ years		Log Normal
	c stroke death within 30 days		Log Normal
	c PVD 1st year		Log Normal
	c PVD 2nd+ years		Log Normal
	HD costs 1st year		Log Normal
	annual costs HD 2+ years		Log Normal
	PD costs 1st year		Log Normal
	annual costs PD 2+ years		Log Normal
	RT costs 1st year		Log Normal
	annual costs RT 2+ years		Log Normal
	c NSHE		Log Normal
	c SHE 1		Log Normal
	c SHE 2		Log Normal
	only visible in T1D: c keto event		Log Normal
	c adverse event 1		Log Normal
	c adverse event 2		Log Normal
	c adverse event 3		Log Normal

c adverse event 1 2+ years		Log Normal
c laser treatment		Log Normal
c cataract operation		Log Normal
c following cataract operation		Log Normal
c blindness - year of onset		Log Normal
c blindness - following years		Log Normal
c neuropathy		Log Normal
c neurop 2nd+ years		Log Normal
c ulcer treatment		Log Normal
c amputation event		Log Normal
c post amputation		Log Normal
c treatment		Log Normal
c cured complication		Log Normal
c non-cured complication		Log Normal
c non-diagnosed complication		Log Normal

Source : Rapport technique de l'efficience du 13/06/2024 transmis par l'industriel

4.2.1.1. Analyse de l'incertitude via des scénarios alternatifs

Résultats de l'analyse en scénario

Tableau 26 : Résultats de l'analyse de sensibilité quant aux choix structurants, aux hypothèses et choix de modélisation (RDCR)

Traitement	Total des coûts (€)	Total des QALYs	RDCR (€/QALY)	RDCR : Variation absolue (€)	RDCR : Variation proportionnelle (%)
Analyse principale			34 732 €/QALY		
Analyse 1A : horizon temporel de 10 ans					
MDI + Surveillance	20 282 €	6,5	-	-	-
Système MiniMed™ 780G	68 814 €	7,0	89 494 €/QALY	54 762 €/QALY	157,7%
Analyse 1B : horizon temporel de 20 ans					
MDI + Surveillance	56 791 €	10,5	-	-	-
Système MiniMed™ 780G	127 800 €	11,7	58 515 €/QALY	23 783 €/QALY	68,5%
Analyse 1C : horizon temporel de 30 ans					
MDI + Surveillance	102 584 €	12,9	-	-	-
Système MiniMed™ 780G	178 043 €	14,7	41 816 €/QALY	7 084 €/QALY	20,4%
Analyse 1D : horizon temporel de 60 ans					
MDI + Surveillance	156 079 €	14,6	-	-	-
Système MiniMed™ 780G	242 328 €	17,2	33 456 €/QALY	1 276 €/QALY	-3,7%
Analyse 2A : taux d'actualisation de 0%					
MDI + Surveillance	244 606 €	20,5	-	-	-
Système MiniMed™ 780G	347 659 €	24,3	27 047 €/QALY	7 685 €/QALY	-22,1%
Analyse 2B : taux d'actualisation de 4,5%					
MDI + Surveillance	90 322 €	11,0	-	-	-
Système MiniMed™ 780G	155 685 €	12,5	41 440 €/QALY	6 708 €/QALY	19,3%
Analyse 3A : évènements hypoglycémiques sévères (0 – 64)					
MDI + Surveillance	139 469 €	13,7	-	-	-

Système MiniMed™ 780G	215 037 €	16,3	28 726 €/QALY	6 006 €/QALY	-17,3%
Analyse 3B : évènements hypoglycémiques sévères (32 – 64)					
MDI + Surveillance	139 469 €	13,7	-	-	-
Système MiniMed™ 780G	216 568 €	16,1	31 625 €/QALY	3 107 €/QALY	-8,9%
Analyse 3C : Variation de -20% de la réduction de 1,54 points de % de l'HbA1c					
MDI + Surveillance	136 528 €	14,1	-	-	-
Système MiniMed™ 780G	223 329 €	16,0	44 491 €/QALY	9 759 €/QALY	28,1%
Analyse 3D : Variation de +20% de la réduction de 1,54 points de % de l'HbA1c					
MDI + Surveillance	136 528 €	14,1	-	-	-
Système MiniMed™ 780G	208 386 €	16,6	28 431 €/QALY	6 301 €/QALY	-18,1%
Analyse 3E : Progression stable de l'HbA1c – 0%					
MDI + Surveillance	123 239 €	14,6	-	-	-
Système MiniMed™ 780G	207 297 €	16,8	38 111 €/QALY	3 379 €/QALY	9,7%
Analyse 3F : Christensen et al., tables de mortalité françaises et utilités de Sullivan					
Pompes externes	245 707 €	12,0	-	-	-
Système MiniMed™ 780G	238 704 €	12,8	Dominant	Dominant	Conclusion modifiée
Analyse 3G : Christensen et al., tables de mortalité françaises et utilités de Smith-Palmer					
Pompes externes	245 707 €	12,7	-		-
Système MiniMed™ 780G	238 704 €	13,6	Dominant	Dominant	Conclusion modifiée
Analyse 4A : Données d'utilité à partir de la SLR de Smith-Palmer et al.					
MDI + Surveillance	136 528 €	14,8	-	-	-
Système MiniMed™ 780G	215 037 €	17,3	31 053 €/QALY	3 679€/QALY	-10,6%
Analyse 4B : Données d'utilité à partir de la SLR de Beaudet et al.					
MDI + Surveillance	136 528€	15,2	-	-	-

Système MiniMed™ 780G	215 037 €	17,1	42 218€/QALY	7 486 €/QALY	20,7%
Analyse 4C : Score d'utilité additionnel annuel de 0,0432					
MDI + Surveillance	136 528 €	14,1	-	-	-
Système MiniMed™ 780G	215 016 €	16,1	38 896 €/QALY	4 164€/QALY	12,0%
Analyse 4D : Score d'utilité additionnel nul					
MDI + Surveillance	136 528 €	13,7	-	-	-
Système MiniMed™ 780G	215 016€	15,2	55 430 €/QALY	20 698€/QALY	59,6%
Analyse 4E : Variation de -20% du score d'utilité additionnel					
MDI + Surveillance	136 528 €	14,1	-	-	-
Système MiniMed™ 780G	215 037 €	16,1	38 781 €/QALY	4 049 €/QALY	11,7%
Analyse 4F : Variation de +20% du score d'utilité additionnel					
MDI + Surveillance	136 528 €	14,1	-	-	-
Système MiniMed™ 780G	215 037 €	16,6	31 448 €/QALY	3 284 €/QALY	-9,5%
Analyse 5A : Surveillance Libre 1 63,4% – Libre 2 36,6%					
MDI + Surveillance	135 497 €	14,1	-	-	-
Système MiniMed™ 780G	215 037 €	16,3	35 188 €/QALY	456 €/QALY	1,3%
Analyse 5B : Surveillance par Dexcom G6					
MDI + Surveillance	156 919 €	14,1	-	-	-
Système MiniMed™ 780G	215 037 €	16,3	25 711 €/QALY	9 021 €/QALY	-26,0%
Analyse 5C : Surveillance G4S					
MDI + Surveillance	143 765 €	14,1	-	-	-
Système MiniMed™ 780G	215 037 €	16,3	31 531 €/QALY	3 201 €/QALY	-9,2%
Analyse 5D : Variation de -20% des coûts de prise en charge des complications					
MDI + Surveillance	116 217 €	14,1	-	-	-

Système MiniMed™ 780G	204 908 €	16,3	39 237 €/QALY	4 505 €/QALY	13,0%
Analyse 5E : Variation de +20% des coûts de prise en charge des complications					
MDI + Surveillance	156 839 €	14,1	-	-	-
Système MiniMed™ 780G	225 165 €	16,3	30 228 €/QALY	4 504 €/QALY	-13,0%

Source : Rapport technique de l'efficience du 13/06/2024 transmis par l'industrie

5. Complément D.

Mesure et valorisation des coûts

Tableau 27 : Coût des prestations, produits et traitements associés au système MiniMed 780G

		Code LPP ou CIP	Désignation	Coût unitaire (TTC)	Quantité annuelle	Coût annuel	Note/Sourc e
Pompe à insuline	Po mpe	1182470	BOUCLE SEMI-FERMÉE, MEDTRONIC, MINIMED 780G, FORFAIT JOUR POMPE	6,85 €	Forfait jour : 365	2 500,2 5 €	LPPR
	Pre sta-taire	1197789	BOUCLE SEMI-FERMÉE, MEDTRONIC, MINIMED 780G, FORFAIT JOUR PRESTATION	4,69 €	Forfait jour : 365	1 711,8 5 €	LPPR
CGM	Cap-teur / Trans-met-teur	1111990	BOUCLE SEMI- FERMÉE, MEDTRONIC, MINIMED 780G/GUARDIAN 4, FORFAIT JOUR ALGORITHMME CAPT/TRANS	8,25 €	365	3 011,2 5 €	Baisse de prix déjà si-gnée, appli-cable au 1er novembre 2023
	Suivi trimes-trielle	1139817	BOUCLE SEMI-FERMÉE, MEDTRONIC, MINIMED 780G, VISITE DE SUIVI TRIMESTRIELLE	10,55 €	Tri-mes-trielle : 4	42,20 €	LPPR
	Livrai-son men-suelle	1185125	BOUCLE SEMI-FERMÉE, MEDTRONIC, MINIMED 780G, LIVRAISON MENSUELLE	5,28 €	Men-suelle : 12	63,36 €	LPPR
Insuline courte durée d'action		3400934142680	HUMALOG 100 UI/ML (INSULINE LISPRO) 10 mL	15,82 €/1000 = 0,016€/U l	54*36 5 = 19 710 UI/an	311,81 €	BdM_IT Base ADAPT pour le nombre d'unité par jour
Formation ini-tiale		1169758 1139616	BOUCLE SEMI-FERMÉE, MEDTRONIC, MINIME D 780G, FORFAIT FORMATION TECHNIQUE INITIALE	390,91€	1 fois, uni-que-ment la pre-mière année	390,91 €	LPPR
Total annuel		8 031,63 € incluant la formation initiale					

Source : Rapport technique de l'AIB du 13/06/2024 transmis par l'industriel

Tableau 28 : Coût d'acquisition total annuel - Système MiniMed 780G

	Coût total annuel - Système MiniMed™ 780G
Année 1	██████ €
Années 2+	██████ €

Source : Rapport technique de l'AIB du 13/06/2024 transmis par l'industriel

Tableau 29 : Coût d'acquisition de MDI + Surveillance

		Code LPP ou CIP	Désignation	Coût unitaire (TTC)	Quantité annuelle	Coût annuel	Note/Source
FGM	Freestyle Libre 2	1190296	Autocontrôle du glucose interstitiel, 1 capteur, abbott, freestyle libre 2	40,00 €	365/14 = 26	1 040,00 €	LPPR
	Capteur	1110720	Autocontrôle du glucose interstitiel, lecteur, abbott, freestyle libre 2	46,07 €	0,25	11,52 €	LPPR
Insuline courte durée d'action		3400934142680	Humalog 100 ui/ml (insuline lispro) 10 ml	15,82 €/1000 = 0,016 €/UI	54/2*365 = 9 855	315,36 €	BdM_IT Base ADAPT pour le nombre d'unité par jour
Insuline longue durée d'action		3400935946492	Lantus 100U/mL	25,85 €/1000 = 0,03 ou 0,026 €/UI	54/2*365 = 9 855	254,75€	
Aiguilles		100 unités		14,77 €/1000 = 0,15 €	4*365 = 1 460	215,64 €	Hypothèse : 4 par jour
Total annuel		1677,81€					

Source : Rapport technique de l'AIB du 13/06/2024 transmis par l'industriel

Tableau 30 : Valorisation des complications

Complications	Coûts issus de la publication €2020	Coûts actualisés €2023
Infarctus du myocarde, Année 1	15 723,00 €	15 591,39 €
Infarctus du myocarde, Année 2+	1 223,00 €	1 212,76 €
Angor, Année 1	7 228,00 €	7 167,50 €
Angor, Année 2+	562,00 €	557,30 €
Insuffisance cardiaque congestive, Année 1	3 872,00 €	3 839,59 €
Insuffisance cardiaque congestive, Année 2+	1 895,00 €	1 879,14 €

AVC, Année 1	1 675,00 €	1 660,98 €
AVC, Année 2+	813,00 €	806,19 €
Décès par AVC dans les 30 jours	7 077,00 €	7 017,76 €
Maladie vasculaire périphérique	329,00 €	326,25 €
Hémodialyse	86 470,00€	85 746,19 €
Dialyse péritonéale	62 895,00 €	62 368,53 €
Greffe de rein, Année 1	84 385,00 €	83 678,64 €
Greffe de rein, Année 2+	19 844,00 €	19 677,89 €
Traitement oculaire par laser	192,00 €	190,39 €
Perte sévère de la vision	13 199,00 €	13 088,52 €
Cataracte, Année 1	1440,00 €	1 427,95 €
Cataracte, Année 2+	40,00 €	39,67 €
Neuropathie	192,00 €	190,39 €
Ulcère	1 223,00 €	1 212,76 €
Ulcère infectée	2 146,00 €	2 128,04 €
Traitement gangrène	3 627,00 €	3 596,64 €
Amputation, Année 1	12 110,00 €	12 008,63 €
Amputation, prothèse	1 682,00 €	1 667,92 €
Événement hypoglycémique sévère ne nécessitant pas d'assistance médicale	220,64€	220,14 €

Source : Rapport technique de l'AIB du 13/06/2024 transmis par l'industriel

Tableau 31 : Coût des hypoglycémies

EI	Coût en €2020	Coût actualisé en €2023
Événement hypoglycémique sévère nécessitant une assistance médicale	4270,00€	4 234,26 €

Source : Rapport technique de l'AIB du 13/06/2024 transmis par l'industriel

Tableau 32 : Coût des prestations, produits et traitements associés aux pompes à insuline + système d'autosurveillance CGM

	Code LPP ou CIP	Désignation	Coût unitaire (TTC)	Quantité annuelle	Coût annuel	Note/Source
--	-----------------	-------------	---------------------	-------------------	-------------	-------------

CGM*	Capteur ± transmet- teur - Dexcom G6	1186202 ou 1155302	Autocontrôle du glucose intersti- tiel, forfait men- suel, dexcom, dexcom g6	169,15 €	Forfait mensuel : 12	2 029,80 €	LPP
Pompe à insu- line	Pompe externe et prestation	1131170	Perfusion, pompe externe à insuline, location et prestation, for- fait journalier	7,30 €	Forfait jour- nalier : 365	2 664,50 €	LPP
	Consom- mables et prestation	1120663	Perfusion, pompe externe a insuline, cathet et consom asso- cies, forf journa- lier	6,90 €	Forfait jour- nalier : 365	2 518,50 €	LPP
Insuline courte du- rée d'action		3400934142680	Humalog 100 ui/ml (insuline lispro) 10 ml	15,82€/1000 = 0,016 €/UI	52*365 = 18 980 UI/an	300,26 €	BdM_IT Avis d'expert pour le nombre d'unité par jour
Formation initiale		1169758, 1146183	PERFUSION, SYSTEME ACTIF AMBULATOIRE, FORFAIT DE FORMATION TECHNIQUE INITIALE	390,91€	1 fois, uni- quement la première année	390,91 €	LPPR
Total annuel	7 903,97 €						

Source : Rapport technique de l'AIB du 13/06/2024 transmis par l'industriel

5.1.1. Analyses de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire

Tableau 33 : Paramètres de l'AIB pris en compte dans l'analyse de sensibilité déterministes

Paramètres	Valeur de réf- erence	Analyses déterministes		Varia- tion
		Borne basse	Borne haute	
Population cible	████	████	████	±20%
Coût produit système MiniMed™ 780G (année 1)	████	████	████ €	±20%
Coût produit système MiniMed™ 780G (année 2+)	████	████	████ €	±20%
Coût pompes externes FGM	169,15 €	135,32 €	202,98 €	±20%
Coût pompes externes CGM	40,00 €	32,00 €	48,00 €	±20%
Coût pompes CGM capteur	46,07 €	36,86 €	55,28 €	±20%
Coût provider CSII	7,30 €	5,84 €	8,76 €	±20%
Coût – Formation initiale	390,91 €	312,73 €	469,09 €	±20%

Coût produit DBLG1	10,53 €	8,42 €	12,63 €	±20%
Coût produit Control IQ	10,14 €	8,11 €	12,17 €	±20%
Coût produit MYLIFE CAMPAS FX	9,90 €	7,92 €	11,88 €	±20%
Coût produit OMNIPOD 5	9,72 €	7,78 €	11,66 €	±20%
Coût Forfait pompe OMNIPOD 5	6,57 €	5,26 €	7,88 €	±20%
Coût Insuline	0,02 €	0,01 €	0,02 €	±20%
Coût pompe BSF_sauf OMNP	6,85 €	5,48 €	8,22 €	±20%
Coût pompe provider BSF	4,69 €	3,75 €	5,63 €	±20%
Coût quarterly follow	10,55 €	8,44 €	12,66 €	±20%
Coût monthly delivery	5,28 €	4,22 €	6,34 €	±20%
Coût des consommables pompes externes	6,90 €	5,52 €	8,28 €	±20%
Coût des complications – Système à boucles fermées (année 1)	97,84 €	79,60 €	119,40 €	±20%
Coût des complications – Système à boucles fermées (année 2)	209,40 €	170,36 €	255,54 €	±20%
Coût des complications – Système à boucles fermées (année 3)	342,65 €	278,77 €	418,15 €	±20%
Coût des complications – Système à boucles fermées (année 4)	523,87 €	426,21 €	639,31 €	±20%
Coût des complications – Système à boucles fermées (année 5)	751,04 €	901,22 €	1351,84 €	±20%
Coût des complications – Pompes externes (année 1)	116,11 €	94,46 €	141,70 €	±20%
Coût des complications – Pompes externes (année 2)	251,96 €	204,98 €	307,48 €	±20%
Coût des complications – Pompes externes (année 3)	442,25 €	359,80 €	539,70 €	±20%
Coût des complications – Pompes externes (année 4)	721,48 €	586,97 €	880,45 €	±20%
Coût des complications – Pompes externes (année 5)	1 107,75 €	611,02 €	916,52 €	±20%

Source : Rapport technique de l'AIB du 13/06/2024 transmis par l'industriel

Tableau 34. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe

Paramètres	Valeur de référence	Analyses déterministes		Résultats Impact budgétaire		Résultats (Variation en %)	
		Borne basse	Borne haute	Borne basse	Borne haute	Borne basse	Borne haute
Impact budgétaire en analyse principale = -63 136€							

Population simulée							
Population cible	3 302	2 642	3 963	-50 508,91 €	-75 763,37 €	-20,00%	20,00%
Coûts d'acquisition							
Coût produit système MiniMed™ 780G (année 1)	████	████	████	-145 147,99 €	18 875,72 €	129,90%	-129,90%
Coût produit système MiniMed™ 780G (année 2+)	████	████	████ €	-97 143,76 €	-29 128,51 €	53,86%	-53,86%
Coût pompes externes CGM	169,15 €	135,32 €	202,98 €	-60 268,68 €	-66 003,60 €	-4,54%	4,54%
Coût pompes externes FGM	40,00 €	32,00 €	48,00 €	-54 810,74 €	-71 461,54 €	-13,19%	13,19%
Coût pompes FGM capteur	46,07 €	36,86 €	55,28 €	-63 043,94 €	-63 228,34 €	-0,15%	0,15%
Coût provider CSII	7,30 €	5,84 €	8,76 €	-38 042,21 €	-88 230,06 €	-39,75%	39,75%
Coût – Formation initiale	390,91 €	312,73 €	469,09 €	-63 136,14 €	-63 136,14 €	0,00%	0,00%
Coût produit DBLG1	10,53 €	8,42 €	12,63 €	-62 813,99 €	-63 458,28 €	-0,51%	0,51%
Coût produit Control IQ	10,14 €	8,11 €	12,17 €	3 359,49 €	-129 631,76 €	-105,32%	105,32%
Coût produit MYLIFE CAMPAS FX	9,90 €	7,92 €	11,88 €	-40 010,42 €	-86 261,86 €	-36,63%	36,63%
Coût produit OMNIPOD 5	9,72 €	7,78 €	11,66 €	-44 323,14 €	-81 949,14 €	-29,80%	29,80%
Coût Forfait pompe OMNIPOD 5	6,57 €	5,26 €	7,88 €	-50 419,94 €	-75 852,33 €	-20,14%	20,14%
Coût Insuline	0,02 €	0,01 €	0,02 €	-63 244,90 €	-63 027,37 €	0,17%	-0,17%
Coût pompe BSF_sauf OMNP	6,85 €	5,48 €	8,22 €	-99 941,31 €	-26 330,96 €	58,29%	-58,29%
Coût pompe provider BSF	4,69 €	3,75 €	5,63 €	-79 258,13 €	-47 014,15 €	25,54%	-25,54%
Coût quarterly follow	10,55 €	8,44 €	12,66 €	-63 533,57 €	-62 738,70 €	0,63%	-0,63%
Coût monthly delivery	5,28 €	4,22 €	6,34 €	-63 732,85 €	-62 539,42 €	0,95%	-0,95%
Coût des consommables pompes externes	6,90 €	5,52 €	8,28 €	-39 417,22 €	-86 855,05 €	-37,57%	37,57%

Coût des complications – Système à boucles fermées (année 1)	99,50 €	79,60 €	119,40 €	-64 057,58 €	-62 214,69 €	1,46%	-1,46%
Coût des complications – Système à boucles fermées (année 2)	212,95 €	170,36 €	255,54 €	-63 136,14 €	-63 136,14 €	0,00%	0,00%
Coût des complications – Système à boucles fermées (année 3)	348,46 €	278,77 €	418,15 €	-63 136,14 €	-63 136,14 €	0,00%	0,00%
Coût des complications – Système à boucles fermées (année 4)	532,76 €	426,21 €	639,31 €	-63 136,14 €	-63 136,14 €	0,00%	0,00%
Coût des complications – Système à boucles fermées (année 5)	1126,53 €	901,22 €	1351,84 €	-63 136,14 €	-63 136,14 €	0,00%	0,00%
Coût des complications – Pompes externes (année 1)	118,08 €	94,46 €	141,70 €	-62 042,63 €	-64 229,65 €	-1,73%	1,73%
Coût des complications – Pompes externes (année 2)	256,23 €	204,98 €	307,48 €	-63 136,14 €	-63 136,14 €	0,00%	0,00%
Coût des complications – Pompes externes (année 3)	449,75 €	359,80 €	539,70 €	-63 136,14 €	-63 136,14 €	0,00%	0,00%
Coût des complications – Pompes externes (année 4)	733,71 €	586,97 €	880,45 €	-63 136,14 €	-63 136,14 €	0,00%	0,00%
Coût des complications – Pompes externes (année 5)	763,77 €	611,02 €	916,52 €	-63 136,14 €	-63 136,14 €	0,00%	0,00%

Source : Rapport technique de l'AIB du 13/06/2024 transmis par l'industriel

Table des annexes

Annexe 1.	Documents supports	78
Annexe 2.	Échange technique avec l'industriel	79

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 (version du 24/11/2023 puis actualisée le 13/06/2024) ;
- rapport technique de l'analyse de l'efficience (version de 24/11/2023 2023 puis actualisée le 13/06/2024) ;
- version électronique du modèle de l'analyse de l'efficience au format Excel (version du 24/11/2023 puis actualisée le 13/06/2024)
- rapport technique de l'analyse d'impact budgétaire (version du 24/11/2023 puis actualisée le 13/06/2024) ;
- version électronique du modèle de l'analyse d'impact budgétaire au format Excel (version du 24/11/2023 puis actualisée le 13/06/2024) ;
- réponses aux questions techniques adressées le 13/06/2024.

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

La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel. L'industriel a adressé des réponses écrites à la HAS et a sollicité un échange lors du groupe technique du 13/06/2024.

Analyse d'efficience

CHOIX STRUCTURANTS DE L'EVALUATION

Objectif

1. En lien avec les questions 2 et 3, si toutes les alternatives thérapeutiques disponibles dans l'indication demandée au remboursement ne sont pas incluses dans l'analyse de référence, pouvez-vous modifier l'objectif afin qu'il soit cohérent avec les comparateurs intégrés dans l'analyse coûts-résultats ?

Explication : La non-intégration de toutes les alternatives thérapeutiques disponibles ne permet d'évaluer l'efficience de MiniMed 780G que dans une partie du champ de l'indication demandée au remboursement.

Comparateurs

La non prise en compte de comparateurs utilisés en pratique courante ne permet pas une estimation exhaustive de la frontière d'efficience de MiniMed 780G. Il est demandé de mettre en cohérence les comparateurs intégrés avec l'objectif.

2. Concernant le choix des comparateurs retenus dans l'analyse, conformément aux recommandations méthodologiques, il est attendu une argumentation explicite et détaillée de l'inclusion ou de l'exclusion des comparateurs cliniquement pertinents, au vu de leurs indications respectives et de leur utilisation dans la pratique courante française, à titre indicatif, il est demandé notamment de :

- inclure l'ensemble des options thérapeutiques considérées comme des comparateurs cliniquement pertinents dans l'indication considérée ;
- documenter les taux d'utilisation de chacune des alternatives thérapeutiques disponibles en pratique courante ;
- justifier la non-intégration des systèmes à boucle semi-fermées (DBLG1, CONTROL-IQ, MYLIFE CAMAPS FX), qui au vu de leurs indications respectives correspondent à des comparateurs cliniquement pertinents. A minima, une étude de faisabilité conduite sur la possibilité de conduire une comparaison indirecte est attendue ;

justifier la non-intégration des systèmes à boucle fermée et des systèmes à boucle ouverte, qui au vu de leurs indications respectives correspondent à des comparateurs cliniquement pertinents. Sauf argumentation robuste, leur inclusion en analyse de référence est attendue.

CHOIX DE MODELISATION

Population simulée

3. Dans le cadre de l'analyse de la représentativité, pouvez-vous présenter dans un tableau comparatif les caractéristiques des patients de l'essai clinique ADAPT à celles des patients issus de l'étude Entred 3 ?

Intégration des données cliniques

4. Pouvez-vous discuter de la transposabilité des résultats obtenus dans l'essai ADAPT qui a évalué le Système MiniMed 670G version 4.0 avec le Guardia Sensor 3 et Guardia Link 3 aux résultats du dispositif MiniMed 780G ?

Choix et structure du modèle

5. Pouvez-vous fournir une argumentation explicitant le recours à ce modèle au regard de ses caractéristiques et comparativement à d'autres modèles disponibles et développés pour la modélisation du diabète.

Probabilités de transition

6. Pouvez-vous conduire une analyse de transposabilité des caractéristiques et de la prise en charge des patients des études Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) et Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) à celles des patients de l'essai clinique ADAPT et à celles des patients français concernés par l'indication demandée au remboursement ?
7. Pouvez-vous détailler la méthode d'estimation de la distribution des patients dans les différents sous-modèles à l'entrée du modèle ainsi que la méthode de calcul des probabilités transition ?
8. Concernant l'estimation de la progression des facteurs de risque :
 - pouvez-vous présenter et discuter les sources utilisées pour estimer la progression des facteurs de risque ?
 - pouvez-vous détailler les équations de risques associées ainsi que leur méthodes de calcul ?
9. Pouvez-vous présenter les équations de risques relatives aux données de mortalité ainsi que leur méthode de calcul ?
10. Les sources DCCT et EDIC ont été utilisées pour l'estimation des probabilités de transition relatives à :
 - la progression du taux d'HbA1c des patients ;
 - la survenue des complications.
11. Pouvez-vous discuter de la transposabilité des caractéristiques des patients et de la prise en charge issues de ces sources à celles de l'essai clinique ADAPT et à la pratique courante actuelle, ainsi que l'impact de ce choix sur l'estimation des probabilités de transition sus-mentionnées ?
12. Pouvez-vous présenter dans un tableau récapitulatif les probabilités de transition associées à chaque état et la source considérée pour chacune d'entre-elles ?

Extrapolation

13. Pouvez-vous décrire les méthodes associées aux hypothèses d'extrapolation mentionnées dans le rapport technique (paragraphe 5.3.3, page 43) ?

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES UTILITES

14. Conformément au guide méthodologique, dans le cas où des scores d'utilité relatifs aux états de santé 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 de collecte des données de qualité de vie dans l'étude pivot ;
 - 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.
15. Pouvez-vous discuter du risque de double comptage du bénéfice du dispositif MiniMed 780G, à la fois à travers la prise en compte d'un score d'utilité associé aux états de santé représentant les complications et issu de la littérature, et à la fois à travers un score d'utilité spécifique au traitement reçu ?
16. Dans le rapport technique (tableau 9, page 48, lignes 4,5 et 6), les scores d'utilité associés aux états (post IM, angor et insuffisance cardiaque congestive) et leurs écarts-types estimés sont identiques. Pouvez-vous vérifier ces derniers et le cas échéant interpréter ces estimations au regard de la transition du patient entre ces états ?

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COUTS

17. Pouvez-vous homogénéiser les coûts intégrés en appliquant une actualisation vers des €2023 ?
18. Pouvez-vous intégrer les coûts de fin de vie dans l'analyse coût-résultat ?

VALIDATION

19. L'absence de réalisation d'exercices de validation doit être argumenté par la présentation des résultats des recherches bibliographiques réalisées. Ainsi il est attendu une présentation du processus de recherche bibliographique réalisé.
20. Dans la mesure où le CDM a été développé sur la base de données issues des études DCCT/EDIC, un exercice de validation interne pourrait être réalisé en comparant les résultats obtenus par le modèle et ceux obtenus à l'aide des études EDIC/EDIC. Pouvez-vous explorer ces éléments de discussion ?

ANALYSES DE SENSIBILITE

21. Pouvez-vous présenter le diagramme de Tornado (figure 7) dans un ordre descendant ?

22. La conduite d'analyses de sensibilité déterministe est fortement attendue, afin d'explorer l'impact sur le RDCR de la variation des paramètres du modèle selon les bornes de l'intervalle de confiance à 95% (l'IC95%) du paramètre testé ou des bornes fixées arbitrairement de l'ordre de +/- 20% en cas d'indisponibilité de l'IC95%. Bien que les limites du modèle ne permettent pas de réaliser ce type d'analyse de façon automatique, il est attendu, à minima, de tester manuellement les paramètres pour lesquels un impact important sur les résultats est attendu. Un tableau décrivant la méthode retenue pour chaque variable devra être présenté.
23. Le tableau 18 du rapport technique (page 60) propose une synthèse des catégories de variables intégrées dans l'analyse probabiliste. Pouvez-vous proposer une description détaillée de toutes les variables intégrées (e.g. variable, paramètres de la distribution, distribution, justification) dans l'analyse probabiliste ?
24. Pouvez-vous conduire une analyse de sensibilité explorant l'impact sur les résultats d'un horizon temporel à 30 ans ?

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

1. De façon similaire à l'analyse de l'efficacité, il est demandé de mettre en cohérence l'objectif de l'analyse d'impact budgétaire avec les comparateurs qu'elle intègre.

Horizon temporel

2. Pouvez-vous présenter des arguments étayés (avec des exemples) et plausibles suggérant une évolution rapide des produits concurrents au-delà de 3 ans et/ou des éléments suggérant des bénéfices en santé très incertains. Par ailleurs, il est attendu une analyse en scénario comportant toutes les analyses de sensibilité sur un horizon temporel de 5 ans.

Parts de marché

3. Pouvez-vous expliciter et argumenter les hypothèses prises en compte dans l'estimation de la population rejointe ?
4. Pouvez-vous présenter une argumentation approfondie concernant l'hypothèse de part de marché limitée à [REDACTED] dans le scénario avec l'indication complémentaire du système MiniMed 780G, au regard de l'absence d'alternative thérapeutique spécifique en cas d'échec thérapeutique ? En l'absence d'une argumentation solide, des parts de marché plus élevées seraient à considérer.
5. Pouvez-vous présenter des analyses en scénario testant des distributions de parts de marché alternatives, par exemple en testant des hypothèses de diffusion +/- favorables ?

COMPARATEURS

6. Concernant le choix des comparateurs retenus dans l'analyse, conformément aux recommandations méthodologiques, il est attendu une argumentation explicite et détaillée de l'inclusion ou de l'exclusion des comparateurs cliniquement pertinents, au vu de leurs indications respectives et de leur utilisation dans la pratique courante française, à titre indicatif, il est demandé notamment de :
 - présenter l'ensemble des options thérapeutiques considérées comme des comparateurs cliniquement pertinents dans l'indication considérée ;
 - documenter les taux d'utilisation de chacune des alternatives thérapeutiques disponibles en pratique courante ;
 - justifier la non-intégration du comparateur MDI. En l'état actuel de l'argumentation, son inclusion est attendue ;
 - justifier la non-intégration des systèmes à boucle semi-fermées (DBLG1, CONTROL-IQ, MYLIFE CAMAPS FX), qui au vu de leurs indications respectives correspondent à des comparateurs cliniquement pertinents. Sauf argumentation robuste, leur inclusion en analyse de référence est attendue ;
 - justifier la non-intégration des systèmes à boucle fermée et des systèmes à boucle ouverte, qui au vu de leurs indications respectives correspondent à des comparateurs cliniquement pertinents. Sauf argumentation robuste, leur inclusion en analyse de référence est attendue.
7. Pouvez-vous discuter des potentielles différences observées entre les comparateurs inclus dans l'analyse d'efficacité et ceux inclus dans l'analyse d'impact budgétaire. Pouvez-vous discuter de l'impact de cette différence sur l'incertitude associée à l'estimation de l'AIB ?

Structure du modèle

8. Pouvez-vous fournir un schéma représentant la structure du modèle de l'analyse de l'impact budgétaire ?

Intégration des données cliniques

9. Pouvez-vous intégrer les complications du diabète à chaque année de l'horizon temporel au prorata de leur incidence de survenue ? La non-intégration des complications du diabète ne semble pas être en accord avec l'histoire naturelle de la maladie.

COUTS

10. La non-intégration des coûts inhérents aux complications ainsi qu'à la fin de vie n'est pas en accord avec l'histoire naturelle de la maladie. Pouvez-vous les intégrer en appliquant des probabilités de survenue à chaque année de l'horizon temporel ?
11. Pouvez-vous actualiser les coûts intégrés dans l'analyse d'impact budgétaire en €2023 ?

Table des illustrations et des tableaux

Table des figures

Figure 1. Structure du modèle	44
Figure 2 : Résultats du travail de validation pour le diabète de type 1 (droite et points bleus) (Grant et al. 2012)	57
Figure 3 : Résultats du travail de validation pour le diabète de type 1 par complication (Grant et al. 2012)	58
Figure 4 : Résultats du travail de validation selon la durée des études Grant et al. 2012	58
Figure 5 : Synthèse des résultats de validation présentée dans McEwan et al. 2013	59
Figure 6 : PICOS	59
Figure 7 : Flow chart	60
Figure 8 : Evolution du taux d'HbA1c (Christensen et al.)	60
Figure 9 : Comparaison de la survie prédite à l'aide de 4 approches différentes de la mortalité dans CDMv9.5 Plus pour les patients atteints de diabète de type 1, et des données réelles d'Australie (Source : EE649: Research Poster presented at ISPOR Austria 2022)	61

Table des tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience	8
Tableau 2. Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire	9
Tableau 3. Contexte administratif*	10
Tableau 4. Contexte clinique	11
Tableau 5. Essais cliniques en cours	11
Tableau 8 : Coût des prestations, produits et traitements associés au système MiniMed 780G	54
Tableau 9 : Coût d'acquisition total annuel - Système MiniMed 780G	55
Tableau 10 : Coût d'acquisition de MDI + Surveillance	55
Tableau 11 : Valorisation des complications	56
Tableau 12 : Coût des hypoglycémies	57
Tableau 13 : Résultats des études médico-économiques dans la littérature	61
Tableau 14 : Coût des prestations, produits et traitements associés aux pompes à insuline + système d'autosurveillance CGM	61
Tableau 15 : Paramètres considérés dans les analyses de sensibilité probabilistes	62
Tableau 16 : Coût des prestations, produits et traitements associés au système MiniMed 780G	70
Tableau 17 : Coût d'acquisition total annuel - Système MiniMed 780G	71
Tableau 18 : Coût d'acquisition de MDI + Surveillance	71
Tableau 19 : Valorisation des complications	71

Tableau 20 : Coût des hypoglycémies	72
Tableau 21 : Coût des prestations, produits et traitements associés aux pompes à insuline + système d'autosurveillance CGM	72
Tableau 22 : Paramètres de l'AIB pris en compte dans l'analyse de sensibilité déterministes	73

Références bibliographiques

1. Avis CNEDiMTS du système MINIMED 780G associé au système de mesure en continu du glucose interstitiel GUARDIAN 4. (2022).
2. SFD. Practical implementation of closed-loop automated insulin delivery: a French position statement. Preprint at (2020).
3. HAS. Éducation thérapeutique du patient (ETP) : évaluation de l'efficacité et de l'efficience dans les maladies chroniques. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2884714/fr/education-therapeutique-du-patient-etp-evaluation-de-l-efficacite-et-de-l-efficience-dans-les-maladies-chroniques (2018).
4. Grunberger, G. et al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology 2018 position statement on integration of insulin pumps and continuous glucose monitoring in patients with diabetes mellitus. *Endocr Pract* 24, 302–308 (2018).
5. Battelino, T. et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care* 42, 1593–1603 (2019).
6. SFD. Éducation à l'utilisation pratique et à l'interprétation de la Mesure Continue du Glucose : position d'experts français. (2017).
7. ADA. Standards of Medical Care in Diabetes—2022 Abridged for Primary Care Providers. (2022).
8. HAS. ACTES ET PRESTATIONS AFFECTION DE LONGUE DURÉE Diabète de type 1 et diabète de type 2. (2014).
9. DC_41_S1_Combined.pdf. Preprint at https://care.diabetesjournals.org/content/diacare/suppl/2017/12/08/41.Supplement_1.DC1/DC_41_S1_Combined.pdf.
10. Diabète de type 1 · Inserm, La science pour la santé. Inserm <https://www.inserm.fr/dossier/diabete-type-1/>.
11. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of medical care in diabetes. Preprint at https://care.diabetesjournals.org/content/diacare/suppl/2017/12/08/41.Supplement_1.DC1/DC_41_S1_Combined.pdf (2018).
12. HAS. Rapport d'évaluation - Transplantation d'ilôts pancréatiques. (2020).
13. Lablanche, S. et al. Islet transplantation versus insulin therapy in patients with type 1 diabetes with severe hypoglycaemia or poorly controlled glycaemia after kidney transplantation (TRIMECO): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 6, 527–537 (2018).
14. SPF. Etude Entred 2007-2010. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabete/etude-entred-2007-2010> (2019).
15. Choudhary, P. et al. Advanced hybrid closed loop therapy versus conventional t17. Medtronic. Rapport d'étude Clinique CIP327 (ADAPT) – Résultats de la phase d'étude à 6 mois. 10 novembre 2022.
18. Lambadiari, V. et al. Cost-Effectiveness Analysis of an Advanced Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery System in People with Type 1 Diabetes in Greece. *Diabetes Technol Ther* 24, 316–323 (2022).
19. Jendle, J. et al. The Cost-Effectiveness of an Advanced Hybrid Closed-Loop System in People with Type 1 Diabetes: a Health Economic Analysis in Sweden. *Diabetes Ther* 12, 2977–2991 (2021).

20. Jendle, J. et al. A European Cost-Utility Analysis of the MiniMed™ 780G Advanced Hybrid Closed-Loop System versus Intermittently Scanned Continuous Glucose Monitoring with Multiple Daily Insulin Injections in People Living with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther* (2023) doi:10.1089/dia.2023.0297.
21. Haute Autorité de Santé (HAS). Guide méthodologique : Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. (2020).
22. Tran-Duy, A. et al. Development of a life expectancy table for individuals with type 1 diabetes. *Diabetologia* 64, 2228–2236 (2021).
23. Durain, D., Vannier, A. & Desserprix, A. Prise en charge des patients vivant avec un diabète traités par pompe à insuline externe portable et/ou utilisant la mesure continue de glucose - SFD. (2022).
24. Beck, R. W. et al. Validation of Time in Range as an Outcome Measure for Diabetes Clinical Trials. *Diabetes Care* 42, 400–405 (2019).
25. Hirsch, I. B., Sherr, J. L. & Hood, K. K. Connecting the Dots: Validation of Time in Range Metrics With Microvascular Outcomes. *Diabetes Care* 42, 345–348 (2019).
26. Avis CNEDiMTS Système MiniMed™ 780G. (2021).
27. Etude Entred 2007-2010. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabete/etude-entred-2007-2010>.
28. Medtronic. Rencontre pré-dépôt MiniMed780G. (2022).
29. Premiers résultats de l'étude Entred 3. <https://www.santepubliquefrance.fr/etudes-et-enquetes/entred-3/premiers-resultats-de-l-etude-entred-3>.
30. ARS. Nouvelles modalités de prise en charge du diabète de type 1. (2020).
31. Société France d'Endocrinologie. Diabète de type 1. Société Française d'Endocrinologie <https://www.s fendocrino.org/diabete-de-type-1/> (2022).
32. Recommandations Diabète de type 1. VIDAL <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/diabete-de-type-1-1708.html>.
33. Roze, S. et al. Long-Term Cost-Effectiveness the Dexcom G6 Real-Time Continuous Glucose Monitoring System Compared with Self-Monitoring 35. Nathan, D. M. & DCCT/EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care* 37, 9–16 (2014).
36. Hayes, A. J., Leal, J., Gray, A. M., Holman, R. R. & Clarke, P. M. UKPDS outcomes model 2: a new version of a model to simulate lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes mellitus using data from the 30 year United Kingdom Prospective Diabetes Study: UKPDS 82. *Diabetologia* 56, 1925–1933 (2013). 938. Solli, O., Stavem, K. & Kristiansen, I. Health-related quality of life in diabetes: The associations of complications with EQ-5D scores. *Health Qual Life Outcomes* 8, 18 (2010).
39. Søltoft, F., Hammer, M. & Kragh, N. The association of body mass index and health-related quality of life in the general population: data from the 2003 Health Survey of England. *Qual Life Res* 18, 1293–1299 (2009).
40. Currie, C. J. et al. Multivariate models of health-related utility and the fear of hypoglycaemia in people with diabetes. *Curr Med Res Opin* 22, 1523–1534 (2006).
41. Tabaei, B. P. et al. Glycemia and the quality of well-being in patients with diabetes. *Qual Life Res* 13, 1153–1161 (2004).

42. Ahola, A. J. et al. Health-related quality of life in patients with type 1 diabetes--association with diabetic complications (the FinnDiane Study). *Nephrol Dial Transplant* 25, 1903–1908 (2010).
43. Knoll, G. A. & Nichol, G. Dialysis, kidney transplantation, or pancreas transplantation for patients with diabetes mellitus and renal failure: a decision analysis of treatment options. *J Am Soc Nephrol* 14, 500–515 (2003).
44. Hart, H. E., Redekop, W. K., Berg, M., Bilo, H. J. G. & Meyboom-de Jong, B. Factors that predicted change in health-related quality of life were identified in a cohort of diabetes mellitus type 1 patients. *J Clin Epidemiol* 58, 1158–1164 (2005).
45. Lee, J. M. et al. Health Utilities for Children and Adults with Type 1 Diabetes. *Med Care* 49, 924–931 (2011).
46. Evans, M. et al. Health-related quality of life associated with daytime and nocturnal hypoglycaemic events: a time trade-off survey in five countries. *Health Qual Life Outcomes* 11, 90 (2013).
47. Harris, S. et al. The effect of hypoglycemia on health-related quality of life: Canadian results from a multinational time trade-off survey. *Can J Diabetes* 38, 45–52 (2014).
48. Beaudet, A., Clegg, J., Thuresson, P.-O., Lloyd, A. & McEwan, P. Review of utility values for economic modeling in type 2 diabetes. *Value Health* 17, 462–470 (2014).
49. Assurance Maladie. LPP. http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/tips/index.php?p_site=AMELI.
50. Assurance Maladie. BdM_IT. http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it/index.php.

Abréviations et acronymes

ACE	Analyse coût efficacité
ACU	Analyse coût utilité
AHCL	Advanced hybrid closed loop
AIC	Akaike information criteria
AS	Analyse de sensibilité
ASD/DSA	Analyse de sensibilité déterministe
ASA	Amélioration du service attendu
ASP/PSA	Analyse de sensibilité probabiliste
AV/LY	Année de vie
AVG	Années de vie gagnées
CDM	CORE diabetes model
CEESP	Commission d'évaluation économique et de santé publique
CGM	Mesure du glucose en continu (Continuous glucose monitoring)
CNEDIMTS	Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé
CT	Commission de la transparence
DP	Diagnostic principal
EI	Evènement indésirable
ENCC	Echelle nationale de coûts à méthodologie commune
ETP	Education thérapeutique du patient
FGM	Système mesure flash du glucose (flash glucose monitoring)
GHM	Groupe homogène de malade
GHS	Groupe homogène de séjour
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	Hazard ratio
IC	Intervalle de confiance
IM	Infarctus du myocarde
IPC	Indice des prix à la consommation
MDI	Injection multiple d'insuline (Multiple daily injection)
PPTTC	Prix public toutes taxes comprises

QALY	Quality-adjusted life year (i.e. année de vie pondérée par la qualité)
RDCR	Ratio différentiel coût résultat
SA	Service attendu
SR	Service rendu
TNB	Table nationale de biologie
VO	Voie orale

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

