



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS ECONOMIQUE

CardioMEMS

Capteur de pression artérielle
pulmonaire

Insuffisance cardiaque NYHA III

Validé par la CEESP le 12 janvier 2021

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	5
1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire	7
1.1.4. Conclusion de la commission	7
1.1.5. Données complémentaires	8
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	9
2. Complément A. Contexte de la demande	11
3. Complément B. Tableaux de synthèse	15
3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique	15
3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	24
3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique	26
3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	27
4. Complément C. Analyse critique et résultats de l'étude d'efficience	29
4.1. Présentation et analyse critique de la méthodologie	29
4.1.1. Objectif de l'étude d'efficience	29
4.1.2. Choix structurant	30
4.1.3. Modélisation	36
4.1.4. Mesure et valorisation des états de santé en utilité	50
4.1.5. Mesure et valorisation des coûts	54
4.1.6. Validation	60
4.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	62
4.2.1. Résultats dans l'analyse de référence	62
4.2.2. Analyse de l'incertitude dans l'analyse de référence	63
4.3. Discussion et conclusion	69
4.3.1. Discussion et conclusion de l'industriel	69
4.3.2. Discussion et conclusion de la HAS	70
5. Complément D. Analyse critique et résultats de l'analyse d'impact budgétaire	72
5.1. Présentation et analyse critique de la méthodologie	72
5.1.1. Objectif de l'analyse proposée	72
5.1.2. Choix structurant de l'analyse d'impact budgétaire	72
5.1.3. Méthode et hypothèses	74
5.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	79

5.2.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire	79
5.2.2. Analyses de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire	81
5.3. Discussion et conclusion	82
Table des annexes	83
Table des illustrations et des tableaux	91

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

Haute Autorité de santé – Service communication 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 – janvier 2021 – ISBN :

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 Abbott, soutient une demande de première inscription de CardioMEMS en nom de marque sur la liste des produits et prestations remboursables (LPPR) par l'Assurance maladie.

CardioMEMS est un dispositif médical connecté (DMC) utilisé à des fins de télésurveillance médicale. Il permet la mesure et le suivi à distance de la pression artérielle pulmonaire (PAP) des patients souffrant d'une insuffisance cardiaque (IC) chronique.

La valeur ajoutée du dispositif réside dans sa capacité de détection précoce de l'instabilité hémodynamique, en amont des manifestations symptomatiques telles que l'essoufflement, la fatigue ou le gonflement de certaines parties du corps entre autres ; ces données, transmises et analysées par les professionnels de santé leur permettant d'adapter les traitements médicamenteux afin de stabiliser l'état du patient et éviter une potentielle hospitalisation pour décompensation / poussée d'insuffisance cardiaque.

L'évaluation de CardioMEMS s'inscrit dans le contexte actuel du déploiement de la télésurveillance médicale en France, sans que le périmètre ni les modalités de financement de droit commun ne soient fixés.

La demande de remboursement concerne l'indication suivante : « suivi à distance des patients insuffisants cardiaques (IC) de classe NYHA III avec une hospitalisation pour IC dans les 12 derniers mois ».

L'industriel estime la population cible entre 54 176 et 107 436 patients par an.

1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un service attendu important et une amélioration du service attendu important (ASA II) ;
- un RDCR de 156 182 €/QALY versus la prise en charge usuelle au prix de ████████ € le dispositif CardioMEMS retenu dans la modélisation ;
- un impact budgétaire de ████████ d'euros sur trois ans au prix de ████████ € le dispositif CardioMEMS retenu dans la modélisation.

Le chiffre d'affaires prévisionnel de CardioMEMS pour cette première indication est estimé par l'industriel à ████████ € TTC sur la période correspondant à la 2^e année pleine de commercialisation.

L'industriel formule des revendications d'incidence sur l'organisation des soins, les pratiques des professionnels de santé et l'organisation de la prise en charge des malades.

Le système CardioMEMS™, par sa dimension connectée permettant la mesure et la transmission de données prédictives génère des impacts sur l'organisation des soins à l'hôpital lors de son implantation et de la mise en fonctionnement du suivi et de l'analyse des données de PAP : formation du patient à son utilisation, suivi des constantes, calibrage des alertes et réactivité des professionnels de santé en

cas de tendance anormale des PAP. La sortie de l'hôpital impose de mettre en place la télésurveillance en routine fondée sur la coordination ville-hôpital, la mise en place de process d'organisation impliquant patients, cardiologues et médecins traitants.

L'impact revendiqué sur les pratiques professionnelles se réfère :

- à la prise en charge partagée intégrant une communication accrue des professionnels de santé à travers un outil centralisant les données-patients et accessible de manière ergonomique via une plateforme en ligne ;
- à la possibilité de travailler de manière concertée en apportant une dimension multidisciplinaire à la gestion de la pathologie ;
- à la standardisation des bonnes pratiques et la recherche de la qualité via la pertinence des soins au travers d'une adaptation thérapeutique basée sur des critères objectifs et facilement disponibles.

Enfin, les revendications d'incidence sur les conditions de prise en charge des malades concernent l'accompagnement personnalisé des malades avec une détection des éléments annonciateurs de congestion en amont des techniques aujourd'hui utilisées et les modifications générées sur le parcours de 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'analyse de l'efficience s'appuie sur les données disponibles pour CardioMEMS et les types d'études qui ont été réalisés pour son évaluation, en particulier, l'essai clinique CHAMPION.

À la lumière des données disponibles l'objectif de l'analyse de l'efficience a dû être redéfini par la CEESP et se restreint uniquement à l'analyse des impacts de CardioMEMS évalués dans l'essai CHAMPION.

L'objectif du présent dossier est ainsi d'évaluer l'efficience d'une adaptation de la prise en charge médicamenteuse des patients IC de classe NYHA III par le suivi hebdomadaire de données hémodynamiques de PAP, en comparaison à une prise en charge usuelle sans information relative à ces données hémodynamiques ; les données étant transmises via le capteur de PAP CardioMEMS, dispositif médical de télésurveillance.

Il ne s'agit pas d'évaluer l'efficience du dispositif CardioMEMS associé à la télésurveillance médicale, dans toutes ses composantes puisque les effets directs du dispositif sur l'état de santé ne sont pas mesurés, de même l'ensemble des impacts organisationnels de la télésurveillance et la redéfinition du parcours de soins ne sont pas pris en compte :

- les conséquences directes de la télésurveillance via le capteur de PAP CardioMEMS sur l'état de santé du patient (stabilisation, diminution de la pression artérielle pulmonaire) ;
- les impacts liés à la formation et l'éducation thérapeutique du patient, ainsi que ceux relatifs à la fréquence de mesure et de transmission des données ;
- les modifications des pratiques des professionnels de santé impliqués (à l'hôpital et en ville) liées d'une part, au suivi et à l'analyse des données de PAP, et, d'autre part, aux modifications dans la prise en charge du patient (rappel pour un ajustement de traitement).

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 de l'indication et dans le cadre de l'objectif restreint de l'analyse, est acceptable, bien qu'elle soulève 2 réserves mineures (cf. tableau de synthèse des réserves).

1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

Compte tenu de l'objectif restreint de l'analyse de l'efficience, la portée de la conclusion est fortement limitée et ne porte pas sur l'analyse de l'efficience du dispositif de télésurveillance CardioMEMS dans le cadre d'une refonte du parcours de soins pour les patients en IC de stade NYHA III qui ont été hospitalisés pour IC l'année précédente.

Pour cette analyse partielle et sous les hypothèses et choix retenus par l'industriel, le RDCR de CardioMEMS est estimé à 156 182 €/QALY versus la prise en charge usuelle (prix de ████████ € TTC du dispositif, horizon temporel de 5 ans) dans la population d'analyse.

L'incertitude générée par la valeur des paramètres est modérée : pour atteindre un degré de confiance de 80% que CardioMEMS soit efficace, la collectivité doit être disposée à payer 192 000 €/QALY (+23%). L'estimation des scores d'utilité appliqués du mois 7 au mois 12 dans la modélisation constitue la principale source d'incertitude : les bornes de l'intervalle de confiance du score d'utilité pour CardioMEMS fait varier le RDCR de +24% à -16%.

Cependant, une part de l'incertitude, non mesurée par l'analyse de sensibilité probabiliste, provient des hypothèses fortes d'extrapolation de l'effet de CardioMEMS, qui sont en défaveur de ce dernier :

- une absence d'effet du dispositif sur la mortalité au-delà de 24 mois ;
- une absence de différence de qualité de vie entre CardioMEMS et la prise en charge usuelle au-delà de 12 mois.

Avec des hypothèses d'extrapolation plus optimistes et un maintien des effets sur 5 ans, le RDCR pourrait être significativement inférieur (jusqu'à -67%). Cependant, en l'état actuel des connaissances, aucune donnée externe robuste ne permet de valider avec confiance des hypothèses plus favorables au produit.

Une autre source d'incertitude provient de la transposabilité des résultats sur les hospitalisations pour insuffisance cardiaque dans le contexte français. Avec les données observées de l'essai CHAMPION (essai américain réalisé entre 2009 et 2010) sur le risque de base d'hospitalisation (5,67% par mois) et l'effet relatif de CardioMEMS sur ce critère (HR 0,67), 706 hospitalisations pourraient être évitées avec CardioMEMS sur 5 ans pour une cohorte de 1 000 patients. Le coût à consentir pour éviter une hospitalisation supplémentaire avec CardioMEMS, par rapport à la prise en charge usuelle seule, est alors de 28 569 € (calcul SEESP) ; à mettre en regard avec le coût d'une hospitalisation pour IC estimé par l'industriel à 4 578 €, soit 6 fois moins coûteux.

À la suite de l'essai CHAMPION, plusieurs études en vie réelle¹ ont été menées et indiquent des estimations hétérogènes du risque de base d'hospitalisation (de 7,33% par mois à près de 20%,) et de l'effet relatif de CardioMEMS (HR allant de 0,38 à 0,71). Avec les estimations de l'étude européenne MEMS-HF sur ces deux paramètres, le RDCR diminue de 71% (45 879 €/QALY) et près de 3 000 hospitalisations pourraient être évitées pour une cohorte de 1 000 patients sur 5 ans, conduisant à un coût par hospitalisation évitée d'environ 6 600€. Les estimations de ces deux paramètres dans le

¹ 2 études américaines sur bases de données administratives, une étude américaine rétrospective de cohorte et deux études européennes prospectives non randomisées en ouvert post obtention du marquage CE (MEMS-HF, COAST avec des sites d'investigation en France, résultats intermédiaires).

contexte français ne sont pas connues (étude COAST France en cours) mais des résultats en faveur de CardioMEMS pourraient être attendus.

Enfin, la stratégie avec CardioMEMS conduit à un surcoût (+16 786 € par patient sur 5 ans)

Ce surcoût pourrait être supérieur en intégrant les coûts liés à la télésurveillance. Une analyse de sensibilité prenant en compte un financement de la télésurveillance via un forfait annuel (intégrant le coût du dispositif, celui lié à son implantation et les coûts de suivi) augmente le RDCR de 58% ; le résultat de cette analyse est à prendre avec précaution étant donné que le mode de financement de la télésurveillance ainsi que son périmètre ne sont actuellement pas fixés.

1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

1.1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'évaluation de l'impact budgétaire de CardioMEMS est acceptable, bien qu'elle soulève une réserve mineure, en lien avec l'analyse de l'efficacité.

1.1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire

Au prix revendiqué pour CardioMEMS, et sous les hypothèses de parts de marché de l'industriel, l'impact budgétaire de l'introduction de CardioMEMS chez les patients IC de classe NYHA III avec une hospitalisation pour IC dans les 12 derniers mois est estimé à [REDACTED] d'euros sur 3 ans. Cet impact budgétaire correspond à [REDACTED] patients implantés par CardioMEMS sur 3 ans. Cet impact budgétaire correspond à **une augmentation des dépenses de l'assurance maladie de 1,3%** dans l'indication par rapport à une stratégie sans CardioMEMS.

Le poste de coût le plus contributeur de l'impact budgétaire est celui associé à l'acquisition et à l'implantation du dispositif, avec une augmentation nette de [REDACTED] d'euros sur 3 ans. Pour les patients implantés, cette dépense additionnelle ne s'applique que la première année ; les années suivantes, il n'y a aucun coût supplémentaire associé au dispositif à prendre en compte.

Avec le scénario CardioMEMS, des économies sont générées principalement sur les hospitalisations pour IC (395 933€ sur 3 ans), alors que peu de patients sont implantés. Cependant, ces économies ne compensent pas les surcoûts associés à l'acquisition et à l'implantation du dispositif.

L'introduction de CardioMEMS, avec les parts de marché envisagées, modifie très peu la répartition des dépenses, avec une légère diminution de la part que représentent les hospitalisations pour IC (réduction d'un point).

1.1.4. Conclusion de la commission

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

- L'analyse de l'efficacité mise en œuvre est une analyse partielle qui ne préjuge en rien de l'efficacité en vie réelle dans la mesure où elle ne permet pas d'évaluer l'efficacité du dispositif médical de télésurveillance CardioMEMS dans toutes ses composantes :
 - sur l'état de santé du patient (stabilisation, diminution de la pression artérielle pulmonaire) ;
 - sur le contexte organisationnel dans lequel est mise en place la télésurveillance médicale et l'optimisation des pratiques des professionnels de santé qui conditionnent une adaptation rapide du traitement en cas de besoin ;
 - sur le parcours de soins et les modifications générées par la télésurveillance médicale.

- Même dans un contexte où le périmètre et les modalités de financement des dispositifs de télésurveillance médicale ne sont pas encore définis, une évaluation globale de CardioMEMS prenant en compte les impacts organisationnels dans le contexte français aurait été souhaitable.
- Dans le cadre de l’objectif très restreint de l’analyse proposée par l’industriel, cette évaluation donne tout de même une indication intéressante sur l’efficacité théorique de CardioMEMS : le RDCR, estimé à 156 182 €/QALY versus la prise en charge usuelle, est élevé mais se fonde sur des choix conservateurs quant aux données d’efficacité introduites et peut être considéré comme une borne haute. A noter que le mode de financement de la télésurveillance ainsi que le périmètre qui sera défini sont déterminants sur le niveau du RDCR.
- L’apport a priori de CardioMEMS est de diminuer de façon indirecte le recours aux hospitalisations pour IC par l’adaptation rapide des traitements médicamenteux, rendue possible par la transmission fréquente des données de PAP ; cependant l’estimation de cet apport dans le contexte français en vie réelle n’est pas connue en l’état actuel des connaissances et est conditionnée par la mise en œuvre d’une organisation adaptée et une adhésion de tous les acteurs (professionnels de santé mais aussi patients et aidants) en pratique courante.
- Une contribution d’association de patients aurait été utile dans le cadre de l’évaluation de ce dossier, afin de discuter de l’acceptabilité des patients vis-à-vis d’un dispositif implanté à vie et nécessitant des prises de mesures quotidiennes.

1.1.5. Données complémentaires

Le système CardioMEMS™ est un dispositif médical de télésurveillance qui ne peut être dissocié des évolutions organisationnelles qu’il entraîne, étant structurant du parcours de soins. Le déploiement de la télésurveillance médicale étant encore à un stade expérimental en France, le périmètre et les modalités de son financement ne sont pas définis, et l’organisation de la télésurveillance n’est pas encore entrée dans la pratique courante, ce qui rend son évaluation difficile.

À terme, elle devra prendre en compte :

- Les impacts organisationnels pour les équipes hospitalières :
 - identification et sélection des patients (critères d’éligibilité), implantation du capteur de PAP, éducation ou accompagnement thérapeutique (pathologie et dispositif de télésurveillance) ;
 - mise en fonctionnement : calibrage, suivi des constantes, gestion des alertes et adaptation du traitement pharmacologique de fond.
- Les impacts organisationnels pour les patients :
 - l’évaluation de l’acceptabilité d’un dispositif implanté dont le retrait n’est pas recommandé et des effets indésirables afférents ;
 - le profil des patients qui en bénéficient en particulier, en termes d’observance thérapeutique.
- À la sortie de l’hôpital, une redéfinition du parcours de soins :
 - Le suivi du patient repose sur la mise en place d’une équipe spécifique à chaque patient et composé du médecin généraliste et/ou d’un cardiologue traitant ainsi que de l’infirmière libérale ou hospitalière en charge de la coordination, en lien avec le cardiologue hospitalier implanteur.
 - Le principal rôle de cette équipe est de s’assurer de la continuité de l’accompagnement thérapeutique, du suivi des constantes de PAP avec une fonction de lanceur d’alerte et de coordonner les soins en adaptant les habitudes de vie et le traitement de fonds.

- Le patient est pris en charge à domicile (ou dans son lieu de vie), l'adaptation des traitements peut être réalisée hors consultation, limitant la consommation de soins et améliorant la qualité de vie des patients, notamment en évitant les hospitalisations.

Cette refonte du parcours de soins repose sur la coordination ville-hôpital et l'optimisation des pratiques médicales avec comme enjeux stratégiques :

- une prise en charge partagée intégrant une communication accrue des professionnels de santé à travers un outil centralisant les données-patients et accessible de manière ergonomique via une plateforme en ligne ;
- la standardisation des bonnes pratiques et la recherche de la qualité via la pertinence des soins au travers d'une adaptation thérapeutique basée sur des critères objectifs et facilement disponibles (anticipation des décompensations).
- la possibilité de travailler de manière concertée en apportant une dimension multidisciplinaire à la gestion de la pathologie (mise en commun des compétences et sécurisation des pratiques).

Pour réaliser une telle évaluation, il est recommandé de se référer notamment aux guides méthodologiques pour l'évaluation des dispositifs médicaux connectés et à la cartographie des impacts organisationnels pour l'évaluation des technologies de santé ; cartographie qui vise à la fois à définir ces impacts et à proposer des critères permettant d'en mesurer les effets ou de les argumenter.

Par ailleurs, l'estimation de l'efficacité en vie réelle de CardioMEMS devra prendre en compte l'ensemble des modifications organisationnelles qui conditionne la réalisation de la télésurveillance médicale (se traduisant par des coûts supplémentaires), mais aussi l'ensemble des effets bénéfiques sur l'état de santé du patient, sachant que la télésurveillance est particulièrement adaptée aux patients à risque d'hospitalisation récurrente.

Enfin, il est important de préciser que de telles analyses, de l'efficacité et de l'impact organisationnel, sont conditionnées par la disponibilité de données française en vie réelle. Le recueil de données de vie réelle permettrait également de réduire l'incertitude sur les critères principaux d'efficacité notamment sur le taux de base d'hospitalisation pour IC dans le contexte français ; à ce titre, les résultats obtenus dans l'étude COAST France pourraient être analysés.

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'efficacité

Libellé de la réserve	-	+	++
Choix structurants			
Critère d'analyse secondaire en coût-conséquence (coût par hospitalisation évitée) selon une méthodologie non conforme (double compte en termes de coûts et de résultats des hospitalisations évitées). Critère secondaire pertinent compte tenu de l'impact attendu du dispositif en termes de diminution du nombre des hospitalisations pour IC.	-		

Libellé de la réserve	-	+	++
Modélisation			
Modèle simple à deux états de santé « en vie » et « décédé », ne permettant pas de simuler l'évolution naturelle de la maladie et de son impact sur la qualité de vie des patients.	-		

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

Libellé de la réserve	-	+	++
Modèle simple à deux états de santé « en vie » et « décédé », ne permettant pas de simuler l'évolution naturelle de la maladie et de son impact sur la qualité de vie des patients.	-		

2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 3. Contexte administratif

Objet	Description
Traitement	<p>CardioMEMS, dispositif médical composé d'un capteur de pression artérielle pulmonaire (PAP) avec un cathéter de déploiement (éléments implantables à usage unique et individuel), associé à deux systèmes électroniques non implantables (l'un destiné à l'hôpital et l'autre au patient) et à une base de données patients (Merlin.net).</p> <p>Le cathéter de déploiement est introduit par voie transveineuse sur un fil de guidage à travers une gaine de 12Fr. Le cathéter permet de largage du capteur, et les boucles en nitinol du capteur permettent de le fixer dans l'artère pulmonaire distale afin d'être endothélialiser.</p> <p>Le capteur sans fil implantable ne possède pas de batterie ; il est composé d'un circuit contenant une bobine et un condensateur permettant d'obtenir le phénomène de résonance électrique. Le dispositif s'endothélialise au sein de l'artère pulmonaire, est passif (sans batterie) et n'a pas de limite de durée de vie (aucune pile, aucun composant n'est à remplacer). Le retrait après implantation n'est pas recommandé.</p> <p>Les deux systèmes électroniques sont composés d'une unité centrale, d'une antenne et de la connectivité pour pouvoir exporter les données hémodynamiques sur un site sécurisé externe.</p> <p>Les composants du système CardioMEMS sont garantis à vie.</p> <p>L'objectif de CardioMEMS est de permettre le suivi à distance des patients insuffisants cardiaques (IC).</p> <p>Les patients prennent leurs propres mesures de PAP à domicile et les données émises par CardioMEMS sont transmises à une base de données sécurisée.</p> <p>Une application myCardioMEMS est disponible depuis juillet 2020 à destination des patients, facilitant le suivi et l'accompagnement des patients.</p> <p>Le système Merlin.net™ Patient Care Network, comprend un site internet pour les professionnels de santé habilités à suivre le patient afin de se connecter de manière sécurisée pour accéder aux transmissions des patients.</p> <p>Les professionnels peuvent définir des alertes automatiques liées aux pressions artérielles ou à l'observance du patient. Les paramètres de seuil comprennent la pression systolique, la pression diastolique, la pression moyenne, la tendance systolique, la tendance diastolique, la tendance moyenne, la pression cardiaque et la fréquence cardiaque. Ils ont également la possibilité d'utiliser une messagerie instantanée afin de rappeler au patient de réaliser une mesure ou l'encourager sur des habitudes de vie saines.</p> <p>Les professionnels de santé responsables du suivi du patient peuvent ainsi accéder aux données hémodynamiques qui permettent alors de les éclairer sur la gestion du patient, notamment sur son traitement médical qu'il sera alors possible d'ajuster.</p>
Laboratoire	Abbott
Domaine thérapeutique	Cardiologie interventionnelle
Motif de l'examen	Primo-inscription
Listes concernées	Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations visée à l'article L.165-1 du Code de la sécurité sociale
Indication de l'AMM	<p>Marquage CE 10/10/2014</p> <p>Le suivi à distance des patients insuffisants cardiaques (IC) de classe NYHA III avec une hospitalisation pour IC dans les 12 derniers mois.</p>

Objet	Description
Indication demandée au remboursement	Le dispositif CardioMEMS™ est utilisé pour mesurer et surveiller à distance la pression artérielle pulmonaire des patients souffrant d'une insuffisance cardiaque, Classe III de la New York Heart Association (NYHA), qui ont été hospitalisés pour insuffisance cardiaque l'année précédente. Les données hémodynamiques obtenues sont utilisées par les professionnels de santé pour traiter l'insuffisance cardiaque et dans le but de faire diminuer le nombre d'hospitalisations liées à cette pathologie.
SA revendiqué	Important
ASA revendiquée	Important (ASA II)
Statut particulier	-
ATU ou RTU	-
Prix revendiqué	██████ € TTC
Population cible	Population cible : entre 54 176 et 107 436 patients.
Dépense moyenne/patient	Population rejointe ██████ patients implantés à 3 ans.
Montants remboursables	Dépense moyenne : ██████ € par an par patient.
CA annuel	Montants remboursables : ██████ en 3 ^{ème} année de commercialisation. CA : ██████ millions d'euros par an (à 2 ans)
Prise en charge à l'étranger	Allemagne : ██████ / commercialisé, remboursé au taux de 64% Espagne : ██████ / commercialisé, non remboursé Italie : ██████ / commercialisé, non remboursé Royaume-Uni : ██████ / commercialisé, non remboursé

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

Tableau 4. Contexte clinique

Objet	Description (source industrielle)
Mécanisme d'action du produit évalué	<p>Le mode d'action du système CardioMEMS™ consiste à délivrer une information journalière aux professionnels de santé en charge de la gestion des patients sur les paramètres de seuil (pression systolique, pression diastolique, pression moyenne, tendance systolique, tendance diastolique, tendance moyenne, pression cardiaque et fréquence cardiaque)</p> <p>Les mesures de PAP ayant démontré une capacité prédictive dans la pathophysiologie des décompensations de l'IC : les patients avec des PAP plus élevées ont un plus grand risque d'hospitalisation pour IC et de mortalité, peu importe le niveau de fraction d'éjection gauche.</p> <p>Cette information est alors utilisée pour l'optimisation de la surveillance et l'adaptation du traitement.</p> <p>En effet, la valeur ajoutée du dispositif réside dans sa capacité prédictive dans le processus de décompensation permettant une détection précoce de l'instabilité hémodynamique, en amont des manifestations symptomatiques telles que l'essoufflement, la fatigue ou le gonflement de certaines parties du corps entre autres.</p> <p>La fréquence cardiaque permet d'aider au diagnostic dans la détection des troubles du rythmes et apporte une information complémentaire importante afin de prévenir des décompensations.</p> <p>Ces éléments permettent donc aux professionnels de santé d'adapter les traitements médicamenteux afin de stabiliser l'état du patient et éviter une potentielle hospitalisation pour décompensation / poussée d'insuffisance cardiaque.</p> <p>Il est demandé aux patients de réaliser ces mesures quotidiennement afin d'obtenir une plus grande adhérence au dispositif ; les professionnels de santé peuvent se positionner quant à la nécessité</p>

Objet	Description (source industrielle)
	d'adaptation des traitements avec trois lectures par semaine (potentiel théorique d'adaptation du traitement permis par le dispositif mentionné par l'industriel).
Pathologie concernée	<p>Insuffisance cardiaque, peu importe la fraction d'éjection.</p> <p>L'insuffisance cardiaque est une condition dans laquelle le cœur n'est plus en mesure de répondre aux besoins hémodynamiques de l'organisme. Les symptômes apparaissent dans un premier temps à l'effort puis au repos.</p>
Prise en charge thérapeutique	<p>La prise en charge actuelle est hétérogène et repose principalement sur le suivi des symptômes cliniques et biologiques, en association à un traitement pharmacologique optimal au travers de programme pluridisciplinaire de gestion des soins. La surveillance est réalisée majoritairement par le médecin généraliste et le cardiologue, à travers des consultations régulières, une évaluation clinique (activité de la vie quotidienne et physique, respect des règles hygiéno-diététiques et l'état nutritionnel, l'état physique et psychologique, l'observance médicamenteuse, présence de complications) et des examens biologiques et actes techniques. Dans les recommandations « guide du parcours de soins HAS » (2014), les patients NYHA III suivis pour insuffisance cardiaque dite « stable » devraient voir leur médecin généraliste 4 à 12 fois par an, la même fréquence de visite étant valable avec leur cardiologue 4 à 12 fois par an.</p> <p>Différentes options thérapeutiques de télésurveillance des patients IC peuvent être distinguées selon qu'elles appartiennent à des stratégies invasives ou non invasives.</p> <p>Stratégies non invasives : les centres hospitaliers ont la liberté de s'organiser selon leurs propres ressources ou en utilisant différents algorithmes de suivi des patients IC tels que le système Cordiva ou le système NEWCARD inclus dans le programme ETAPES</p> <p>Stratégies invasives : pacemakers ou thérapies de resynchronisation cardiaque + stratégies de télésurveillance hémodynamique invasive</p>
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	<p>Le système CardioMEMS™ est utile dans la stratégie de suivi des patients IC hors de l'hôpital car il apporte une information en amont des symptômes cliniques et biologiques, permettant une adaptation du traitement afin d'éviter la décompensation et donc l'hospitalisation pour IC.</p> <p>Recommandation de l'ESC (de classe IIb du niveau B) : « La surveillance des PAP à l'aide d'un système de surveillance hémodynamique implantable sans fil (CardioMems) peut être considéré pour des patients symptomatiques atteints d'IC avec une hospitalisation précédente pour IC afin de réduire le risque d'hospitalisation récidivante pour IC. ».</p> <p>CardioMEMS s'inscrit dans une démarche de coordination des acteurs entre l'hôpital et la ville.</p> <p>Le système CardioMEMS™ a des impacts sur l'organisation actuelle des soins.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Pour les établissements de santé : des modifications dans l'organisation des soins sont attendues afin d'assurer le suivi des paramètres surveillés, la gestion des alertes, la modification de la prise en charge des patients, d'une part, et, d'autre part, la formation à l'utilisation du dispositif et l'éducation thérapeutique des patients. Les acteurs impliqués dans le suivi sont le médecin hospitalier, une infirmière de coordination ou éventuellement le médecin traitant. Cette organisation n'est pas encore mise en place en pratique courante. – Pour les médecins de ville, plusieurs constats dans la prise en charge : coordination ville-hôpital peu développée, multiplicité des systèmes de suivi de l'IC, pas d'accompagnement des médecins généralistes/traitants qui ont accès à peu de données disponibles pour le suivi des patients en IC. Les modifications organisationnelles générées par l'usage de ce dispositif permettraient d'améliorer la coordination des acteurs impliqués dans la prise en charge de l'IC (par exemple, il n'est pas encore possible d'avoir un retour d'information sur les médicaments prescrits dans la stabilisation hémodynamique des patients hors de l'hôpital). <p>À ce jour, l'utilisation du dispositif CardioMEMS™ n'est pas intégré dans les structures hospitalières, dans la coordination avec le suivi en ville et dans la stratégie liée au parcours de soins.</p>

Tableau 5. Essais cliniques en cours

Description des études en cours dans le dossier déposé auprès de la CNEDiMTS

GUIDE-HF : étude randomisée prospective en simple aveugle à trois bras, réalisée sur 140 centres en Amérique du Nord (NCT03387813). Deux bras randomisés seront composés par des patients en classe NYHA II à IV avec une hospitalisation pour IC ou des peptides natriurétiques/NT-pro-B-type élevés (n=1000). Le troisième bras non randomisé inclura des patients NYHA III (n=2600) avec une hospitalisation pour IC (mais pas de peptides natriurétiques élevés) ou des peptides natriurétiques élevés (mais pas d'hospitalisation pour IC récente). Les objectifs de cette étude sont de tester l'hypothèse que :

- les soins guidés par des données hémodynamiques sont aussi efficaces sur les patients IC en classe NYHA III (patients du bras en ouvert) avec une élévation des niveaux de peptides natriurétiques sans hospitalisations pour IC récentes, que sur les patients avec une hospitalisation pour IC récente (bras non randomisé, en ouvert) ;
- les interventions médicales dans le but de diminuer les PAP et maintenir une stabilité hémodynamique améliore la mortalité et les hospitalisations pour IC chez les patients NYHA en classe II à IV avec un risque constamment élevé de mauvais résultats à travers un historique d'hospitalisation pour IC ou un taux de peptides natriurétiques élevés (bras randomisés).

MONITOR HF : étude randomisée prospective multicentrique qui inclura 340 patients IC en classe NYHA III avec une hospitalisation pour IC dans les 12 derniers mois. L'objectif est la démonstration d'efficacité et d'efficience du suivi hémodynamique par PAP en addition du suivi standard des patients IC.

PASSPORT HF : étude randomisée, contrôlée en groupes parallèles, ayant pour but d'examiner l'effet de la prise en charge avec le système CardioMEMS™ sur un critère composite de réduction des hospitalisations pour IC et mortalité toute cause, la sécurité et la qualité de vie (NCT04398654).

Registre Allemand de l'hôpital Johann Wolfgang Goethe University Hospital : étude de cohorte observationnelle prospective multicentrique qui a pour but d'évaluer l'impact du suivi avec le système CardioMEMS™ à 5 ans sur la mortalité, la morbidité et la qualité de vie ainsi que sur le traitement thérapeutique recommandé par les guides (« Guideline-recommended heart failure medication ») de 500 patients IC en classe NYHA III avec au moins une hospitalisation pour IC au cours des 12 derniers mois (NCT04398654).

3. Complément B. Tableaux de synthèse

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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
Objectif		
<p>Évaluer l'efficacité d'une modification de traitement via la télésurveillance de la pression artérielle pulmonaire (PAP) avec CardioMEMS dans la prévention des hospitalisations pour IC chez les patients insuffisants cardiaques (IC) de classe NYHA III ayant eu une hospitalisation pour IC dans les 12 derniers mois en comparaison à la prise en charge usuelle.</p>	<p>Objectif redéfini : évaluer l'efficacité d'une adaptation de la prise en charge médicamenteuse des patients IC de classe NYHA III par l'apport hebdomadaire de données hémodynamiques de PAP, en comparaison à une prise en charge usuelle sans ces données hémodynamiques ; les données étant transmises via le capteur de PAP CardioMEMS.</p> <p>CardioMEMS est un dispositif médical connecté (DMC) utilisé à des fins de télésurveillance médicale.</p> <p>L'analyse présentée ne permet pas d'évaluer l'efficacité de la solution technologique CardioMEMS (DMC associé à la télésurveillance médicale), dans toutes ses composantes, puisque les conséquences de la télésurveillance via le capteur de PAP CardioMEMS sur l'état de santé du patient (stabilisation, diminution de la pression artérielle pulmonaire), sur la modification des pratiques ainsi qu'en termes de modifications du parcours de soins, ne sont pas mesurées.</p>	
Choix structurant		
<p>Type d'analyse : Analyse coût-utilité (QALY), Analyse coût par année de vie gagnée (AVG), Analyse coût-conséquence : coût par hospitalisation évitée</p>	<p>Conforme.</p> <p>La présentation en critère secondaire d'une analyse en coût-conséquence (coût par hospitalisation évitée) est cohérent avec l'impact attendu du dispositif en termes de diminution du nombre des hospitalisations pour IC.</p> <p>Cependant, les résultats présentés pour ce critère ne peuvent pas être retenus en l'état car le coût total a été considéré au numérateur, conduisant à un double comptage en termes de coûts et de résultats des hospitalisations évitées.</p>	<p>Réserve mineure : critère d'analyse en coût-conséquence selon une méthodologie non conforme</p>
<p>Perspective : qualifiée de collective</p>	<p>Formulation non conforme, car perspective restreinte par rapport à une perspective collective (Assurance maladie et patients). Choix acceptable dans ce contexte.</p>	
<p>Horizon temporel : Durée déterminée de 5 ans <i>Analyses de sensibilité</i> : 10 ans</p>	<p>Acceptable, compte tenu des objectifs de l'évaluation et de l'incertitude qui serait générée par une modélisation jusqu'au décès de la cohorte. Choix en défaveur du dispositif évalué (un horizon temporel de 10 ans diminue de 50% le RDCR).</p>	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<p>Actualisation : 2,5%</p> <p><i>Analyses de sensibilité : 0% (RDCR -4%), 4% (RDCR +3%)</i></p>	<p>Conforme.</p>	
<p>Population d'analyse : Patients atteints d'insuffisance cardiaque de classe NYHA III, qui ont été hospitalisés pour IC l'année précédente. Population d'analyse identique à la population de l'indication pour laquelle le remboursement est demandé.</p> <p>Sous-population d'analyse : aucune</p>	<p>Conforme à l'indication pour laquelle une ASA II est revendiquée.</p>	
<p>Options comparées</p> <ul style="list-style-type: none"> – Intervention évaluée : CardioMEMS, en complément d'une prise en charge usuelle optimale – Comparateurs : Prise en charge usuelle optimale telle qu'observée dans l'essai CHAMPION. La prise en charge usuelle optimale est définie comme toute stratégie pluridisciplinaire permettant le suivi des signes cliniques et biologiques des patients, au travers de l'éducation thérapeutique, la mise en place d'un traitement pharmacologique optimal et un suivi clinique et paraclinique régulier. 	<p>Les différentes stratégies de télésurveillance existantes sont détaillées et leur exclusion en tant que comparateur potentiel est clairement justifié.</p> <p>La possibilité de transposer la prise en charge usuelle considérée dans l'essai CHAMPION est argumentée et acceptable.</p>	
<p>Modélisation</p>		
<p>Population simulée : patients inclus dans l'essai CHAMPION sur lequel repose l'évaluation de l'efficacité du dispositif CardioMEMS. Il s'agit des patients atteints d'insuffisance cardiaque (IC) chronique de classe NYHA III, ayant été hospitalisés pour IC dans les 12 mois précédent.</p> <p>Caractéristiques : 61 ans en moyenne dans le bras traitement, 62 ans dans le bras contrôle. 72% et 73% d'hommes respectivement. Environ 20-23% des patients avait une fraction d'éjection $\geq 40\%$.</p> <p>Aucun patient européen n'a été inclus dans l'essai CHAMPION</p> <p>Analyse de la représentativité de la population simulée par rapport aux patients français :</p> <ul style="list-style-type: none"> – 7 sources récoltant ou analysant des données de vie réelle sur des patients français ou européens atteints d'IC ; non spécifiques à la population d'analyse évaluée (niveau de sévérité NYHA III et ayant été hospitalisés dans l'année précédente). 2 sources se rapprochaient davantage des critères spécifiques à la population d'analyse évaluée (à l'exception du niveau de sévérité NYHA III), la population française semble plus âgée. 	<p>Compte tenu de la population d'analyse très spécifique, il est difficile de conclure sur la représentativité de la population simulée à partir des données disponibles. Les études françaises disponibles permettent de comparer les caractéristiques des patients de l'essai CHAMPION à celles des patients français uniquement de façon approximative.</p> <p>D'après les sources de données plus générales sur les patients atteints d'IC, il est attendu que les patients français en vie réelle soient plus âgés et concernent des proportions de femmes plus élevées que les patients inclus dans l'essai CHAMPION.</p> <p>L'âge n'est pas un facteur modificateur d'effet ce qui n'est pas le cas du sexe (un effet non significatif est observé chez les femmes, versus un effet significatif chez les hommes dans l'essai CHAMPION.</p> <p>Les études en cours évaluant l'efficacité de CardioMEMS en Europe et en France montrent des caractéristiques des patients relativement proches de ceux inclus dans l'essai CHAMPION, en termes d'âge, de fraction d'éjection et de pression artérielle pulmonaire, ce qui ne garantit pas que les patients français traités en</p>	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<ul style="list-style-type: none"> - 2 études en cours évaluant l'efficacité de CardioMEMS sur des patients français et européens : <ul style="list-style-type: none"> - l'étude CardioMEMS Monitoring Study for Heart Failure (MEMS-HF) sur des patients européens (avec une majorité de patients Allemand, Hollandais et Irlandais) - l'étude COAST dans 33 sites de recherche en Europe et en Australie, avec l'objectif d'inclure 105 patients au total en France (étude débutée en France le 23 mai 2018, 94 patients inclus, analyse sur les 50 premiers patients inclus). <p>Les patients européens semblent plus âgés que les patients américains inclus dans l'essai CHAMPION, et avec une proportion supérieure d'hommes.</p>	<p>pratique courante auront les mêmes caractéristiques que les patients français inclus dans les essais.</p> <p>La transposabilité des résultats aux patients qui seront réellement concernés par le dispositif CardioMEMS en France est incertaine. Cependant, il est à noter que l'industriel s'est appuyé sur un nombre important de sources de données et a fait un effort de justification conséquent.</p>	
<p>Modèle : Markov à deux états de santé</p> <p>États du modèle : en vie, décédé (état absorbant)</p> <p>À chaque cycle, les patients peuvent soit rester dans l'état « en vie », soit expérimenter « une hospitalisation pour IC », soit décéder (décès toutes causes)</p>	<p>Le choix de ne pas avoir élaboré un modèle de Markov reproduisant l'évolution des patients dans les classes NYHA, considérées comme un proxy de la sévérité et de l'évolution de la pathologie est justifié du fait de la volonté de baser le modèle sur les données les plus robustes actuellement disponibles (aucune analyse sur l'évolution de la classe NYHA prévue au protocole de l'essai CHAMPION).</p> <p>Ce choix constitue une limite quant aux conclusions que l'on pourra tirer de l'évaluation, même s'il est en défaveur du dispositif évalué.</p>	<p>Réserve mineure : modèle simple à deux états de santé « en vie » et « décédé ».</p>
<p>Événements intercurrents</p> <p>Événement intercurrent du modèle : hospitalisations pour IC</p> <p>Le risque de survenue d'une hospitalisation pour IC est appliqué à chaque cycle pour les patients vivants. Ce risque est constant au cours du temps. Il a un impact sur les coûts et sur la qualité de vie, par l'application d'une désutilité associée aux hospitalisations à partir de 12 mois. Avant 12 mois aucune désutilité n'est appliquée pour éviter un double compte avec les scores d'utilités différents estimés entre les deux bras de traitement.</p> <p>Événements indésirables : non pris en compte</p>	<p>L'absence de prise en compte d'événements indésirables se justifie par le fait que très peu de complications en lien avec le dispositif ont été observés dans l'essai CHAMPION (0,02 événement par patient par an sur toute la durée de suivi).</p>	
<p>Gestion de la dimension temporelle</p> <p>Durée de simulation : 5 ans</p> <p>Cycles : 1 mois, avec correction de demi-cycle</p> <p>Hypothèses d'extrapolation :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Absence d'effet de CardioMEMS sur la mortalité au-delà de 24 mois. 	<p>La durée de simulation de 5 ans a été retenue au regard des données d'efficacité disponibles pour CardioMEMS (12 mois de suivi pour l'essai CHAMPION, avec un suivi jusqu'à 18 mois) et de l'incertitude associée aux hypothèses d'extrapolation.</p> <p>L'hypothèse d'équivalence des courbes de survie, au-delà de la période de suivi de CHAMPION, a été demandée en échange technique. Cette hypothèse</p>	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<ul style="list-style-type: none"> - Scores d'utilité au-delà de 12 mois et coûts associés à l'état « en vie » constants sur tout l'horizon temporel, et indépendants du nombre d'hospitalisations successives précédentes. - Risque mensuel de survenue d'une hospitalisation pour IC constant sur tout l'horizon temporel (désutilité associée constante). - Effet relatif du dispositif sur le risque de survenue d'une hospitalisation pour IC constant sur l'horizon temporel. <p><i>Analyses de sensibilité : durée de simulation à 10 ans avec effet relatif constant sur les hospitalisations (RDCR -27%) et à 10 ans avec une absence d'effet relatif sur les hospitalisations à partir de 5 ans (RDCR -18%).</i></p>	<p>conservatrice conduit à considérer une absence d'effet de CardioMEMS sur la mortalité au-delà de 24 mois.</p> <p>L'hypothèse de maintien de l'effet relatif de CardioMEMS sur le risque d'hospitalisation est considérée comme en défaveur de CardioMEMS.</p>	
<p>Sources de données : étude CHAMPION (Abraham et al. 2011), essai randomisé, multicentrique, randomisé 1 :1, en simple aveugle incluant 550 patients américains dans 64 sites avec une IC de classe NYHA III pendant au moins trois mois (peu importe le statut de la fraction d'éjection) et une admission précédente à l'hôpital pour IC dans les 12 mois précédents</p> <p>Critère de jugement principal : taux d'hospitalisation pour IC au cours des 6 mois après l'implantation du dispositif dans le groupe traité par rapport au groupe témoin. La survie était un critère secondaire et représentait le temps entre la randomisation et le décès, quelle que soit la cause.</p> <p>550 patients américains inclus : 270 patients dans le groupe traité et 280 patients dans le groupe témoin.</p> <p>Au-delà de la durée de suivi de 6 mois, un suivi des patients a été opéré en maintenant la randomisation sur une durée de 18 mois (347 patients). L'effet de CardioMEMS est significativement durable tout au long des 18 mois de la période de randomisation :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une diminution des hospitalisations pour IC (HR=0,67 ; p<0,0001) - une diminution de la mortalité non significative (HR=0,80 ; p=0,23) <p>Méthode d'estimation de la survie globale</p> <p>Avant 24 mois : courbes de KM provenant de l'essai CHAMPION pour les deux bras de traitement</p> <ul style="list-style-type: none"> ➔ Les données cliniques de CHAMPION sont privilégiées, compte tenu d'une absence de différence significative sur la mortalité globale entre les deux bras. 	<p>L'essai CHAMPION permet de mesurer de façon indirecte l'efficacité du dispositif en termes de réduction des hospitalisations pour IC et de survie globale des patients souffrant d'une IC relevant de la classe NYHA III et ayant été hospitalisés pour IC l'année précédente.</p> <p>Bien que l'essai soit conduit sur une population américaine, les résultats peuvent être extrapolés aux patients français au vu des résultats intermédiaires de l'étude COAST.</p> <p>Les résultats ne montrent pas de différence statistiquement significative sur la survie globale et les données ne sont pas matures. La durée médiane de survie n'est pas atteinte.</p> <p>Le point d'arrêt de prise en compte des données observées à 24 mois est justifié et des analyses de sensibilité sont réalisées pour en mesurer l'impact sur le résultat d'efficience.</p> <p>L'industriel justifie la prise en compte d'un effet relatif pour CardioMEMS par le fait que les tendances observées, même si elles ne sont pas significatives, sont confirmées dans l'étude en vie réelle d'Abraham 2019 : étude de cohortes appariées de</p>	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<p>→ Point d'arrêt à 24 mois : 27% des patients de bras CardioMEMS sont toujours en suivi (72 patients) et 21% dans le bras contrôle (60 patients).</p> <p>Après 24 mois : extrapolation du bras contrôle (prise en charge usuelle) par une fonction paramétrique exponentielle, appliquée également au bras CardioMEMS (absence d'effet relatif).</p> <p>→ Choix de la fonction paramétrique exponentielle : qualité de l'ajustement par rapport à la courbe de KM du bras contrôle de l'essai CHAMPION (critères AIC, BIC).</p> <p>→ Hypothèse conservatrice d'absence d'effet relatif.</p> <p><i>Analyses de sensibilité : extrapolation prise en charge usuelle par une fonction de Weibull, appliquée également à CardioMEMS (RDCR +1%), maintien de l'effet relatif sur l'HT (RDCR -27%), décroissance de l'effet relatif (RDCR -20%).</i></p>	<p>1087 patients aux US avec une réduction de 30% de la mortalité à 12 mois avec CardioMEMS (HR=0,70 [0,59 ; 0,83], p<0,001).</p>	
<p>Méthodes d'estimation des événements intercurrents</p> <p>Hospitalisation pour IC</p> <p>Risque de base d'hospitalisation pour IC associé à la prise en charge usuelle :</p> <ul style="list-style-type: none"> - source : essai CHAMPION (nombre moyen d'hospitalisation pour IC par personne-année : 0,68) - estimation du risque mensuel de base par une distribution de Poisson : 5,67% (IC= [2,88% ; 8,45%]). <p>Effet relatif de CardioMEMS sur le risque d'hospitalisation,</p> <ul style="list-style-type: none"> - source : essai CHAMPION - effet relatif : HR = 0,67 [0,55 ; 0,80], p<0,0001). <p><i>Analyse de sensibilité : absence d'effet relatif (RDCR +15%), décroissance de l'effet relatif (+6%), autres sources de données pour le risque de base ou l'effet relatif (RDCR dominant, -71% à +9%).</i></p>	<p>Méthode d'estimation du risque d'hospitalisation pour IC acceptable. Il est estimé à partir des données observées dans l'essai CHAMPION et cherche à reproduire le nombre moyen d'hospitalisation pour IC par personne à 12 mois, soit 0,68 par personne-année.</p> <p>Le paramètre le plus incertain est le risque relatif estimé pour CardioMEMS de 0,67 et considéré comme constant sur tout l'horizon temporel. Des hypothèses moins favorables sur le maintien de l'effet relatif dans le temps conduisent à augmenter le RDCR de +15% (absence d'effet au-delà de 24 mois).</p>	
<p>Validation</p> <p>Validation interne : comparaison des simulations réalisées aux données de l'essai CHAMPION, par une validation visuelle des courbes de KM associées à la survie globale et des courbes simulées pour la prise en charge usuelle.</p>	<p>Validation interne conforme.</p> <p>La validation externe sur la mortalité n'a pas été mise à jour à la suite de l'échange technique et aux nouveaux choix réalisés en analyse de référence en termes d'estimation des courbes de survie globale.</p>	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<p>Le nombre d'hospitalisations pour IC à 1 an correspond au nombre d'hospitalisations par personne-année observé dans l'essai CHAMPION qui a servi pour calibrer le modèle.</p> <p>Validation externe : Comparaison des résultats de la simulation aux données françaises existantes</p> <p>Validation croisée : comparaison des résultats de la modélisation aux résultats de 5 évaluations économiques réalisées sur CardioMEMS en discutant l'impact des choix de modélisation sur les différences observées de résultats.</p>	<p>Concernant les hospitalisations pour IC, la valeur source du taux d'hospitalisation (5,67% par mois) est comparée à celle estimée dans d'autres études réalisées pour CardioMEMS ; le taux d'hospitalisation modélisé apparaît inférieur.</p> <p>Aucune étude française réalisée en pratique réelle dans l'insuffisance cardiaque n'est mobilisée pour valider les sorties du modèle à moyen-long terme sur ce paramètre.</p> <p>En comparaison avec les résultats des 5 études, les différences sont principalement expliquées par les hypothèses d'extrapolation des scores d'utilité à 12 mois dans les deux bras de traitement (choix conservateur pour l'analyse de référence : application d'un même score d'utilité dans les deux bras de traitement à partir de 12 mois).</p>	

Estimation de l'utilité

<p>Sources de données : recueil de données au cours de l'essai CHAMPION via le questionnaire EQ-5D-3L (visite d'inclusion, et après l'implantation du dispositif à 1 mois, 3 mois, 6 mois et 12 mois).</p> <p>Les réponses au questionnaire EQ-5D-3L ont été convertis en score d'utilité à partir de la matrice de pondération fondée sur les préférences françaises.</p> <p>Méthode d'estimation</p> <p>L'utilité a été mesurée de façon répétée au cours du temps : utilisation d'un modèle linéaire à effets mixtes (LMM) pour mesures répétées afin de prendre en compte l'absence d'indépendance des mesures chez un même individu (remplissage de plusieurs questionnaires successifs par un même patient) et d'explorer l'influence du temps sur les scores de qualité de vie. Deux modèles ont été testés.</p> <p>En analyse principale, les scores d'utilité sont estimés en prenant en compte le temps et le bras de traitement jusqu' à 12 mois, et au-delà de 12 mois, une utilité égale entre les deux bras de traitement et constante sur le reste de l'horizon temporel est appliquée (0,510).</p> <p>Application de scores de désutilité</p> <p>Une désutilité de 0,1 associée à la survenue d'une hospitalisation pour IC a été appliquée issue de l'étude de Yao et al 2008. Elle est appliquée au-delà de 12 mois et est considérée comme constante dans le temps pour toutes les hospitalisations.</p>	<p>Sources de données</p> <p>Le pourcentage de patients ayant rempli un questionnaire à chaque temps d'observation est relativement faible pour 270 patients ont été inclus dans le bras CardioMEMS, 280 dans le bras prise en charge usuelle.</p> <p>L'essai CHAMPION recueille les questionnaire EQ-5D lors de chaque visite. Les scores d'utilité ne peuvent pas être estimé avec robustesse chez des patients ayant eu une hospitalisation et pour ceux n'en ayant pas eu car les visites ne coïncident pas toujours avec la survenue d'une hospitalisation et que le nombre d'hospitalisation est faible.</p> <p>Méthode d'estimation</p> <p>Une évolution des scores d'utilité dans le temps est notée, ce qui justifie l'estimation de score d'utilité dépendant du temps. La méthode est conforme.</p> <p>Le choix de considérer des scores d'utilité différents entre les deux bras de traitement permet de prendre en compte les observations mesurées dans l'essai CHAMPION pour chaque bras de traitement et intègre à priori les désutilités associées aux hospitalisations.</p> <p>La méthode consistant à appliquer des scores d'utilités communs aux deux bras de traitement, en appliquant une désutilité associée aux hospitalisations dès le 1er cycle, a un impact très important sur le résultat d'efficacité (RDCR +84%). Cette différence importante entre les deux analyses indique que les scores d'utilité estimés par bras de traitement dans CHAMPION ne captent pas uniquement l'impact de CardioMEMS sur la qualité de vie des patients en raison d'une diminution des</p>	
--	--	--

Évaluation déposée par l'industriel							Analyse critique SEESP	Réserve
Scores d'utilité introduits dans le modèle								
Cycles	Bras	Moyenne	Er-reur-type	Intervalle de confiance 95%		Source	<p>hospitalisations pour IC, mais captent de façon plus globale l'impact de la multiplication des hospitalisations, de l'anxiété générée et de l'évolution de la sévérité de la maladie sur la qualité de vie des patients.</p> <p>Le choix de considérer un score d'utilité commun pour les deux bras de traitements au-delà de 12 mois (0,510) est conservateur.</p>	
1 à 3	Prise en charge usuelle	0,595	0,023	0,550	0,640	LS Means du modèle mixte avec effet traitement aux visites à 1, 3 et 6 mois		
	CardioMEMS	0,604	0,024	0,556	0,651			
4 à 6	Prise en charge usuelle	0,506	0,023	0,461	0,552			
	CardioMEMS	0,587	0,024	0,540	0,633			
7 à 12	Prise en charge usuelle	0,506	0,023	0,461	0,550			
	CardioMEMS	0,568	0,023	0,522	0,614			
À partir du 13ème cycle	Tous	0,510	0,018	0,476	0,545	LS Means du modèle		
	Tous : Désutilités liées aux hospitalisations	0,0967				Yao et al. (95)		
<p><i>Analyse de sensibilité : maintien de la différence de scores d'utilité (RDCR -67%), scores d'utilité identiques entre les deux bras de traitement avec une désutilité liée aux hospitalisations (RDCR +84%), désutilité liée à l'âge (RDCR +1,1%), autre source de données pour la désutilité liée aux hospitalisations (RDCR -0,9%)</i></p>								

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
Estimation des coûts		
<p>Coûts d'acquisition ████████ € TTC</p> <p>Coût d'implantation : acte CCAM assimilé, Valorisation via ENC</p> <p>Coût du suivi médical de l'IC pour les patients en vie :</p> <ul style="list-style-type: none"> – consultations : guide du parcours de soins HAS et avis d'experts, valorisation : coût moyen d'une consultation avec dépassements – traitement médicamenteux : recommandations, guide du parcours de soins HAS et avis d'experts ; valorisation : base de données Assurance maladie – actes techniques : guide du parcours de soins HAS et avis d'experts ; valorisation CCAM – biologie : guide du parcours de soins HAS et avis d'experts ; valorisation TNB, dépassement via bio'AM <p>Coût des hospitalisations pour IC : PMSI, valorisation ENC 2017</p> <p>Coût des transports sanitaires : Rapport de l'inspection générale des finances sur la revue des dépenses relatives aux transports sanitaires (2016)</p> <p>Coût de fin de vie : Mesure - Valorisation : ENC 2017 ; prise en compte de la répartition des lieux de décès : publication 2013 de Santé Publique France.</p> <p><i>Analyses de sensibilité : coût de suivi de la télésurveillance médicale par un forfait annuel (RDCR +58%), coût de télémonitoring (RDCR + 5%)</i></p>	<p>La méthode de mesure et de valorisation des différents postes de coûts est conforme.</p> <p>Deux analyses de sensibilité ont été conduites afin de tester l'impact d'un changement de financement simulant la prise en compte de l'organisation de la télésurveillance : la définition d'un forfait via l'expérimentation de l'article 51 et l'inclusion de coûts de télésuivi. Il faut rappeler que la télésurveillance médicale ne fait pas l'objet d'un financement dans le droit commun à la date de réalisation du dossier.</p> <p>Il est par ailleurs difficile de se prononcer sur ces estimations dans la mesure où le modèle global de la télésurveillance associée à CardioMEMS n'est pas défini et qu'il est dépendant des modalités d'accès aux données (transfert, analyse, génération des alertes), de l'organisation du suivi mise en place (intervenants impliqués, rôle dans le suivi et séquence de leurs interventions), de l'attitude des professionnels de santé et du rôle du patient, et in fine, d'une modification du parcours de soins.</p>	
Analyse de l'incertitude		
<p>Choix structurant : horizon temporel/durée de simulation, taux d'actualisation.</p> <p>Hypothèses et choix méthodologiques de modélisation</p> <ul style="list-style-type: none"> – pour estimer la survie globale – pour estimer le risque d'hospitalisation – pour les données d'efficacité sur la mortalité et les hospitalisations – pour estimer les scores d'utilité – sur les coûts de télésurveillance <p>Analyse déterministe sur les paramètres : intervalles de valeurs probables ou bornes des IC95%.</p> <p>Variables testées : horizon temporel, proposition de patients avec une IC préservée, scores d'utilité, coûts, fréquence de recours aux soins</p>	<p>Conforme</p>	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<p>Analyse probabiliste (liste des variables incluses) :</p> <ul style="list-style-type: none">- HR associés à la réduction des hospitalisations IC : log-normale- HR associés à la réduction de la mortalité : Matrice de Cholesky- Utilités : Beta- Coûts : Gamma- Fréquence de recours aux ressources : Gamma		

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

Résultats de l'analyse de référence							Analyse probabiliste associée
Intervention	Coûts	Années de vie	QALY	Hospitalisation	RDCR (€/QALY)	RDCR (€/AV)	
Traitement usuel	18 716 €	3,43	1,75	2,33			Le RDCR moyen de CardioMEMS versus la prise en charge usuelle est estimé à 156 309 €/QALY (+0,08%).
Cardio-MEMS	35 502 €	3,53	1,86	1,62	156 182	160 423	Pour une disposition à payer de 192 000 €/QALY (+23%), la probabilité de CardioMEMS d'être coût-efficace est de 80%.

Courbe d'acceptabilité

Résultats de l'étude de coût

Différentiel de 16 786 € par patient. Le coût du dispositif et de l'implantation de CardioMEMS représente █ % du coût total de la stratégie.

CardioMEMS permet des économies sur le poste des hospitalisations (-3 231 € par patient sur 5 ans).

Résultats de l'étude des résultats de santé

Gain en année de vie et en QALY avec CardioMEMS respectivement de +0,10 année de vie (+3%) et +0,11 QALY (+6%). Le gain de QALY et d'années de vie dans le bras CardioMEMS s'explique par une meilleure qualité de vie jusqu'à 1 an, d'une réduction des hospitalisations et d'une moindre mortalité.

Sur un horizon temporel de 5 ans, CardioMEMS permet d'éviter 706 hospitalisations pour une cohorte de 1000 patients. Sur 5 ans, un patient a en moyenne 2,33 hospitalisations sous la prise en charge usuelle, versus 1,624 sous CardioMEMS. Le nombre moyen d'hospitalisations par patient sur 5 ans diminue de 30%.

Variation du RDCR en fonction du prix

Prix	RDCR (€/QALY)	Δ(%) vs. AR	DAP pour 80% d'efficacité
Réduction de █	126 967	-19%	160 000
Réduction de █	141 574	-9%	Environ 170 000
Augmentation de █	170 789	+9%	204 750

Analyse de l'incertitude

Analyse déterministe

La variation des paramètres a un impact limité sur le RDCR, qui varie de -27% à +24%. Les paramètres qui ont le plus d'impact sont :

- L'hypothèse d'extrapolation de l'effet relatif sur la mortalité : un effet relatif maintenu sur tout l'horizon temporel de 5 ans diminue le RDCR ;
- Les utilités : une diminution des utilités dans le bras CardioMEMS conduit à augmenter le RDCR.
- L'effet relatif sur les hospitalisations pour IC : une meilleure efficacité de CardioMEMS sur les hospitalisations augmente le nombre d'hospitalisations évitées et réduit le RDCR ;
- Le coût de l'implantation du dispositif : une augmentation de ce coût augmente le RDCR, sachant que ce coût correspond à 12% du coût total de la stratégie avec CardioMEMS.

Principales hypothèses sources d'incertitude

Analyse principale : 156 182 €/QALY	RDCR	
Hypothèse d'extrapolation de l'effet relatif sur la mortalité : maintien de l'effet relatif sur tout l'horizon temporel de 5 ans	113 682	-27%
Risque relatif d'hospitalisation : risque mensuel dans la prise en charge usuelle : MEMS-HF (12,5%) et effet relatif CardioMEMS : MEMS-HF (0,38)	45 879	-71%
Hypothèse d'extrapolation de l'effet relatif sur le risque relatif d'hospitalisation pour IC : absence d'effet au-delà de 2 ans.	178 984	+15%
Utilités différenciées entre les deux bras de traitement sur tout l'horizon temporel (sans désutilité liée aux hospitalisations pour IC)	51 659	-67%
Utilités égales entre les deux bras de traitement sur tout l'horizon temporel, avec une désutilité liée aux hospitalisations pour IC.	287 115	+84%
Coût de la télésurveillance (forfait annuel)	246 178	+58%

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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<p>Objectif : d'évaluer les conséquences financières annuelles liées à l'introduction dans le panier de soins remboursables du dispositif médical CardioMEMS dans le suivi des patients insuffisants cardiaques (IC) de classe NYHA III qui ont été hospitalisés pour IC dans les 12 derniers mois</p>	<p>Conforme</p>	
<p>Choix structurants</p> <ul style="list-style-type: none"> – Perspective et horizon temporel : Assurance maladie, 3 ans – Population d'analyse et population cible : estimée entre 54 176 et 107 436 patients par an, si l'on applique ou non la proportion de patients ayant eu une hospitalisation dans les 12 mois précédents ; dans le modèle, moyenne entre l'estimation des patients NYHA III et ceux ayant été hospitalisés au cours des 12 derniers mois, soit 80 515 patients pour l'année 1. – Scénarios comparés : <ul style="list-style-type: none"> • prise en charge usuelle optimale, correspondant à l'identification des symptômes cliniques et biologiques sous traitement médial optimal dans la prévention des congestions liées à l'IC • prise en charge usuelle optimale, à laquelle s'ajoute le suivi à distance par CardioMEMS, consistant à délivrer une information journalière sur les mesures de pression artérielle pulmonaire (PAP). 	<p>Perspective et horizon temporel : justifié</p> <p>L'estimation de la population cible se fonde sur les données françaises disponibles, avec une prévalence estimée en année 1 de 565 374 patients et 120 000 nouveaux cas par an. Une incertitude persiste sur l'estimation de cette population, notamment sur la part de patients en classe NYHA III et ceux ayant eu une hospitalisation dans les 12 derniers mois.</p> <p>La population prévalente estimée en année 1 (2020) est utilisée dans le modèle d'impact budgétaire. Pour les années suivantes, la population incidente annuelle est utilisée avec application pour la population prévalente de la mortalité observée dans le modèle d'efficience.</p> <p>Scénarios comparés : justifié</p>	
<p>Méthode et hypothèses</p> <p>Le modèle d'impact budgétaire utilise le modèle développé pour l'évaluation de l'efficience, sur un horizon temporel de 3 ans et selon une perspective assurance maladie.</p> <p>Les parts de marché prises par l'introduction du dispositif CardioMEMS sur le marché sont fondées sur les volumes de ventes prévisionnelles obtenus à partir des pratiques des professionnels de santé en France et des données d'utilisation en vie réelle et de la pénétration de CardioMEMS observée aux Etats-Unis.</p>	<p>Modèle multi-cohortes ouvertes combinant les données de prévalence et d'incidence.</p> <p>Parts de marché appliquées chaque année sur la population incidente et sur la population prévalente de l'année précédente n'ayant pas eu le dispositif.</p> <p>Taux de mortalité, observé dans le modèle d'efficience à partir des données de l'essai CHAMPION, est appliqué chaque année à la population prévalente.</p> <p>Parts de marché envisagés pour CardioMEMS faibles, en lien avec l'organisation nécessaire à mettre en place autour de ce dispositif.</p> <p>L'industriel précise que CardioMEMS sera à proposer à des patients qui respectent un certain nombre de critères d'éligibilité. Ces restrictions ne sont pas mentionnées dans le marquage CE ou la demande de remboursement.</p>	<p>Mineure</p> <p>Modèle simple à deux états de santé « en vie » et « décédé », ne permettant pas de simuler l'évolution naturelle de la maladie et de son impact sur la qualité de vie des patients.</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
Les ressources consommées et les coûts unitaires permettant de les valoriser correspondent à ceux estimés dans le cadre de l'analyse d'efficience.		

3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude

Résultats de l'analyse d'impact budgétaire					Analyse de l'incertitude				
Population rejointe					Paramètre		Impact budgétaire	% de variation	
	Année 1	Année 2	Année 3						
Scénario « sans CardioMEMS »									
Patients prise en charge usuelle	80 516	81 934	75 352						
Total patients	80 516	81 934	75 352						
Scénario « avec CardioMEMS »									
Patients prise en charge usuelle									
Patients CardioMEMS + prise en charge usuelle incident (prévalent)									
Total patients	80 516	81 934	75 352						
Impact budgétaire									
	Année 1	Année 2	Année 3	Total					
Implantation									
Acquisition CardioMEMS									
Coût de suivi									
Coût de suivi additionnel après hospitalisation pour IC									
Complications									
					Prix de CardioMEMS				

Hospitalisation pour IC	██████	██████	██████	██████	Nouveau modèle de financement	Forfait article 51	██████	+29%
Décès	██████	██████	██████	██████				
Total	██████	██████	██████	██████				
Cumul	██████	██████	██████					

Pour une population cible cumulée de 237 802 patients sur un horizon temporel de 3 ans, l'impact budgétaire de l'introduction de CardioMEMS est estimé à ████████ d'euros (augmentation des dépenses de l'assurance maladie de 1,3% sur 3 ans, pour ████████ implantés sur 3 ans).

Les hypothèses entraînant la plus forte variation sur l'impact budgétaire sont :

- L'estimation de la population cible ;
- La baisse du prix de CardioMEMS ;
- Le modèle de financement par l'article 51 prenant en compte un financement par forfait pour le dispositif, les hospitalisations, le suivi et la télésurveillance.

Le poste de coût le plus contributeur de l'impact budgétaire est associé à l'acquisition et à l'implantation du dispositif, avec une augmentation nette de ████████ d'euros sur 3 ans. Avec le scénario CardioMEMS, des économies sont générées principalement sur les hospitalisations pour IC (395 933 € sur 3 ans), alors que peu de patients sont implantés et les coûts du dispositif non amortis.

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

4.1. Présentation et analyse critique de la méthodologie

4.1.1. Objectif de l'étude d'efficience

L'objectif initial de l'évaluation économique était d'évaluer l'efficience de CardioMEMS dans le suivi à distance des patients insuffisants cardiaques (IC) de classe NYHA III avec une hospitalisation pour IC dans les 12 derniers mois, dans la stratégie thérapeutique considérant toutes les options thérapeutiques.

À la suite de l'échange technique, l'objectif a été revu par l'industriel et consiste à évaluer l'efficience d'une modification de traitement via la télésurveillance de la pression artérielle pulmonaire (PAP) avec CardioMEMS dans la prévention des hospitalisations pour IC.

Analyse HAS

L'évaluation économique se fondant sur les données d'efficacité observées dans l'essai CHAMPION, son objectif méritait d'être révisé à la lumière de ce que permet réellement de mesurer cet essai.

CardioMEMS est un dispositif médical connecté (DMC) **utilisé à des fins de télésurveillance médicale**. Ce n'est pas un dispositif médical implanté à visée thérapeutique qui aurait un impact direct sur la réduction des hospitalisations pour IC.

Il permet à un professionnel médical d'interpréter à distance les données nécessaires au suivi médical d'un patient et, le cas échéant, de prendre les décisions relatives à la prise en charge de ce patient, dans le cas précis : la mesure et la transmission régulière de données hémodynamiques et la possibilité de définir des seuils d'alerte, permettent d'adapter si besoin le traitement du patient entre les consultations de suivi de la prise en charge usuelle.

Une des attentes vis-à-vis de ce dispositif réside dans ce qu'il apporte comme complément d'information (mesure et transmission de données hémodynamiques et génération d'alertes) et comme interaction avec les soignants permettant une adaptation du traitement entre les consultations de suivi, l'anticipation de complications se traduisant par des hospitalisations.

Son impact dépend par conséquent des modalités d'accès aux données, de l'organisation du suivi mise en place (dépendant des intervenants impliqués, de leur rôle dans le suivi et de la séquence de leurs interventions), de l'attitude des professionnels de santé et du rôle du patient, et in fine, d'une modification du parcours de soins.

Selon le guide méthodologique d'évaluation des DMC, l'évaluation doit porter a priori sur la solution technologique dans son ensemble, c'est-à-dire tous les éléments recueillant, traitant et transmettant des informations à distance en prenant en compte l'organisation des soins mise en place².

Dans l'évaluation présentée, il est précisé que l'essai CHAMPION ne permet pas d'évaluer de façon directe l'efficacité de la télésurveillance médicale sur l'état de santé du patient mais permet d'évaluer

² https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-02/guide_sur_les_specificites_devaluation_clinique_dun_dmc_en_vue_de_son_acces_au_remboursement.pdf

l'efficacité de l'adaptation rapide de la prise en charge des patients via la télésurveillance de la pression artérielle pulmonaire (PAP) avec le dispositif CardioMEMS sur la réduction des hospitalisations pour IC.

À la suite à l'échange technique, l'industriel a restreint l'objectif de l'évaluation économique comme suit : « mesurer l'efficacité d'une modification de traitement via la télésurveillance de la PAP avec CardioMEMS dans la prévention des hospitalisations pour IC ».

À la lumière des éléments précédemment décrit, l'objectif de l'évaluation mérite tout de même d'être défini de façon plus précise. **Il s'agit ici d'évaluer l'efficacité d'une adaptation de la prise en charge médicamenteuse des patients IC de classe NYHA III par l'apport hebdomadaire de données hémodynamiques de PAP, en comparaison à une prise en charge usuelle sans ces données hémodynamiques ; les données étant transmises via le capteur de PAP CardioMEMS.**

En pratique, l'efficacité du dispositif CardioMEMS associé à la télésurveillance médicale de l'état de santé du patient est fortement dépendant :

- de l'organisation mise en place pour le suivi et l'analyse des données ;
- des interactions entre les intervenants impliqués (modification des pratiques des professionnels de santé et rôle du patient) permettant une adaptation rapide du traitement médicamenteux ;
- de l'impact sur le parcours de soins se traduisant par une diminution des hospitalisations pour IC.

Par conséquent, l'efficacité de la solution technologique CardioMEMS (DMC associé à la télésurveillance médicale), dans toutes ses composantes, n'est pas évaluée. Pour cela, une évaluation prenant en compte les impacts de la solution technologique – mesure et transfert des données à distance – l'organisation des soins mise en place fondée sur l'analyse des données par les professionnels de santé permettant une adaptation rapide du traitement, l'évolution de l'état de santé des patients et les impacts sur le parcours de soins et qui en découle, était nécessaire.

Ainsi, les conséquences de la télésurveillance via le capteur de PAP CardioMEMS sur l'état de santé du patient (stabilisation, diminution de la pression artérielle pulmonaire), sur la modification des pratiques ainsi qu'en termes de modifications du parcours de soins, ne sont pas mesurées.

4.1.2. Choix structurant

Tableau 6. Choix structurant de l'analyse de référence

Choix structurant	Analyse principale	Analyses de sensibilité
Type d'analyse	Analyse coût-utilité (QALY) Analyse coût par année de vie gagnée (AVG) Analyse coût-conséquence : coût par hospitalisation évitée	-
Perspective	Collective Système de santé (Assurance maladie, complémentaires de santé et patients)	-
Horizon temporel	Durée déterminée de 5 ans.	10 ans

Choix structurant	Analyse principale	Analyses de sensibilité
Actualisation	2,5%	0% et 4%
Population d'analyse	<p>Patients atteints d'insuffisance cardiaque de classe NYHA III, qui ont été hospitalisés pour IC l'année précédente.</p> <p>Population d'analyse identique à la population de l'indication pour laquelle le remboursement est demandé.</p> <p>Aucune analyse en sous-population. Les résultats sur le nombre d'hospitalisations pour IC sont comparables en fonction de la fraction d'éjection (>40%, <40%), seule analyse en sous-population prévue au protocole de l'essai CHAMPION.</p>	
Comparateurs	<p>Inclus :</p> <ul style="list-style-type: none"> - CardioMEMS, en complément d'une prise en charge usuelle optimale - Prise en charge usuelle optimale telle qu'observée dans l'essai CHAMPION <p>La prise en charge usuelle optimale est définie comme toute stratégie pluridisciplinaire permettant le suivi des signes cliniques et biologiques des patients, au travers de l'éducation thérapeutique, la mise en place d'un traitement pharmacologique optimal et un suivi clinique et paraclinique régulier.</p> <p>La prise en charge usuelle dans l'essai CHAMPION est considérée comme transposable à la prise en charge des patients français.</p> <p>Exclus :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Stratégie de télésurveillance non invasive ; - Stratégie de télésurveillance à l'aide des pacemakers ou thérapies de resynchronisation cardiaque ; - Stratégie de télésurveillance hémodynamique invasive. 	

Tableau 7. Sélection des comparateurs

Stratégies de télésurveillance	Programmes existants en France	Données disponibles évaluant leur efficacité	Inclusion / Justification
Programme pluridisciplinaire de gestion de soins	Parcours de soins des patients atteints d'IC recommandé par la HAS.	Revue de la littérature Cochrane (2019) : ces programmes réduisent les décès et les hospitalisations versus une prise en charge usuelle.	OUI Standard de prise en charge.
Stratégie de télésurveillance non invasive	Système CORDIVA Système NEWCARD (inclus dans le programme ETAPES)	<p>MA Cochrane 2015 : diminution de la mortalité toutes causes et des hospitalisations liées à l'IC en faveur d'un suivi téléphonique structuré et de la télésurveillance à domicile versus une prise en charge sans suivi intensif. Pas de différence significative sur les hospitalisations toutes causes.</p> <p>Avis HAS (06/09/2016) du système CORDIVA (télésurveillance non médicale à domicile des patients IC chroniques à haut risque d'hospitalisation) : résultats difficilement interprétables, notamment en raison de « l'hétérogénéité et les imprécisions des interventions étudiées ne permettant pas de définir les spécifications minimales du suivi à distance à mettre en œuvre pour un bénéfice cliniques ».</p> <p>Étude de Veenis and Brugts 2019 qui résume les résultats de plusieurs essais cliniques (Tele-HF, TIM-HF, WISH, TEHAF, TIM-HF2) concernant l'impact sur le nombre d'hospitalisation ou décès : résultats hétérogènes. TIM-HF2 (stratégie structurée avec un nombre élevé d'appareils et une assistance 24h/24) : effet sur la mortalité toutes causes et les hospitalisations cardiovasculaires.</p> <p>Andres et al (2018) : projets de télémédecine en France dans l'IC chronique (projet PIMPS, OSICAT, SCAD). Étude OSICAT (suivi quotidien des mesures de poids, symptômes de l'IC, éducation personnalisée, avec alertes automatiques et suivi par une infirmière) : effet significatif seulement sur le nombre de jours avant une hospitalisation pour IC imprévue, avantage de la télésurveillance pour les patients NYHA III ou IV.</p>	<p>NON</p> <p>Variabilité des dispositifs.</p> <p>Résultats hétérogènes : initiatives régionales ne démontrant pas aujourd'hui lors d'ECR un bénéfice sur les hospitalisations pour l'IC et la qualité de vie et/ou la mortalité.</p> <p>Impact attendu de l'exclusion : stratégie qui ne serait probablement pas sur la frontière d'efficacité, en raison :</p> <ul style="list-style-type: none"> - D'une efficacité non démontrée - D'un coût supérieur : stratégies nécessitant un investissement additionnel important par rapport à la prise en charge usuelle.
Stratégie de télésurveillance à l'aide des pace-makers ou thérapies de resynchronisation cardiaque	Défibrillateurs automatiques implantables CARELINK, HOME MONITORING, LATITUDE NXT, MERLIN.NET, SMARTVIEW,	<p>MA Klersy et al (2016) : efficacité des dispositifs de suivi à distance associés aux défibrillateurs implantables et aux thérapies de resynchronisation cardiaque (contient l'étude IN-TIME recommandé par l'ESC 2016). Diminution du nombre de visites ambulatoires, aucun effet sur la mortalité et les hospitalisations pour IC.</p> <p>Essai COMMIT-HF 2017 (patients IC FE≤35%) : effet significatif sur la mortalité toute cause à 3 ans, pas d'effet sur les hospitalisations pour IC.</p> <p>Étude MultiSENSE (algorithme HeartLogic : combinaison des valeurs d'impédance hémodynamique, du rythme cardiaque et respiratoire, des bruits et de l'activité</p>	<p>NON</p> <p>Réduction des chocs inappropriés mais l'effet bénéfique en termes de morbi-mortalité chez les patients atteints d'IC n'est pas unanimement démontré.</p>

Stratégies de télésurveillance	Programmes existants en France	Données disponibles évaluant leur efficacité	Inclusion / Justification
	incluant une télésurveillance.	cardiaques, de l'activité du patient) : capacité de prédire les événements pour IC 34 jours avant leur occurrence. Si l'IC s'aggrave, pas de prise de décision standardisée dans l'algorithme. Évaluation HAS (2017) sur les systèmes de de télésurveillance pour défibrillateurs cardiaques automatiques implantables : réduction des délais de transmission de l'information, des chocs inappropriés et du total des consultations. Impact de la télésurveillance des DAI sur la morbi-mortalité non établi, intérêt spécifique de la télésurveillance des paramètres mesurés par le DAI pour le suivi de l'IC à démontrer.	
Stratégie de télésurveillance hémodynamique invasive	En cours de développement : – Cordella (Endotronix Inc.), essai SIRONA 2. – V-LAP (Vectorious Medical Technologies Ltd), essai VECTOR-HF.	Essai LAPTOP-HF du dispositif HeartPod (Abbott) : suivi de la pression auriculaire gauche (LAP) deux fois par jour. Arrêt de l'essai pour un excès de complications lié à l'implant. Résultat intermédiaire : réduction du RR d'hospitalisation IC de 41% (p=0,005). MA Alotaibi et al (2020) : efficacité des dispositifs de suivi à distance des paramètres hémodynamique associés aux dispositifs cardiaques implantables. Pas d'effet sur les hospitalisations en lien avec l'IC et la mortalité toute cause. Seule la mesure de la pression artérielle avait un bénéfice sur les hospitalisations liées à l'IC (RR 0,73 ; IC à 95% 0,60–0,88).	NON La MA de Alotaibi confirme l'impact du suivi de la PAP sur la diminution des hospitalisations liées à l'IC.

Analyse HAS

Type d'analyse

Le choix d'une analyse principale de type coût-utilité complétée par une analyse coût-efficacité prenant l'année de vie gagnée comme critère de résultat est conforme aux recommandations méthodologiques de la HAS.

La présentation en critère secondaire d'une analyse en coût-conséquence (coût par hospitalisation évitée) est cohérent avec l'impact attendu du dispositif en termes de diminution du nombre des hospitalisations pour IC. Cependant, les résultats présentés pour ce critère ne peuvent pas être retenus en l'état car le coût total a été considéré au numérateur, conduisant à un double comptage en termes de coûts et de résultats des hospitalisations évitées.

Perspective

Le guide HAS définit la perspective collective comme suffisamment large pour tenir compte de l'ensemble des parties prenantes concernées par les interventions, que ce soit en termes d'effets de santé ou de financement.

La perspective adoptée est qualifiée de collective sans lien véritable avec cette définition, puisqu'elle n'est justifiée qu'en référence aux coûts inclus dans l'analyse.

Le choix d'une perspective restreinte est acceptable dans le cadre de ce dossier.

Horizon temporel et actualisation

Le choix d'un horizon temporel à durée déterminée de 5 ans semble court pour prendre en compte les bénéfices et les coûts associés à la stratégie évaluée, sachant que l'insuffisance cardiaque est une pathologie chronique évolutive et que le dispositif est implanté à vie. L'espérance de vie moyenne des patients IC en classe NYHA III n'est pas présentée par l'industriel. À 5 ans dans la modélisation, 41% des patients sont encore en vie dans le bras prise en charge usuelle optimale.

Cependant, ce choix est acceptable compte tenu de l'incertitude qui serait générée par une modélisation jusqu'au décès de la cohorte, du fait :

- de la modélisation mise en œuvre qui prend en compte uniquement l'impact des mesures de PAP sur la réduction des hospitalisations pour IC ; l'évolution de la pathologie n'étant pas modélisée ;
- des données d'efficacité disponibles sur une durée moyenne de suivi de 15 mois dans l'essai CHAMPION.

Une analyse de la littérature des évaluations économiques portant sur d'autres dispositifs implantables auraient permis de justifier le choix d'un horizon temporel court.

Ce choix d'un horizon temporel court est en défaveur du dispositif évalué : un horizon temporel de 10 ans diminue de 27% le RDCR (113 770 €/QALY).

Le taux d'actualisation retenu est conforme au guide HAS.

Population d'analyse

La population d'analyse est conforme à l'indication pour laquelle une ASA II est revendiquée.

Aucune analyse en sous-population pertinente n'est identifiée.

Comparateurs

Les différentes stratégies de télésurveillance existantes sont détaillées. Leur exclusion est clairement justifiée par la variabilité des dispositifs et des résultats hétérogènes des différentes méta-analyses et études disponibles dans la littérature, ainsi que des évaluations rendues par la HAS.

Cependant, la population d'analyse éligible à CardioMEMS semble en grande partie éligible à un dispositif de resynchronisation ou un défibrillateur automatique implantable (68% de la population de l'essai CHAMPION). Aussi, la comparaison de CardioMEMS à une stratégie de télésurveillance associée à un dispositif de resynchronisation +/- un DAI pourrait être pertinente.

Transposabilité de la prise en charge usuelle optimale

L'essai clinique CHAMPION a été réalisé exclusivement dans des centres américains et sa réalisation est relativement ancienne (septembre 2007 – mars 2010). La question de la transposabilité de la prise en charge usuelle telle qu'observée dans l'essai à celle observée en France se pose. L'industriel discute cet aspect uniquement par rapport au traitement pharmacologique optimal, moins optimal en pratique française que dans l'essai, qui est en ligne avec les recommandations européennes de 2016. Il est attendu que ce constat ait peu d'impact sur le différentiel d'efficacité et soit en défaveur de CardioMEMS.

Au-delà du traitement pharmacologique, peu d'éléments sont apportés quant au suivi du patient en termes d'éducation thérapeutique, de suivi régulier clinique et de réalisations d'examen biologiques et d'actes techniques par rapport aux recommandations françaises de prise en charge. Il est convenu dans l'essai clinique d'un suivi 4 fois par an la 1^{re} année, puis 2 fois par an les deux années suivantes. Or, la HAS en 2014 recommande un parcours de soins de l'insuffisance cardiaque avec un suivi beaucoup plus régulier pour les patients en stade NYHA III : 4-12 visites du médecin traitant par an, 4-12 visites du cardiologue par an avec ECG, visite de contrôle technique du matériel si dispositif de resynchronisation +/- DAI 2 à 4 fois par an (68% des patients de l'essai CHAMPION ont un DAI ou un dispositif de resynchronisation). L'impact d'un suivi plus fréquent sur le risque de base d'hospitalisation pour les patients sous pratique usuelle optimale seule n'est pas discuté par l'industriel. Sous la condition que le parcours recommandé soit appliqué en pratique courante en France, un risque de base d'hospitalisation moins important serait attendu dans le contexte français pour la prise en charge usuelle que ce qui est observé dans l'essai, du fait d'un suivi plus fréquent, conduisant à un bénéfice moindre avec CardioMEMS.

Par ailleurs, un plan personnalisé de santé (PPS) peut être établi pour les patients de 75 ans et plus en France, avec pour objectif d'améliorer leur prise en charge. La prise en compte de ce plan d'action dans la prise en charge usuelle optimale n'est pas mentionnée par l'industriel alors que le suivi en France pourrait se révéler meilleur que ce qui est observé dans l'essai CHAMPION, avec pour conséquence une meilleure gestion du risque d'hospitalisation pour ces patients.

Afin d'avoir une idée du degré de différence entre la prise en charge usuelle entre l'essai CHAMPION et celle réalisée en France, une étude du suivi des patients atteints d'insuffisance cardiaque en pratique réelle en France est nécessaire.

Cependant, la prise en compte d'un risque de base d'hospitalisation moindre pour la prise en charge usuelle (risque d'hospitalisation provenant d'une autre source de données que CHAMPION) a un faible impact sur les résultats d'efficacité (augmentation de 9% du RDCR).

4.1.3. Modélisation

4.1.3.1. Population simulée

Description de la population simulée

La population simulée correspond aux patients inclus dans l'essai CHAMPION sur lequel repose l'évaluation de l'efficacité du dispositif CardioMEMS. Il s'agit des patients atteints d'insuffisance cardiaque (IC) chronique de classe NYHA III, ayant été hospitalisés pour IC dans les 12 mois précédent.

L'âge moyen des patients était de 61 ans dans le bras traitement et de 62 dans le bras contrôle, avec 72% et 73% d'hommes respectivement. Environ 20-23% des patients avait une fraction d'éjection $\geq 40\%$.

Aucun patient européen n'a été inclus dans l'essai CHAMPION.

Analyse de la représentativité de la population simulée

La représentativité de la population simulée par rapport aux patients français est analysée à partir de :

- 7 sources récoltant ou analysant des données de vie réelle sur des patients français ou européens atteints d'insuffisance cardiaque.

Tableau 8. Source de données de patients français (Source : rapport technique de l'industriel, avril 2020)

Étude	Description	Score NYHA	
Registre EPICARDE	Registre national, mis en place en 2008, pour décrire les principales caractéristiques cliniques et paracliniques des 402 patients insuffisants cardiaques hospitalisés.	Ambulatoire I : 16 % II : 59 % III : 19 % IV : 6 %	Hospitalisé I : 9 % II : 35 % III : 32 % IV : 24 %
Enquête prospective nationale française	Enquête nationale incluant des patients hospitalisés pour IC aigu entre 2014 et 2018. Les informations recherchées correspondent aux caractéristiques de l'épisode de IC, les différents soins du patient et les résultats cliniques.	I : 1,5 % II : 12 % III : 35 % IV : 51 %	
Registre ODIN	Registre comprenant 3 248 patients atteints d'insuffisance chronique constituée entre 2007 et 2010 pour évaluer le rôle de l'éducation thérapeutique des patients appliqué dans la pratique courante.	Score III et IV entre 13,5 % de patients et 36, 5 % de patients en fonction de la catégorie d'âge	
Registre EPICAL	Registre basé sur 499 patients IC, NYHA III ou IV, avec une FE <30%, en 1994 dans la région Lorraine.	Score III et IV non spécifié	
Registre ESC-HF-LT (European Society of Cardiology Heart Failure Long-term)	Registre incluant un total de 12 440 patients entre 2011 et 2013, avec un sous-groupe de l'Ouest de l'Europe composé de la France et de l'Autriche pour un total de 553 patients IC chronique.	Score III et IV égal à 85,2% et 25.2% pour les patients avec IC aiguë et IC chronique parmi l'ensemble des patients	
Étude rétrospective SNDS	Étude réalisée en 2013, sur la population française, avec 442 500 patients analysés pour IC.	Non-présenté	
Étude rétrospective PMSI	Étude réalisée entre 2000 et 2012, sur 161 131 patients hospitalisés pour IC en 2012.	Non-présenté	

La plupart de ces sources de données ne sont pas spécifiques à la population d'analyse évaluée et ne précisent pas les caractéristiques des patients avec un niveau de sévérité NYHA III et ayant été hospitalisés dans l'année précédente. Les populations des registres EPICAL et ESC-HF-LT se rapprochent davantage des critères spécifiques à la population d'analyse évaluée, bien que celle d'EPICAL soit ancienne (1994) pour permettre une comparaison pertinente.

Tableau 9. Comparaison des caractéristiques des patients issus de l'étude CHAMPION, registre ESC-HT-LT et du registre EPICAL (Source : rapport technique de l'industriel, avril 2020)

	Groupe CardioMEMS N=270	Registre ESC-HF-LT Western N=514	Registre EPICAL N=499
Année d'étude	2007-2009	1994	2011-2013
Age	61 (13)	62,04	64,6
Homme	194 (72%)	73,5%	Ratio 3,2 (~76%)
NYHA III	100%	85,2%	ND
Fraction d'éjection du ventricule gauche (≥40%)	62 (23%)	21,7%	112 (22,4%)*
Cardiomyopathie ischémique	158 (59%)	ND	99 (35%)
Dispositif de resynchronisation cardiaque (CRT)	91 (34%)	ND	98 (35%)
Défibrillateur implantable (DI)	88 (33%)	14,3%	844 (733)
Temps après l'implantation d'un DI ou CRT (jours)	868 (831)	ND	844 (733)
Comorbidité			
Hypertension	207 (77%)	44%	218 (79%)
Diabète sucré	130 (48%)	22,4%	1139 (50%)
Maladie coronarienne	182 (67%)	ND	202 (72%)
Fibrillation auriculaire et flutter auriculaire	120 (44%)	ND	135 (48%)
Maladie pulmonaire obstructive chronique	76 (28%)	ND	83 (30%)
Maladie rénale chronique	54 (20%)	ND	54 (19%)

À partir des sources de données non spécifiques au niveau de sévérité NYHA III, la population française semble plus âgée.

- 2 études en cours évaluant l'efficacité de CardioMEMS sur des patients français et européens :
 - l'étude CardioMEMS Monitoring Study for Heart Failure (MEMS-HF) sur des patients européens (avec une majorité de patients Allemand, Hollandais et Irlandais)
 - l'étude COAST dans 33 sites de recherche en Europe et en Australie, avec l'objectif d'inclure 105 patients au total en France (étude débutée en France le 23 mai 2018, 94 patients inclus, analyse sur les 50 premiers patients inclus).

Tableau 10. Comparaison des caractéristiques des patients à l'inclusion issus de l'étude CHAMPION, MEMS-HF et COAST (Source : rapport technique de l'industriel, avril 2020)

	Groupe CardioMEMS N=270	MEMS-HF N=234	COAST FR N=50
Année d'étude	2007-2009	2016-2018	2019
Démographie			
Age (écart type)	61 (13)	67,9 (10,7)	████████
Homme	194 (72%)	183 (78,2%)	████████
Caractéristique de l'IC			
NYHA III	100%	100%	████
Fraction d'éjection du ventricule gauche (≥40%)	62 (23%)	67 (28%)	████████
Cardiomyopathie ischémique	158 (59%)	125 (53,4%)	██████████
Faction d'éjection ventriculaire gauche (%)	33	-	█
Hémodynamique			
Pression artérielle pulmonaire	30	30	██

Les patients européens semblent plus âgés que les patients américains inclus dans l'essai CHAMPION, et avec une proportion supérieure d'hommes.

Analyse HAS

Compte tenu de la population d'analyse très spécifique, il est difficile de conclure sur la représentativité de la population simulée à partir des données disponibles. Les études françaises disponibles ne distinguent pas spécifiquement les patients souffrant d'IC chronique en classe NYHA III et ayant été hospitalisés dans l'année précédente. Elles permettent de comparer les caractéristiques des patients de l'essai CHAMPION à celles des patients français uniquement de façon approximative.

La source de données la plus proche de la population d'analyse évaluée est un registre européen (ESC-HF-LT) incluant des patients atteints d'IC entre 2011 et 2013 avec 85,2% en stade NYHA III. L'âge moyen et la proportion d'hommes sont proches entre ce registre européen et l'essai CHAMPION ; en revanche aucune information sur les comorbidités n'est disponible excepté sur l'hypertension et le diabète où les proportions de patients concernés en Europe serait nettement inférieures. Il n'est pas attendu que ces différences aient un impact sur les résultats d'efficacité du dispositif.

D'après les sources de données plus générales sur les patients atteints d'IC, il est attendu que les patients français en vie réelle soient plus âgés et concernent des proportions de femmes plus élevées que les patients inclus dans l'essai CHAMPION. Ce constat est également noté dans deux études américaines réalisées sur les données administratives Medicare et Medicaid évaluant l'efficacité de CardioMEMS en vie réelle (Desai et al 2017, Abraham et al 2019). L'industriel précise que l'âge n'est pas un facteur modificateur d'effet ; pour autant, l'effet sur les hospitalisations pour IC semble plus élevé chez les patients de plus de 65 ans, ce qui est en défaveur du dispositif évalué si la cohorte de patients réellement traitée est plus âgée. En revanche, le sexe pourrait être considéré

comme un facteur modificateur d'effet : un effet non significatif est observé chez les femmes, versus un effet significatif chez les hommes dans l'essai CHAMPION.

Des études en cours évaluant l'efficacité de CardioMEMS en Europe et en France montrent des caractéristiques des patients relativement proches de ceux inclus dans l'essai CHAMPION, en termes d'âge, de fraction d'éjection et de pression artérielle pulmonaire. Pour autant, cela ne garantit pas que les patients français traités en pratique courante auront les mêmes caractéristiques que les patients français inclus dans les essais.

La transposabilité des résultats aux patients qui seront réellement concernés par le dispositif CardioMEMS en France est incertaine. Cependant, il est à noter que l'industriel s'est appuyé sur un nombre important de sources de données et a fait un effort de justification conséquent.

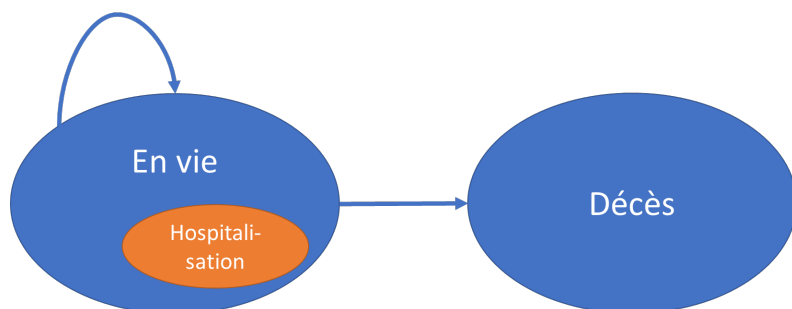
4.1.3.2. Structure du modèle

Type de modèle et états modélisés

Le modèle développé pour l'évaluation économique est un modèle de Markov à deux états de santé :

- en vie
- décédé (état absorbant).

Figure 1. Structure du modèle (Source : rapport technique de l'industriel, avril 2020)



Les patients entrent tous dans le modèle dans l'état « en vie ». À chaque cycle, les patients peuvent soit rester dans l'état « en vie », soit expérimenter « une hospitalisation pour IC », soit décéder (décès toutes causes).

Ce choix se justifie sur la base des modèles développés dans les évaluations économiques évaluant le dispositif CardioMEMS. Par ailleurs, le fait de considérer les hospitalisations pour IC comme un état de santé aurait apporté peu d'information supplémentaire mais aurait nécessité de poser des hypothèses.

Événements intercurrents du modèle

- Hospitalisations pour IC

Le risque de survenue d'une hospitalisation pour IC est appliqué à chaque cycle pour les patients vivants. Ce risque est constant au cours du temps.

La survenue d'une hospitalisation pour IC a un impact sur les coûts et sur la qualité de vie, par l'application d'une désutilité associée aux hospitalisations à partir de 12 mois. Avant 12 mois aucune désutilité n'est appliquée pour éviter un double comptage avec les scores d'utilités différents estimés entre les deux bras de traitement).

Analyse HAS

Type de modèle et états modélisés

La modélisation des états de santé vivant / décédé et de la survenue des hospitalisations pour IC permet de mesurer l'impact d'une modification de la prise en charge sur le recours aux hospitalisations pour IC, ce qui constitue le critère d'efficacité principal de l'essai CHAMPION. Cependant, l'application d'une utilité moyenne par bras de traitement, même variant au cours du temps sur 12 mois, est une estimation grossière de l'évolution de la pathologie et de son impact sur la qualité de vie des patients.

Une revue systématique de la littérature sur les modèles économiques dans l'insuffisance cardiaque (Di Tanna, G.L., Bychenkova, A., O'Neill, F. et al. Evaluating Cost-Effectiveness Models for Pharmacologic Interventions in Adults with Heart Failure: A Systematic Literature Review. *Pharmacoeconomics* 37, 359–389 (2019). <https://doi.org/10.1007/s40273-018-0755-x>) indique que la plupart des modèles développés sont des modèles de Markov reproduisant l'évolution des patients dans les classes NYHA, considérées comme un proxy de la sévérité et de l'évolution de la pathologie.

L'évolution des patients dans les classes NYHA est un élément évalué à chaque visite de suivi dans l'essai CHAMPION, ce qui aurait permis, à partir des données individuelles de l'essai CHAMPION, de modéliser la dégradation ou l'amélioration de l'état de santé des patients dans le temps. D'ailleurs, l'amélioration de l'état de santé a été observée dans l'étude MEMS-HF (Angermann et al. 2020) : une amélioration de la classe NYHA est observée pour 38% des patients sous CardioMEMS à 6 mois et pour 25,5% à 12 mois ; et pour 1,7% des patients, la classe s'est dégradée en NYHA IV.

L'industriel justifie son choix du fait de sa volonté de baser le modèle sur les données les plus robustes actuellement disponibles. Dans l'essai clinique CHAMPION, aucune analyse sur l'évolution de la classe NYHA n'était prévue au protocole, même si cette donnée était évaluée lors des visites de suivi.

Il précise que seule l'étude MEMS-HF présente l'évolution de la classe NYHA chez les patients bénéficiant de CardioMEMS™ et justifie sa non prise en compte en analyse de référence du fait de ses nombreuses limites (étude non contrôlée ni randomisée, avec un simple bras et une comparaison pré et post inclusion) et biais d'information.

Ce choix de modèle simple est en lien avec l'hypothèse d'un état de santé « en vie » homogène. En dehors de l'impact temporaire d'une hospitalisation sur la qualité de vie, aucune dégradation ou amélioration de l'état de santé n'est prise en compte. La prise en compte de l'évolution des patients au travers des classes NYHA aurait permis de modéliser plus finement la pathologie et son évolution.

Le choix de ne pas modéliser l'évolution naturelle de la pathologie constitue une limite quant aux conclusions que l'on pourra tirer de l'évaluation, même si ce choix est en défaveur du dispositif évalué (l'étude MEMS-HF a en effet montré que l'utilisation du dispositif CardioMEMS™ permettait d'obtenir une amélioration de la classe NYHA chez la grande majorité des patients).

Événements intercurrents

L'absence de prise en compte d'événements indésirables se justifie par le fait que très peu de complications en lien avec le dispositif ont été observés dans l'essai CHAMPION (0,02 événement par patient par an sur toute la durée de suivi). Les principaux événements sont liés à la procédure et ont

un impact sur les coûts du séjour d'implantation. Il est fait l'hypothèse que les impacts de ces événements liés à la procédure sont capturés dans le coût du séjour d'implantation et dans les utilités issues de l'essai CHAMPION.

4.1.3.3. Prise en compte de la dimension temporelle

Durée de simulation

La durée de simulation est fixée à 5 ans dans l'analyse de référence. Cette durée de simulation a été retenue au regard des données d'efficacité disponibles pour CardioMEMS (12 mois de suivi pour l'essai CHAMPION, avec un suivi jusqu'à 18 mois) et de l'incertitude associée aux hypothèses d'extrapolation.

À 5 ans, 41% des patients sont toujours en vie dans le bras prise en charge usuelle optimale.

Durée des cycles du modèle

La durée d'un cycle dans le modèle est de 1 mois, correspondant à la périodicité de survenue des hospitalisations et des événements indésirables.

Une correction de demi-cycle est appliquée.

Hypothèses d'extrapolation des données disponibles

- Absence d'effet de CardioMEMS sur la mortalité au-delà de 24 mois : hypothèse d'équivalence des courbes de survie à partir de 24 mois ;
- Les scores d'utilité et les coûts associés à l'état « en vie » sont constants sur tout l'horizon temporel, et sont indépendants du nombre d'hospitalisations successives précédentes.
- Le risque mensuel de survenue d'une hospitalisation pour IC est constant sur tout l'horizon temporel et la désutilité qui y est associée est constante également.
- L'effet relatif du dispositif sur le risque de survenue d'une hospitalisation pour IC est constant sur tout l'horizon temporel.

Analyse HAS

La durée de simulation

Acceptable.

La durée des cycles

Acceptable.

Les hypothèses d'extrapolation

La durée moyenne de suivi étant de 15 mois dans l'essai CHAMPION, avec un suivi de 35 mois maximum pour les premiers patients inclus, l'application d'une extrapolation est justifiée au-delà de la période de suivi de l'essai CHAMPION.

L'hypothèse d'équivalence des courbes de survie, au-delà de la période de suivi de CHAMPION, a été demandée en échange technique compte tenu de l'absence de différence significative entre les deux bras de traitement sur la mortalité dans l'essai CHAMPION (HR=0,8 [0,55 ; 1,15], p=0,23). Cette hypothèse conservatrice conduit à considérer une absence d'effet de CardioMEMS sur la mortalité au-delà de 24 mois.

L'hypothèse de maintien de l'effet relatif de CardioMEMS sur le risque d'hospitalisation est considérée comme en défaveur de CardioMEMS : l'état de santé des patients étant amené à se dégrader, ils sont de plus en plus à risque d'hospitalisations pour IC, ce qui est en faveur du bras le moins efficace (ici la prise en charge usuelle optimale).

4.1.3.4. Estimation des paramètres

Sources de données

Tableau 11. Méthodologie de l'étude CHAMPION

Référence	Étude CHAMPION (Abraham et al. 2011)
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT00531661
Objectif principal de l'étude	Le critère de jugement principal était le taux d'hospitalisations pour IC au cours des 6 mois après l'implantation du dispositif dans le groupe traité par rapport au groupe témoin.
Type de l'étude	<p>Essai randomisé, multicentrique, randomisé 1 :1, en simple aveugle incluant 550 patients américains dans 64 sites avec une IC de classe NYHA III pendant au moins trois mois (peu importe le statut de la fraction d'éjection) et une admission précédente à l'hôpital pour IC dans les 12 mois précédents.</p> <p>Afin de limiter les biais dans des essais cliniques avec chirurgie, de nombreux leviers ont été mis en place pour conserver une haute qualité méthodologique :</p> <ul style="list-style-type: none"> – tous les patients ont été implantés avec le capteur de PAP ; – une randomisation par centre (1:1) en bloc de quatre par un système de randomisation validé et sécurisé sur ordinateur assignait les patients soit <ul style="list-style-type: none"> ➔ dans le groupe de traitement dont les professionnels de santé recevaient les informations journalières de pression artérielle pulmonaire pour guider le traitement médical ; ➔ dans le groupe contrôle où les informations n'ont pas été mises à disposition des investigateurs et les décisions d'adaptation de traitement étaient alors prises en fonction des signes cliniques et des symptômes (mesures de poids incluses dans les centres pratiquant ce suivi) ; – toutes les analyses statistiques ont été pré-spécifiées et un total de 550 ont été analysés en intention-to-treat (ITT) ; – deux comités indépendants ont été mandatés : <ul style="list-style-type: none"> ➔ un comité indépendant pour surveiller les données de sécurité. Celui-ci a revu toutes les données de sécurité disponibles pendant des analyses intermédiaires cachées de 25 à 75% ; ➔ un comité indépendant était en charge de classifier les événements cliniques liés à l'efficacité et à la sécurité ainsi que la survenue des hospitalisations pour IC. Celui-ci a analysé tous les événements indésirables, les admissions à l'hôpital et les décès utilisés dans l'analyse finale. <p>Tous les patients ont eu des consultations avec leur clinicien à 1 mois, 3 mois et 6 mois, puis tous les 6 mois par la suite.</p>
Date et durée de l'étude	<p>Début de l'étude : Septembre 2007</p> <p>L'inclusion s'est terminée en octobre 2009 et le suivi s'est terminé en mars 2010.</p> <p>Étude conduite dans 64 centres Américain</p>
Critères de jugement	<p>Critère de jugement principal : taux d'hospitalisation pour IC au cours des 6 mois après l'implantation du dispositif dans le groupe traité par rapport au groupe témoin.</p> <p>Critères de jugements secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Le changement de la pression artérielle pulmonaire à 6 mois ;

- La proportion de patients admis à l'hôpital pour insuffisance cardiaque au cours des 6 premiers mois ;
- Le nombre de jours en vie à l'extérieur de l'hôpital pour IC ajusté par la variable du nombre de jour dans l'essai pendant les 6 premiers mois ;
- La qualité de vie avec le questionnaire spécifique 21-question Minnesota Living with Heart Failure (MLHFQ) à 6 mois.

Finalement, 550 patients américains ont été inclus dans l'étude : 270 patients dans le groupe traité et 280 patients dans le groupe témoin.

Tableau 12. Résultats d'efficacité de CardioMEMS, essai CHAMPION

Résultats d'efficacité de CardioMEMS	
Critère principal	<p>Diminution statistiquement significative du taux d'hospitalisation pour IC à 6 mois dans le groupe CardioMEMS en comparaison au groupe témoin.</p> <p>Nombre d'hospitalisation pour IC durant les 6 mois de suivi :</p> <ul style="list-style-type: none"> – 84 dans le groupe CardioMEMS – 120 dans le groupe témoin <p>Réduction de 26% à 6 mois (taux 0,32 versus 0,44) HR = 0,72, IC 95% [0,60 ; 0,85], p=0,0002.</p> <p>Réduction de 37% à 15 mois (HR = 0,63, p<0,0001).</p>
Critères secondaires	<ul style="list-style-type: none"> – Changements de la pression artérielle pulmonaire à 6 mois : -156mmHg×jours avec CardioMEMS et 33 mm Hg×jours avec le traitement usuel (p<0,008) ; – La proportion de patients admis à l'hôpital pour insuffisance cardiaque au cours des 6 premiers mois : 20% avec CardioMEMS et 29% avec le traitement usuel (p<0,03) ; – Nombre de jours en vie à l'extérieur au cours des 6 premiers mois : 174,4 (31,1) jours avec CardioMEMS et 172,1(37,8) jours avec le traitement usuel (p<0,02) ; – Qualité de vie en utilisant le score MLHFQ à 6 mois : 45 avec CardioMEMSTM et 51 avec le traitement usuel (p<0,02).
Analyse sur le sous-groupe pré-spécifié selon la FEVG	<ul style="list-style-type: none"> – FEVG <40% : HR = 0,54 (p>0,0001) – FEVG ≥40% : HR = 0,50 (p=0,0129) – FEVG ≥ 50% : HR = 0,76 (p = 0,085)

Les données d'efficacité utilisées en analyse principale sont issues de l'essai clinique CHAMPION. Le taux d'hospitalisation pour IC a été modélisé sur la base du critère d'évaluation principal, tandis que la survie était un critère secondaire et représentait le temps entre la randomisation et le décès, quelle que soit la cause.

La durée de suivi minimale est de 6 mois et la durée moyenne de suivi de 15 mois. Au vu de la période d'inclusion qui a duré plus de 2 ans, les premiers patients inclus ont été suivi jusqu'à 35 mois.

En effet, au-delà de la durée de suivi de 6 mois, un suivi des patients a été opéré en maintenant la randomisation sur une durée de 18 mois (347 patients), complété par une phase en ouvert de 13 mois additionnels (247 patients). Dans cette phase en ouvert, l'évolution des critères d'efficacité entre le groupe contrôle lors de la randomisation et le groupe contrôle en phase ouverte (ayant accès aux informations du capteur pour guider l'adaptation thérapeutique) a été explorée.

Évaluation du mode d'action du dispositif dans l'essai CHAMPION

Les données de l'essai CHAMPION permettent d'évaluer l'efficacité d'une adaptation du traitement médical des patients par la mesure et la transmission aux professionnels de santé des données de PAP et son impact sur la réduction des hospitalisations pour IC.

Une des attentes vis-à-vis de ce dispositif réside dans ce qu'il apporte comme complément d'information pour adapter le traitement entre les consultations de suivi, qui dépend de l'attitude des professionnels de santé et aussi du rôle du patient.

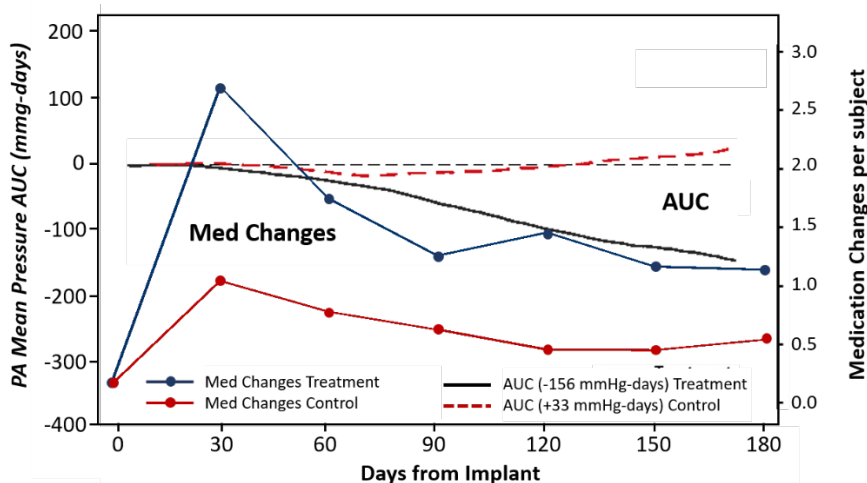
À la suite de l'échange technique l'industriel a fourni des informations sur la compliance des professionnels dans la revue hebdomadaire des données transmises par les patients : 96,8% des professionnels de santé font une revue hebdomadaire des données transmises via CardioMEMS (IC= [95,6% ; 98,1%]). Il présente également des données sur la compliance des patients dans la prise des mesures de la PAP sur 12 mois (mesures journalières, tous les 3 jours et hebdomadaires qui attestent d'une bonne compliance des patients et de l'absence de différence entre les 2 groupes).

Il est précisé que les informations relatives aux délais entre la réception des données transmises, leur analyse, les alertes concernant les changements de PAP et la modification de la prise en charge thérapeutique, peuvent être difficilement fournies dans la mesure où elles sont patients-praticiens dépendants. Toutefois, il est possible d'interpréter la prise en charge des patients présentant un changement de PAP en évaluant le changement des médicaments au fil du temps et les changements PAP au cours de la même période.

Les modifications médicamenteuses et la PAP moyenne survenues au cours des 6 premiers mois de suivi dans l'essai CHAMPION pour les groupes de traitement et contrôle sont présentées : le groupe de traitement et le groupe témoin ont subi de nombreux changements de médicaments au cours du premier mois de suivi, mais le nombre de changements de médicaments dans le groupe de traitement était plus de 4 fois plus élevé (2,6 changements de médicament vs. 0,6 changement de médicament par patient). Le nombre de changements de médicaments dans les deux groupes a diminué au cours de la période de suivi de 6 mois avec un deuxième pic plus petit des changements de médicaments à 120 jours dans le groupe de traitement. La PAP moyenne telle que mesurée à l'aide de la méthode de l'aire sous la courbe montre que :

- le groupe témoin n'a pas eu de réduction significative de la PAP sur 6 mois de suivi,
- le groupe CardioMEMS™ a eu une réduction significative de PAP moyenne sur 6 mois de suivi.

Figure 2. Changement des PAP moyenne de l'inclusion à 6 mois et nombre de changements de médicaments pour l'IC sur 6 mois dans l'essai CHAMPION



Les données du groupe CardioMEMS™ de CHAMPION sont comparées aux 50 premiers patients du bras intervention de l'étude COAST en France.

On observe un grand nombre de changements de médication dans les 30 premiers jours de suivi chez les 50 premiers patients français (1,8 changement de médication par patient), ce qui est 3 fois plus élevé que ce qui a été observé dans le groupe contrôle CHAMPION. Semblable au groupe de traitement CHAMPION, le nombre de changements de médicaments chez les patients français diminue avec le temps et présente un pic secondaire (à 150 jours, ce qui est relativement plus grand que le deuxième pic dans le groupe de traitement CHAMPION et un mois plus tard).

Une autre similitude avec le bras CardioMEMS™ de CHAMPION réside dans la réduction significative de la pression moyenne sur les 6 premiers mois de suivi chez les 50 premiers patients français (-340,0 mmHg jours, $p < 0,0001$) et cette réduction de la pression est plus de 2 fois supérieure à celle du groupe de traitement CHAMPION (-156 mmHg jours, $p = 0,007$). Cette réduction de pression plus importante pourrait être cependant en partie due au plus grand nombre de changements de médicaments effectués plus tard dans les 6 premiers mois de suivi.

Selon l'industriel, il semble raisonnable de penser que les données transmises via le capteur de PAP CardioMEMS™ a permis au praticien une plus grande pertinence dans l'adaptation des traitements, menant à une réduction des constantes de PAP et indirectement une réduction des hospitalisations pour IC. Ce constat peut être extrapolé aux patients français aux vues des similitudes des courbes de PAP entre le bras traitement de CHAMPION et les patients français de COAST (comparaison effectuée sur une analyse intermédiaire).

Enfin, il est précisé que les recommandations pour les modifications de traitements ont été basées sur la classification des pressions pulmonaire : optimales, élevées ou faibles. Les investigateurs de l'essai CHAMPION ont géré les informations sur la pression pulmonaire en se basant sur des directives standardisées qui définissent le statut comme optimal, hypervole ou hypovolémique (détails et explications fournis).

Résultats

Concernant les résultats, l'effet de CardioMEMS est significativement durable tout au long des 18 mois de la période de randomisation :

- une diminution des hospitalisations pour IC (HR=0,67 ; $p < 0,0001$) ;
- une diminution du critère composite lié au décès et les hospitalisations pour IC (HR=0,69 ; $p < 0,0001$) ;
- une diminution de la mortalité, bien que non significative (HR=0,80 ; $p = 0,23$) ;
- une diminution de la mortalité ou une première admission à l'hôpital pour IC (HR=0,77 ; $p = 0,033$) ;
- une diminution des hospitalisations toute cause (HR=0,84 ; $p = 0,0032$) ;
- une diminution du critère composite décès et hospitalisation toute cause (HR=0,84 ; $p = 0,0017$).

En phase ouverte, des améliorations cliniques significatives sont observées entre les groupes contrôles :

- une diminution des hospitalisations pour IC (HR=0,52 ; $p < 0,0001$) ;
- une diminution du critère composite lié au décès et les hospitalisations pour IC (HR=0,61 ; $p < 0,0001$) ;
- une diminution de la mortalité, bien que non significative (HR=0,71 ; $p = 0,17$) ;
- une diminution de la mortalité ou une première admission à l'hôpital pour IC (HR=0,53 ; $p < 0,0001$) ;
- une diminution des hospitalisations toute cause (HR=0,79 ; $p = 0,0034$) ;
- une diminution du critère composite décès et hospitalisation toute cause (HR=0,85 ; $p = 0,0351$).

Méthode d'estimation de la survie globale

Tableau 13. Méthode d'estimation de la survie globale pour l'analyse principale

	Méthode d'estimation	Justification
Avant 24 mois	Courbes de KM provenant de l'essai CHAMPION pour les deux bras de traitement	Les données cliniques de CHAMPION sont privilégiées, compte tenu d'une absence de différence significative sur la mortalité globale entre les deux bras.

		Point d'arrêt à 24 mois : 27% des patients de bras CardioMEMS sont toujours en suivi (72 patients) et 21% dans le bras contrôle (60 patients), avec un plateau atteint sur le nombre de survenue d'événement.
Après 24 mois	Extrapolation du bras contrôle (prise en charge usuelle) par une fonction paramétrique exponentielle, appliquée également au bras CardioMEMS (absence d'effet relatif).	Choix de la fonction paramétrique : qualité de l'ajustement par rapport à la courbe de KM du bras contrôle de l'essai CHAMPION (critères AIC, BIC). Hypothèse conservatrice d'absence d'effet relatif.

Figure 3. Courbes de Kaplan Meier, essai CHAMPION

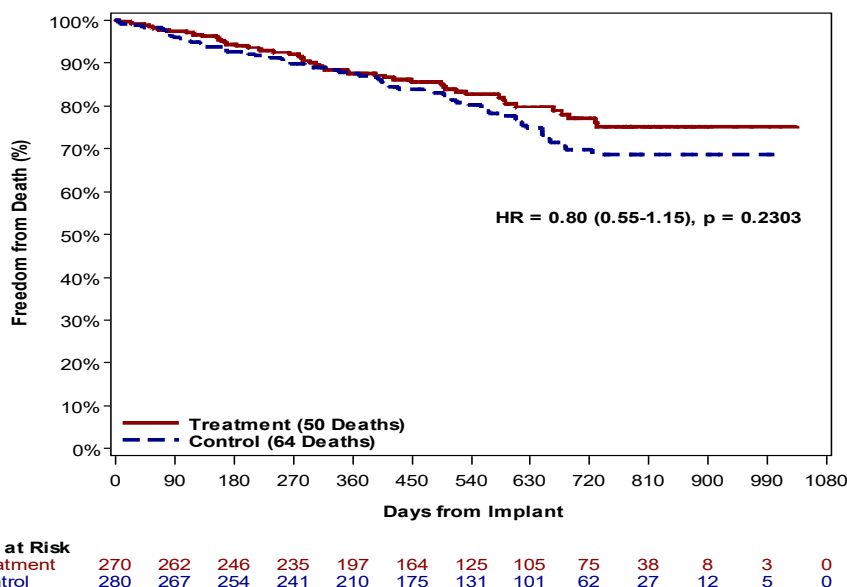


Tableau 14. Estimation de la survie globale dans le bras prise en charge usuelle selon les fonctions statistiques d'extrapolation (Source : rapport technique industriel, avril 2020)

Fonction	Prédiction de de survie à 2 ans (%)	Extrapolation de survie à 5 ans (%)	Extrapolation de survie à 10 ans (%)	Médiane de la survie (mois)
Exponential	73,7	45,7	20,6	53
Weibull	73,4	42,5	16,1	49
Gompertz	73,4	37,3	5,3	46
Log-logistic	73,7	48,6	29,6	57
Log-normal	74,6	55,6	40,4	77
Gengamma	73,3	39,2	10,2	47

Les modèles paramétriques permettant les extrapolations les plus plausibles à long terme pour le bras prise en charge usuelle sont la distribution exponentielle et weibull, avec des taux de survie à 5 ans de 45,7% et 42,5% respectivement.

Le taux de mortalité dans l'essai CHAMPION est de 23 % à 18 mois pour la prise en charge usuelle, ce qui semble cohérent avec le taux prédit à 2 ans.

En analyse de sensibilité, d'autres hypothèses d'effet traitement relatif au-delà de 24 mois ont été testées, ainsi que d'autres méthodes d'ajustement et d'extrapolation par des modèles dépendants standards.

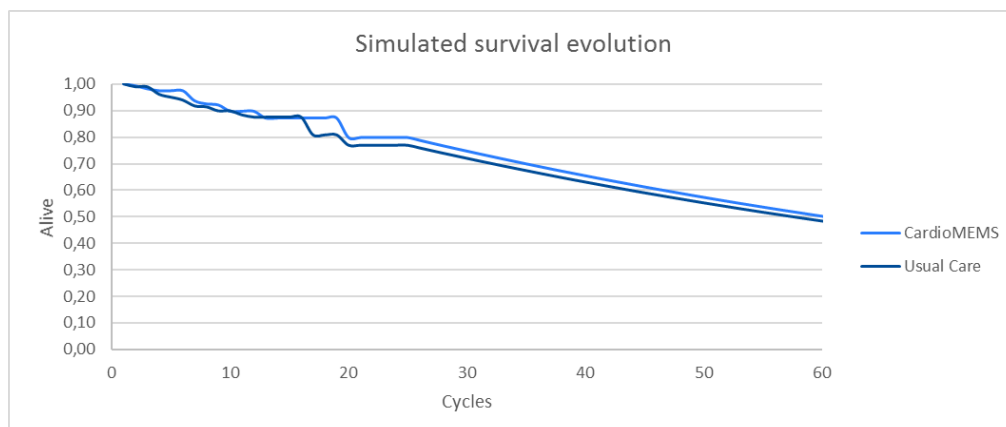
L'hypothèse de proportionnalité des risques a été vérifiée (test sur les résidus de Schoenfeld, courbes de risques log-cumulées) afin de s'assurer qu'un modèle d'extrapolation dépendant pour les deux bras de traitement peut être utilisé.

Tableau 15. Données d'efficacité de CardioMEMS sur la survie globale testées (Source : rapport technique industriel, novembre 2020)

Analyse	Avant 24 mois	Après 24 mois	Commentaires
Analyse principale	KM de l'essai CHAMPION pour les deux bras.	Extrapolation par une fonction exponentielle. Absence d'effet relatif.	Hypothèse conservatrice
Analyse de sensibilité sur la fonction d'extrapolation	KM de l'essai CHAMPION pour les deux bras.	Extrapolation par une fonction Weibull. Absence d'effet relatif.	
Analyse de sensibilité sur l'effet relatif	KM de l'essai CHAMPION pour les deux bras.	Extrapolation par une fonction exponentielle. Effet relatif décroissant dans le temps	Modèle dépendant standard avec l'effet traitement intégré comme une co-variable dans la fonction d'extrapolation. Diminution de l'efficacité constante jusqu'à atteindre une efficacité nulle à 5 ans.
	KM de l'essai CHAMPION pour les deux bras.	Extrapolation par une fonction exponentielle. Effet relatif se maintenant dans le temps (HR = 0,80, CHAMPION)	Modèle dépendant standard avec l'effet traitement intégré comme une co-variable dans la fonction d'extrapolation.
Analyse de sensibilité sur la source de données pour la mortalité dans le bras prise en charge usuelle	Survie globale pour la prise en charge usuelle : Griffiths et al. Taux de mortalité par mois et par groupe d'âge. Application d'un HR=0,8 (CHAMPION)	Taux de mortalité constants. Absence d'effet relatif.	Griffiths et al estime des risques de mortalité par mois en fonction de l'âge
Analyse de sensibilité sur les sources de données pour la mortalité dans le bras prise en charge usuelle et l'effet relatif	Survie globale pour la prise en charge usuelle : Abraham 2019, taux de mortalité annuel de 0,3 pour le bras prise en charge usuelle. Application d'un HR=0,7 (Abraham 2019)	Taux de mortalité annuel constant. Maintien de l'effet relatif dans le temps	Abraham 2019 : étude à partir des données de Medicare et Medicaid patients d'âge moyen de 73 ans dans le groupe contrôle. Données d'Abraham 2019 également appliqués aux risques d'hospitalisation pour IC.
Analyse de sensibilité sur la méthode d'ajustement et d'extrapolation	Ajustement et extrapolation par un modèle exponentiel, prenant en compte l'effet traitement (HR=0,8 CHAMPION) comme co-variable.		Analyse principale dans le premier dépôt.

Données introduites dans le modèle

Figure 4. Courbes de survie globale estimées pour l'analyse principale, sur 5 ans (Source : modèle Excel industriel, novembre 2020)



Analyse HAS

Source de données

Toutes les sources de données disponibles sont clairement présentées.

L'essai CHAMPION permet de mesurer de façon indirecte l'efficacité du dispositif en termes de réduction des hospitalisations pour IC et de survie globale des patients souffrant d'une IC relevant de la classe NYHA III et ayant été hospitalisés pour IC l'année précédente.

En effet, les données transmises via le capteur de PAP CardioMEMS™ permettent au praticien de disposer de mesures hémodynamiques pour adapter si besoin les traitements du patient, afin de conduire à une réduction des constantes de PAP et indirectement à une réduction des hospitalisations pour IC. Ceci se traduit dans les faits par un grand nombre de changements de médication.

Bien que l'essai soit conduit sur une population américaine, les résultats peuvent être extrapolés aux patients français au vu des résultats intermédiaires de l'étude COAST.

L'essai CHAMPION ne montre pas de différence statistiquement significative sur la survie globale et les données ne sont pas matures. La durée médiane de survie n'est pas atteinte.

Estimation de la survie globale

La méthode d'estimation proposée par l'industriel dans le 1er dépôt introduisait deux sources d'incertitude, avec un fort impact sur les résultats :

- La façon de modéliser les données observées dans l'essai CHAMPION. En considérant les données de KM de l'essai CHAMPION, sans ajustement et sans application d'un effet relatif, le RDCR augmente de l'ordre de 20%. L'industriel a discuté la qualité de l'ajustement. Cependant, le choix de considérer un effet relatif constant, sur toute la durée de l'essai alors qu'il n'est pas significatif, amène à prendre en compte un effet non justifié. L'impact sur le résultat final n'est pas négligeable.
- L'hypothèse d'un maintien de l'effet relatif dans le temps au-delà de la durée de suivi de l'essai CHAMPION. En considérant une hypothèse conservatrice d'absence d'effet relatif au-delà de 24 mois, le RDCR augmente de 37% par rapport à une hypothèse de maintien de l'effet traitement dans le temps. L'hypothèse d'extrapolation d'un effet traitement dans le temps a un impact important sur le résultat d'efficacité.

Afin de limiter l'incertitude en analyse principale et de s'appuyer sur des choix les plus conservateurs possibles, la méthode d'estimation de la survie globale a été modifiée à la suite de l'échange technique, l'industriel ayant convenu que les données de l'essai utilisées pour modéliser la mortalité ne permettaient pas de valider de façon robuste l'efficacité sur la survie. Le point d'arrêt de prise en compte des données observées à 24 mois est justifié et des analyses de sensibilité sont réalisées pour en mesurer l'impact sur le résultat d'efficacité.

L'hypothèse d'absence d'effet relatif au-delà de 24 mois est testée, conduisant à des diminutions du RDCR de 20% et 27% en fonction des hypothèses retenues. L'industriel justifie la prise en compte d'un effet relatif pour CardioMEMS par le fait que les tendances observées, même si elles ne sont pas significatives, sont confirmées dans l'étude en vie réelle d'Abraham 2019 : étude de cohortes appariées de 1087 patients aux US avec une réduction de 30% de la mortalité à 12 mois avec CardioMEMS (HR=0,70 [0,59 ; 0,83], p<0,001).

4.1.3.5. Estimation d'occurrence des événements intercurrents

Hospitalisation pour insuffisance cardiaque

Le risque d'hospitalisation, associé à la prise en charge usuelle, est estimé à partir des données de l'essai CHAMPION qui estiment un nombre moyen d'hospitalisation pour IC par personne-année de 0,68. Le risque mensuel d'hospitalisation pour le bras prise en charge usuelle est alors estimé par une distribution de Poisson à 5,67% (IC= [2,88% ; 8,45%]) ; ce risque mensuel est appliqué sur tout l'horizon temporel et est considéré comme constant.

Le nombre d'hospitalisation à 1 an observé dans l'essai CHAMPION est pris en compte, plutôt que le nombre à 6 mois (critère principal d'efficacité de l'essai CHAMPION) afin de reproduire correctement les données de l'essai CHAMPION sur le plus long terme à 1 an.

En analyse de sensibilité, d'autres sources de données sont testées pour estimer le risque d'hospitalisation pour IC de base :

- Le nombre moyen d'hospitalisation pour IC estimé dans l'étude de Klersy et al (méta-analyse de 17 études de télésurveillance de l'IC) de 0,42 par personne année, soit un risque mensuel d'hospitalisation pour IC égal à 3,5% par mois [IC à 95% : 1,31% - 5,67%].
- Le nombre moyen d'hospitalisation pour IC estimé dans l'étude MEMS-HF de 1,5 par personne année soit un risque mensuel d'hospitalisation pour IC égal à 12,5% par mois.
- Le nombre moyen d'hospitalisation pour IC estimé dans l'étude COAST France de [] par personne année soit un risque mensuel d'hospitalisation pour IC égal à [] par mois.
- Le nombre moyen d'hospitalisation pour IC estimé dans l'étude d'Abraham 2019 (étude en vie réelle sur Medicare et Medicaid) de 0,88 par personne année soit un risque mensuel d'hospitalisation pour IC égal à 7,33% par mois.

Pour prendre en compte l'impact de CardioMEMS sur le risque d'hospitalisation, l'effet relatif estimé dans l'essai CHAMPION est pris en compte (HR = 0,67 [0,55 ; 0,80], p<0,0001) et appliqué au risque mensuel d'hospitalisation pour IC obtenu dans le bras prise en charge usuelle. Il est considéré comme constant sur tout l'horizon temporel.

Tableau 16. Données d'efficacité sur les hospitalisations testées (Source : rapport technique industriel, avril 2020)

Analyse	Source	Valeurs
Analyse de référence	Risque mensuel dans la prise en charge usuelle : CHAMPION	5,67%

	Effet relatif CardioMEMS : CHAMPION	HR = 0,67
Analyses en scénario	Risque mensuel dans la prise en charge usuelle : Klersy et al	3,5 %
	Effet relatif CardioMEMS : CHAMPION	HR = 0,67
	Risque mensuel dans la prise en charge usuelle : CHAMPION	5,67 %
	Effet relatif CardioMEMS : MEMS-HF	HR = 0,38
	Risque mensuel dans la prise en charge usuelle : MEMS-HF	12,5 %
	Effet relatif CardioMEMS : MEMS-HF	HR = 0,38
	Risque mensuel dans la prise en charge usuelle : CHAMPION	5,67 %
	Effet relatif CardioMEMS : COAST France	████████
Risque mensuel dans la prise en charge usuelle : COAST France	████████	
Effet relatif CardioMEMS : COAST France	████████	
Risque mensuel dans la prise en charge usuelle : Abraham et al 2019	7,33%	
Effet relatif CardioMEMS : Abraham et al 2019	HR = 0,76	

Analyse HAS

La méthode d'estimation du risque d'hospitalisation pour IC est acceptable. Il est estimé à partir des données observées dans l'essai CHAMPION et cherche à reproduire le nombre moyen d'hospitalisation pour IC par personne à 12 mois, soit 0,68 par personne-année. Le nombre moyen d'hospitalisation pour IC par personne à 6 mois, correspondant au critère de jugement principal de l'essai CHAMPION, n'est pas pris en compte car reviendrait à sous-estimer le risque d'hospitalisation à plus long terme.

Le risque d'hospitalisation pour IC de base est considéré comme constant sur tout l'horizon temporel alors qu'on s'attend à ce que l'état du patient se dégrade petit à petit et que le risque d'hospitalisation augmente. Les auteurs considèrent que ce choix est conservateur, car favorise le bras prise en charge usuelle, et qu'il prend en compte de façon indirecte l'arrivée de nouveaux traitements.

Au final, le paramètre le plus incertain est le risque relatif estimé pour CardioMEMS de 0,67 et considéré comme constant sur tout l'horizon temporel. Des hypothèses moins favorables sur le maintien de l'effet relatif dans le temps conduisent à augmenter le RDCR de +14% (absence d'effet au-delà de 24 mois).

4.1.4. Mesure et valorisation des états de santé en utilité

4.1.4.1. Sources de données

Les scores d'utilité ont été estimés à partir des données recueillies dans l'essai CHAMPION via le questionnaire EQ-5D-3L. Le patient devait remplir le questionnaire à la visite d'inclusion, ainsi qu'à chaque visite après l'implantation du dispositif à 1 mois, 3 mois, 6 mois et 12 mois.

Tableau 17. Nombre de patients ayant rempli le questionnaire à chaque visite et score d'utilité associé (Source : rapport technique de l'industriel, avril 2020)

Bras	Visite	Effectif des patients ayant répondu au questionnaire	Pourcentage de patients	Moyenne	Écart-type	Q1 – Q3
Prise en charge usuelle	Sélection	156	56%	0,567	0,276	0,3975 - 0,7425
	À 1 mois	145	52%	0,588	0,276	0,41 - 0,84
	À 3 mois	140	50%	0,505	0,304	0,28 - 0,69
	À 6 mois	152	54%	0,502	0,307	0,28 - 0,73
	À 12 mois	128	46%	0,467	0,309	0,28 - 0,6525
CardioMEMS	Sélection	136	50%	0,530	0,296	0,3575 - 0,7425
	À 1 mois	131	49%	0,611	0,261	0,46 - 0,84
	À 3 mois	138	51%	0,599	0,287	0,49 - 0,84
	À 6 mois	140	52%	0,578	0,305	0,385 - 0,84
	À 12 mois	98	36%	0,601	0,273	0,49 - 0,84

4.1.4.2. Méthode d'estimation

Les réponses au questionnaire EQ-5D-3L sont convertis en score d'utilité à partir de la matrice de pondération fondée sur les préférences françaises.

L'utilité a été mesurée de façon répétée au cours du temps. Un modèle linéaire à effets mixtes (LMM) pour mesures répétées a été utilisé pour prendre en compte l'absence d'indépendance des mesures chez un même individu (remplissage de plusieurs questionnaires successifs par un même patient) et explorer l'influence du temps sur les scores de qualité de vie.

Deux modèles différents sont testés :

- l'un prenant en compte comme co-variable le bras de randomisation et le temps, permettant d'estimer des scores d'utilité à des temps différents par bras de traitement ;
- l'autre prenant en compte comme co-variable uniquement le temps, permettant d'estimer des scores d'utilité à des temps différents similaires pour les deux bras de traitement.

Le temps n'est pas considéré comme une variable continue du fait d'une non-linéarité des scores d'utilité dans le temps.

En analyse principale, les scores d'utilité sont estimés en prenant en compte le temps et le bras de traitement jusqu' à 12 mois. Au-delà de 12 mois, une utilité égale entre les deux bras de traitement et constante sur le reste de l'horizon temporel est appliquée (0,510).

Tableau 18. Estimations des scores d'utilité par bras de traitement (Source : rapport technique de l'industriel, avril 2020)

Bras	Visite	Moyenne	Erreur-type	Intervalle de confiance	
Prise en charge usuelle	Visite 1 (Screening)	0.577	0.022	376	0.533
	Visite 3 (Mois 1)	0,595	0,023	0,550	0,640
	Visite 4 (Mois 3)	0,506	0,023	0,461	0,552

	Visite 5 (Mois 6)	0,506	0,023	0,461	0,550
	Visite 6 (Mois 12)	0,471	0,024	0,425	0,518
CardioMEMSTM	Visite 1 (Screening)	0,535	0,024	375	0,488
	Visite 3 (Mois 1)	0,604	0,024	0,556	0,651
	Visite 4 (Mois 3)	0,587	0,024	0,540	0,633
	Visite 5 (Mois 6)	0,568	0,023	0,522	0,614
	Visite 6 (Mois 12)	0,558	0,026	0,507	0,610

Tableau 19. Estimations des scores d'utilité sans distinction du bras de traitement (Source : rapport technique de l'industriel, avril 2020)

Bras traitement	Visite	Moyenne	Erreur-type	Intervalle de confiance	
Sans distinction	Inclusion	0.558	0.016	376	0.526
	Visite 3 (Mois 1)	0.600	0.017	376	0.567
	Visite 4 (Mois 3)	0.546	0.017	376	0.514
	Visite 5 (Mois 6)	0.536	0.016	376	0.504
	Visite 6 (Mois 12)	0.510	0.018	376	0.476

Désutilité associée à la survenue d'une hospitalisation pour IC

À partir d'une recherche de la littérature, une désutilité de 0,1 par hospitalisation pour IC a été retrouvée dans l'étude de Yao et al 2008. Cette étude a été considérée en analyse principale car la proportion de patients en classe NYHA III est la plus importante dans cette étude (39%). Cette valeur est proche de celle retrouvée dans plusieurs publications : essai clinique SHIFT et évaluation d'ENTRESTO (décrément de 0,121).

La désutilité associée à la survenue d'une hospitalisation est appliquée au-delà de 12 mois et est considérée comme constante dans le temps pour toutes les hospitalisations.

Désutilité liée à l'âge

En analyse de sensibilité, une diminution de 0,008 des scores d'utilité est appliquée chaque année, après 12 mois, afin de tester l'impact de l'âge sur la qualité de vie.

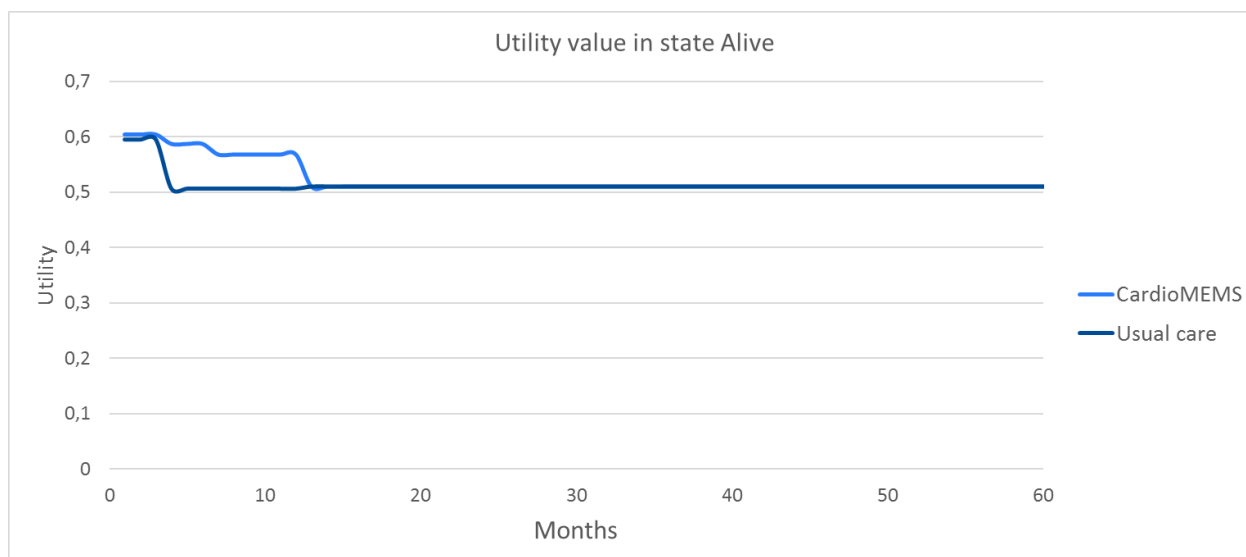
Données introduites dans le modèle

Tableau 20. Scores d'utilité intégrés en analyse de référence (Source : rapport technique de l'industriel, avril 2020)

Cycles	Bras	Moyenne	Erreur-type	Intervalle de confiance 95%		Source
1 à 3	Prise en charge usuelle	0,595	0,023	0,550	0,640	LS Means du modèle mixte avec effet traitement aux visites à 1, 3 et 6 mois
	CardioMEMS	0,604	0,024	0,556	0,651	
4 à 6	Prise en charge usuelle	0,506	0,023	0,461	0,552	
	CardioMEMS	0,587	0,024	0,540	0,633	
7 à 12	Prise en charge usuelle	0,506	0,023	0,461	0,550	

	CardioMEMS	0,568	0,023	0,522	0,614	
À partir du 13ème cycle	Tous	0,510	0,018	0,476	0,545	LS Means du modèle
	Tous : Désutilités liées aux hospitalisations	0,0967				Yao et al. (95)

Figure 5. Score d'utilité intégrés en analyse de référence (Source modèle Excel de l'industriel, novembre 2020)



Analyse HAS

Sources de données

Dans l'essai CHAMPION, 270 patients ont été inclus dans le bras CardioMEMS, 280 dans le bras prise en charge usuelle. Le pourcentage de patients ayant rempli un questionnaire à chaque temps d'observation est relativement faible, y compris à l'inclusion avec 56% des patients ayant rempli le questionnaire EQ-5D dans le bras prise en charge usuelle et 50% dans le bras CardioMEMS. Les taux de remplissage diminuent à chaque visite pour atteindre 46% de patients ayant rempli un questionnaire dans le bras prise en charge usuelle à 12 mois et 36% dans le bras CardioMEMS.

L'industriel indique que le questionnaire EQ-5D a été ajouté au protocole de l'essai dans un amendement, alors que l'essai avait déjà démarré. Cet élément permet d'expliquer le faible taux de remplissage à l'inclusion, mais pas ceux des visites suivantes.

L'essai CHAMPION recueille les questionnaire EQ-5D lors de chaque visite. Les scores d'utilité ne peuvent pas être estimés avec robustesse chez des patients ayant eu une hospitalisation et pour ceux n'en ayant pas eu car les visites ne coïncident pas toujours avec la survenue d'une hospitalisation et que le nombre d'hospitalisation est faible.

Méthode d'estimation

Une évolution des scores d'utilité dans le temps est notée, ce qui justifie l'estimation de score d'utilité dépendant du temps.

La méthode utilisée pour prendre en compte la nature des données, à savoir des mesures répétées au cours du temps nécessitant de les considérer comme corrélées pour un même patient, est conforme.

Le choix de considérer des scores d'utilité différents entre les deux bras de traitement permet de prendre en compte les observations mesurées dans l'essai CHAMPION pour chaque bras de traitement et intègre à priori les désutilités associées aux hospitalisations. La méthode consistant à appliquer des scores d'utilités communs aux deux bras de traitement, en appliquant une désutilité associée aux hospitalisations dès le 1er cycle, a un impact très important sur le résultat d'efficacité (RDCR +84%). Cette différence importante entre les deux analyses indique que les scores d'utilité estimés par bras de traitement dans CHAMPION ne captent pas uniquement l'impact de CardioMEMS sur la qualité de vie des patients en raison d'une diminution des hospitalisations pour IC, mais captent de façon plus globale l'impact de la multiplication des hospitalisations, de l'anxiété générée et de l'évolution de la sévérité de la maladie sur la qualité de vie des patients.

Le choix de considérer un score d'utilité commun pour les deux bras de traitements au-delà de 12 mois (0,510) et non les scores d'utilité estimés à 12 mois dans chaque bras de traitement (0,471 pour la prise en charge usuelle et 0,558 pour CardioMEMS) est un choix conservateur : un score d'utilité plus élevé est appliqué à la prise en charge usuelle que ce qui est estimé à 6 mois et à 12 mois dans ce bras, contrairement à CardioMEMS. L'application des scores d'utilité observées à 12 mois dans chaque bras après 12 mois sur l'horizon temporel, sans désutilité associée aux hospitalisations, a un impact important sur les résultats (diminution du RDCR de 55%, 43 066 €/QALY)

Désutilité associée à la survenue d'une hospitalisation

L'industriel justifie son choix de sélectionner la publication de Yao et al. 2008 en analyse principale. Dans cette publication, la désutilité est estimée chez des patients avec un âge moyen de 76 ans et 39% en classe NYHA III.

La désutilité estimée dans l'évaluation d'efficacité d'ENTRESTO a été testée en analyse de sensibilité, soit une désutilité de 0,121 pour chaque hospitalisation. L'impact est très faible avec une diminution de 1% du RDCR.

Cependant, cette analyse ne prend pas réellement en compte la désutilité estimée dans ce dossier, qui estimait, pour chaque hospitalisation pour IC, une désutilité de 0,121 pour 1 mois (effet aigu) et une désutilité appliquée sur 2 mois de 0,061 (effet à long terme).

L'impact d'une autre source de donnée pour estimer la désutilité associée aux hospitalisations pour IC n'est pas quantifiable avec certitude. Cependant, l'application d'une désutilité plus élevée à la suite d'une hospitalisation pour IC a un faible impact sur les résultats et serait en faveur de CardioMEMS. Compte tenu du faible nombre d'hospitalisation pour IC modélisé, ce paramètre a peu d'impact sur le résultat d'efficacité.

4.1.5. Mesure et valorisation des coûts

4.1.5.1. Coûts pris en compte

Les postes de coûts suivants sont pris en compte dans la modélisation économique :

- Le coût d'acquisition et d'implantation du dispositif ;
- Le coût du suivi médical de l'insuffisance cardiaque pour les patients en vie ;
- Le coût du suivi des hospitalisations pour insuffisance cardiaque ;
- Les coûts de fin de vie.

4.1.5.2. Mesure, valorisation et calcul des coûts

Tous les coûts sont valorisés en Euros₂₀₂₀ à partir de l'Indice des Prix à la Consommation (IPC) Base 2015 – Ensemble des ménages – France – Services de santé (INSEE).

Tableau 21. Ressources consommées et coûts unitaires

Ressource	Volume/fréquence	Coûts unitaires	Sources
Acquisition du dispositif CardioMEMS	Un seul dispositif par patient, dispositif à vie.	██████ TTC	
Implantation du dispositif CardioMEMS	Acte CCAM assimilé : DDAF008 « Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée » Principaux GHM associés : 5K051 ; 05K052 ; ; 05K053 ; 05K054 ; 05K061 ; 05K062 ; 05K063 ; 05K064 ; 05K06T. Tous les GHM associés à l'acte sont pris en compte pour calculer le coût moyen pondéré.	Coût moyen pondéré actualisé = ██████ € (avec forfait hospitalier 20€, hors DMI en sus). + transport = ██████ €	Acte CCAM assimilé : avis d'experts. Mesure : données PMSI-ATIH, identification des GHM associés à l'acte, répartition du nombre de séjours par GHM et type d'établissement. Valorisation : ENC 2017, coût de production par GHM et type d'établissement, hors structure et hors DMI en sus. Si un coût moyen est manquant (en raison des effectifs dans l'ENC), il est remplacé par le tarif GHS.
Suivi - Consultations	MG : 12 consultations par an + 1 consultation post hospitalisation pour IC Cardiologue : 4 consultations par an + 1 consultations post hospitalisation pour IC	MG : 27,24€ Cardiologue : 57,30€	Fréquences : guide du parcours de soins HAS, avis d'experts. Valorisation : Coût moyen d'une consultation avec dépassements – Honoraires pour les visites et les actes techniques (hors chirurgie) + dépassement = données statistiques de l'AM. – Nombre de consultations et d'actes = Données statistiques de l'AM.
Suivi – Traitements médicamenteux	Diurétique de l'anse (furosémide) : 90%, toute FE Inhibiteur de l'enzyme de conversion (captopril, enalapril, lisinopril, ramipril, trandolapril, perindopril) : 83% FE ≤40%, 68% FE ≥ 40% Bétabloquant (bisoprolol, carvedilol, nebivolol) : 83% FE ≤40%, 48% FE ≥ 40% Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (candesartan, valsartan, losartan) : ICE ou ARA intégré calcul IEC	Diurétique de l'anse : 0,17€, soit 5,09€ par cycle Inhibiteur de l'enzyme de conversion : 0,42€, soit 12,71€ par cycle Bétabloquant : 0,62€, soit 18,54€ par cycle	Mesure : – Identification des traitements : recommandations, guide du parcours de soins HAS, avis d'experts – Répartition de l'utilisation de chaque classe thérapeutique selon la fraction d'éjection (FE) : avis d'experts – Posologie pour chaque molécule : avis d'experts

	<p>ENTRESTO (Antagonistes de l'angiotensine II en association) : 15% FE ≤40%, 0% FE ≥ 40%</p> <p>Antagoniste récepteurs minéralocorticoïdes (Eplerenone, spironolactone) : 38% FE ≤40%, 23% FE ≥ 40%</p> <p>Digoxine (Ivabradine) : 8% FE ≤40%, 0% FE ≥ 40%</p> <p>Thiazides : rarement utilisé</p>	<p>ENTRESTO (Antagonistes de l'angiotensine II en association) : 5,07€, soit 152,04€ par cycle</p> <p>Antagoniste récepteurs minéralocorticoïdes : 0,38€, soit 11,27€ par cycle</p> <p>Digoxine : 0,82€, soit 24,61€ par cycle</p> <p>Coût moyen par cycle prenant en compte le % d'utilisation de chaque classe :</p> <p>FE ≤40% : 59,75€</p> <p>FE ≥ 40% : 25,01€</p> <p>Honoraire de dispensation : 1,02 € / conditionnement mensuel, 2,76 € / conditionnement trimestriel + 0,51 € par ordonnance</p>	<p>– Nombre total de boîtes remboursées pour chaque molécule : Open Medic (proxy des parts de marché de chaque traitement dans une classe thérapeutique)</p> <p>Valorisation : base de données de l'assurance maladie (coût par milligramme et par jour pour chaque molécule).</p>
Suivi – Actes techniques	<p>ECG : 4 (0,33 par cycle)</p> <p>Échocardiogramme : 2 (0,17 par cycle)</p>	<p>14,26€, soit 4,75€ par cycle</p> <p>96,49€, soit 8,04€ par cycle</p>	<p>Fréquences : guide du parcours de soins HAS, avis d'experts.</p> <p>Valorisation : CCAM</p>
Suivi - Biologie	<p>Suivi standard (ionogramme, créatininémie, urée, peptides natriurétiques) : 4 par an (0,33 par cycle)</p> <p>Ferritine : 2 par an (0,17 par cycle)</p> <p>Protéinurie : 1 par an (0,09 par cycle)</p> <p>Hémogramme : 1 par an (0,09 par cycle)</p> <p>Post-hospitalisation : ionogramme, créatininémie, urée, peptides natriurétiques, transaminases</p>	<p>Suivi standard : 36,95€, soit 12,32€ par cycle, forfait additionnel de prélèvement et de traitement compris.</p> <p>Ferritine : 9,10€, soit 1,52€ par cycle</p> <p>Protéinurie : 2,04€, soit 0,17€ par cycle</p> <p>Hémogramme : 9,40€, soit 0,78€ par cycle</p> <p>Post-hosp : 40,14€, forfait additionnel de prélèvement et de traitement compris.</p>	<p>Fréquences : guide du parcours de soins HAS, avis d'experts.</p> <p>Codes actes et nombre de cotation B : NABM</p> <p>Valorisations actes : TNB (cotation B : 0,27€)</p> <p>% dépassement : biol'AM, assurance maladie</p>
Hospitalisation pour IC	<p>Séjours avec un diagnostic principal d'IC (I500, I509) : GHM principaux 05M09T, 05M091, 05M092, 05M093, 05M094, 05K101, 05K102, 05K103, 05K10J, 05K062, 05K063, 05C142, 05C143, 05C191).</p> <p>Tous les GHM associés aux deux codes CIM 10 sont pris en compte.</p>	<p>4 578€ par hospitalisation pour IC, comprenant un forfait hospitalier pour les séjours d'une nuit et plus.</p> <p>Forfait hospitalier : 20€</p>	<p>Mesure : données PMSI - ATI, identification des GHM associés aux codes CIM 10, répartition du nombre de séjours par GHM et type d'établissement.</p>

			Valorisation : ENC 2017, coût de production par GHM et type d'établissement, hors structure.
Transport sanitaire	A/R appliqué à chaque hospitalisation pour l'implantation du dispositif, hospitalisation pour IC + coût d'un aller pour la fin de vie en milieu hospitalier. Estimation du coût du transport sanitaire moyen remboursé par l'assurance maladie	103,09€ A/R	Rapport de l'inspection générale des finances sur la revue des dépenses relatives aux transports sanitaires (2016)
Fin de vie	Séjours de soins palliatifs en MCO (GHM 23Z02T, 23Z02Z), SSR (GME 2303A1, 2303A1) et HAD (MPP 04). Répartition entre les GHM et les établissements privés et publics. Décès hors champ hospitalier : déplacement d'un médecin généraliste (coût d'une consultation). Répartition des décès dans les différents champs : <ul style="list-style-type: none"> - MCO : 59,3% - SSR : 7,1% - HAD : 1,6% - EHPAD : 13,9% - Autre : 18,1% 	MCO : 6 933€ SSR : 8 116€ HAD : 4 206€ Ambulatoire (EHPAD/autre) : 27€ Coût total moyen : 4 767€	Mesure - Valorisation : ENC 2017 Répartition des lieux de décès : publication 2013 de Santé Publique France (analyse des certificats de décès pour IC)

Coût de suivi par télésurveillance (analyse de sensibilité)

→ Définition d'un forfait via l'expérimentation de l'article 51

Enveloppe fixe couvrant les coûts directs liés à la procédure d'implantation et au suivi des mesures PAP, à répartir entre la ville, l'hôpital et l'industriel

Enveloppe variable : paiement à la performance, permettant un partage des risques lié à l'efficacité du dispositif (réduction des ré-hospitalisations) pour l'industriel, et lié au parcours de soin (respect du cahier des charges, en nombres de visites) pour les hôpitaux.

Tableau 22. Système de paiement suggéré, perspective assurance maladie (Source : rapport technique de l'industriel, novembre 2020)

Coûts inclus dans l'enveloppe		Nombre d'évènement par an	Coût unitaire avant incitation	Coût total pour un an (avec incitation)
1er année	Procédure d'implantation	1	██████	██████
	CardioMEMS	1	██████	██████
	Télésuivi	1	220 €	275 €
	Consultation cardiologue en ville	4	50 €	63 €
	Information thérapeutique	6	18 €/séance	23 €
	Hospitalisation	1	3 280 €	4 100€
	Administration	1	400 €	400 €
	Coordination	1	600 €	600 €
	Visite médecin généraliste	4	24 €	30
Total par patient la première année				██████
Année suivante	Télésuivi	1	220 €	275 €
	Consultation cardiologue en ville	4	50 €	63 €
	Information thérapeutique	3	18 €/séance	23 €
	Hospitalisation	1	3 280 €	4 100 €
	Administration	1	400 €	400 €
	Coordination	1	600 €	600 €
	Visite médecin généraliste	4	24 €	30 €
Total par patient les années suivantes				5 814 €

En analyse de sensibilité, ces forfaits sont pris en compte pour le bras CardioMEMS, avec ajout des postes de coûts liés au décès et au suivi thérapeutique et biologique.

→ Inclusion des coûts liés au télésuivi

Un forfait de télémonitoring permettant de prendre en compte la rémunération des professionnels de santé pour le suivi à distance a été ajouté aux coûts estimés pour l'analyse principale.

Analyse HAS

La méthode de mesure et de valorisation des différents postes de coûts est conforme.

Concernant la méthode d'estimation du coût de l'implantation pour CardioMEMS, l'industriel montre que le coût estimé via l'acte DDAF008 est proche du coût estimé pour l'implantation d'un défibrillateur cardiaque. Il est à noter que du fait de la méthode mise en œuvre, qui prend en compte tous les GHM associés à l'acte DDAF008, les GHM associés à l'implantation d'un DAI sont pris en compte.

Il reste une incertitude sur l'acte d'implantation et le coût qui y sera associé. L'industriel indique que l'utilisation du système CardioMEMS pourrait être associé à l'acte ENLF001 (pose de dispositif intraartériel de surveillance de la pression intraartérielle) en y intégrant les 4 phases suivantes :

- pose du capteur
- étalonnage
- éducation thérapeutique
- télésuivi

Concernant la fréquence des consultations, le choix de l'industriel s'est fondé sur le guide du parcours des patients IC qui indique entre 4 et 12 consultations par an pour les patients en stade NYHA III. L'industriel a choisi la borne haute (12 consultations) pour le suivi chez un médecin généraliste, et la borne basse (4 consultations) pour le suivi chez cardiologue, sans justification. Il est attendu que ce choix ait un impact très limité sur les résultats d'efficience.

Concernant la fréquence des examens de biologie, les recommandations en vigueur utilisées pour justifier les fréquences ne sont pas précisées. Par ailleurs, le coût unitaire de 6,93€ pour un ionogramme ne semble pas en adéquation avec le coût en nombre de cotation B auquel s'ajoute 12% de dépassement.

Concernant les coûts de fin de vie, il est attendu que le coût moyen provenant de l'ENC soit pondéré par les effectifs dans chaque GHM et type d'établissement constatés dans le PMSI, et non par les effectifs de l'ENC.

Enfin, il n'y a pas lieu de prendre en compte le coût de transport pour les patients décédant en HAD (à domicile).

L'impact de ces limites sur le résultat d'efficience est supposé être faible.

Deux analyses de sensibilité ont été conduites afin de tester l'impact d'un changement de financement simulant la prise en compte de l'organisation de la télésurveillance : la définition d'un forfait via l'expérimentation de l'article 51 et l'inclusion de coûts de télésuivi. Il faut rappeler que la télésurveillance médicale ne fait pas l'objet d'un financement dans le droit commun à la date de réalisation du dossier.

Il est par ailleurs difficile de se prononcer sur ces estimations dans la mesure où le modèle global de la télésurveillance associée à CardioMEMS n'est pas défini et qu'il est dépendant des modalités d'accès aux données (transfert, analyse, génération des alertes), de l'organisation du suivi mise en place (intervenants impliqués, rôle dans le suivi et séquence de leurs interventions), de l'attitude des professionnels de santé et du rôle du patient, et in fine, d'une modification du parcours de soins.

4.1.6. Validation

Vérification technique

Des contrôles de cohérence sont réalisés automatiquement sur les données d'entrée du modèle à chaque cycle et pour chaque analyse (risque de mortalité et risque d'hospitalisation) et sur le nombre de patients présents dans chaque état par rapport à la cohorte simulée.

Le modèle a été également développé sous R afin de valider les résultats obtenus par le modèle Excel.

Validation interne

Les simulations réalisées sont comparées aux données de l'essai CHAMPION, par une validation visuelle des courbes de KM associées à la survie globale et des courbes simulées pour la prise en charge usuelle.

Le nombre d'hospitalisations pour IC à 1 an correspond au nombre d'hospitalisations par personne-année observé dans l'essai CHAMPION qui a servi pour calibrer le modèle.

Validation externe

Tableau 23. Comparaison des résultats de la simulation et des données de Tuppin et al sur le taux de mortalité (Source : rapport technique de l'industriel, avril 2020)

	Modélisation prise en charge usuelle	Tuppin et al
6 mois	7%	11,4%
1 an	15,1%	16%
18 mois	20,7%	-
2 ans	26,8%	22,9%

Concernant le taux d'hospitalisation estimé de 0,68 par patient/année, il est [REDACTED] à ce qui est retrouvé dans l'étude COAST France (étude prospective multicentrique de cohorte en ouvert, avec des résultats préliminaires en France) qui estime un taux d'hospitalisation de [REDACTED] par patient/année.

Validation croisée

Les résultats de 5 évaluations économiques réalisées sur CardioMEMS sont comparés aux résultats de la modélisation, en discutant l'impact des choix de modélisation sur les différences observées de résultats :

- Étude de Schmier et al 2017 (USA), à partir des données de l'essai CHAMPION : le RDCR est 4 fois moins élevé (44 832\$/QALY) que le RDCR de la présente analyse, s'expliquant par une extrapolation des scores d'utilité en faveur de CardioMEMS et la prise en compte des hospitalisations toutes causes. Des choix de modélisation similaires permettraient d'aboutir à des mêmes niveaux de RDCR.
- Étude de Martinson et al 2017 (USA), à partir des données de l'essai CHAMPION : le RDCR est nettement inférieur (12 262\$/QALY) que celui de la présente analyse, s'expliquant par une extrapolation des scores d'utilité en faveur de CardioMEMS, la prise en compte des hospitalisations toutes causes et une différence de perspective (payeur).
- Étude de Cowie et al 2017 (GB), à partir des données de CHAMPION : le RDCR est nettement inférieur (19 274£QALY) que celui de la présente analyse, s'expliquant par une extrapolation des scores d'utilité en faveur de CardioMEMS, l'utilisation d'un risque d'hospitalisation et de

mortalité de base provenant de la littérature, un horizon temporel de 10 ans et une perspective payeur.

- Étude de Sandhu et al 2016 (USA), à partir des données de CHAMPION : le RDCR est presque 3 fois moins élevé (71 462\$/QALY) que celui de la présente analyse, s'expliquant par une extrapolation des scores d'utilité en faveur de CardioMEMS, la non prise en compte de la mortalité et un horizon temporel vie entière.
- Étude de Abraham et al 2011 (USA), à partir des données de l'essai CHAMPION : le RDCR est nettement inférieur (13 979\$/QALY) que celui de la présente analyse, s'expliquant en partie par une différence de perspective (payeur) et un horizon temporel vie entière ; les autres choix de modélisation n'étant pas présentés.

Analyse HAS

Validation interne

La validation interne est conforme. Les vérifications techniques standards ont été complétées par le développement d'un deuxième modèle sous R, afin de valider le modèle réalisé sous Excel. Les sorties sont identiques entre les deux modèles, ce qui renforce la validité interne du modèle principal développé sous Excel.

Validation externe sur la mortalité

La validation externe n'a pas été mise à jour à la suite de l'échange technique et aux nouveaux choix réalisés en analyse de référence en termes d'estimation des courbes de survie globale. L'analyse de référence prend désormais en compte les courbes de Kaplan-Meier jusqu'à 24 mois et non plus un ajustement par une distribution statistique. Les taux de mortalité désormais modélisés pour la prise en charge usuelle sont inférieurs à ce qui était estimé avant l'échange technique.

Le taux de mortalité désormais estimé à 2 ans pour la prise en charge usuelle est de 23%, ce qui est identique à l'estimation dans l'étude de Tuppin et al. chez des patients de 55-69 ans. En revanche, les taux estimés à court terme sont inférieurs dans la modélisation par rapport aux données françaises de Tuppin (8% versus 11,4% à 6 mois, 13% vs 16% à 1 an). L'industriel explique cette différence par le fait que dans l'étude de Tuppin, les patients viennent d'expérimenter une hospitalisation pour IC ce qui peut avoir un impact sur le taux de mortalité.

Validation externe sur les hospitalisations pour IC

La valeur source du taux d'hospitalisation (5,67% par mois) est comparée à celle estimée dans d'autres études réalisées pour CardioMEMS ; le taux d'hospitalisation modélisé apparaît inférieur.

Aucune étude française réalisée en pratique réelle dans l'insuffisance cardiaque n'est mobilisée pour valider les sorties du modèle à moyen-long terme sur ce paramètre.

Validation croisée

L'industriel a comparé son analyse avec 5 études économiques comparant CardioMEMS à la prise en charge usuelle. Les différences de résultats sont principalement expliquées par les hypothèses d'extrapolation des scores d'utilité à 12 mois dans les deux bras de traitement. Dans l'analyse de référence du présent dossier, un même score d'utilité est appliqué dans les deux bras de traitement à partir de 12 mois. Appliquer des scores d'utilité distincts dans les deux bras conduit à une forte diminution du RDCR (-67%), à des niveaux comparables à ceux retrouvés dans la littérature.

4.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

4.2.1. Résultats dans l'analyse de référence


4.2.1.1. Résultats de l'étude d'efficience

Le RDCR de CardioMEMS est estimé par l'industriel à 156 182 €/QALY (160 423 €/AVG) versus la prise en charge usuelle. CardioMEMS apporte un gain de 0,11 QALY (0,10 AV) pour un surcoût de 16 786 € par patient.

Tableau 24. Résultats de l'analyse de référence en QALY et en AV (Source : rapport technique de l'industriel, novembre 2020)

Intervention	Coûts	Années de vie	QALY	Hospitalisation	RDCR (€/QALY)	RDCR (€/AV)	RDCR (€/hospitalisation évitée)
Traitement usuel	18 716 €	3,43	1,75	2,33			
Cardio-MEMS	35 502 €	3,53	1,86	1,62	156 182	160 423	23 782

4.2.1.2. Résultats de l'étude de coût

Le coût total pour un patient sous CardioMEMS est estimé sur 5 ans à 35 502 € versus 18 716 € sous la prise en charge usuelle, soit un différentiel de 16 786 € par patient. Le coût du dispositif et de l'implantation de CardioMEMS représente  du coût total de la stratégie.

CardioMEMS permet des économies sur le poste des hospitalisations (-3 231 € par patient sur 5 ans).

Tableau 25. Coût par patient et par poste (Source : rapport technique de l'industriel, novembre 2020)

Poste de coût	CardioMEMS		Prise en charge usuelle		Différence
	Coût	% du coût total	Coût	% du coût total	
Coût d'acquisition					
Coût d'implantation					
Coût de suivi					
Coût des hospitalisations					
Coûts supplémentaires après hospitalisations					
Coût de décès					
Coût total	35 502	100%	18 716	100%	16 786

4.2.1.3. Résultats de l'étude des résultats de santé

Le gain en année de vie et en QALY avec CardioMEMS est respectivement de +0,10 année de vie (+3%) et +0,11 QALY (+6%).

Le gain de QALY et d'années de vie dans le bras CardioMEMS s'explique par une meilleure qualité de vie jusqu'à 1 an, d'une réduction des hospitalisations et d'une moindre mortalité.

Tableau 26. Résultats de santé en année de vie et en QALY par patient (Source : rapport technique de l'industriel, novembre 2020)

Intervention	Résultats en santé			
	Années de vie ajustée sur la qualité de vie (QALY)		Année de vie	
	Non actualisée	Actualisée	Non actualisée	Actualisée
CardioMEMS	1,94	1,86	3,68	3,53
Traitement usuel	1,83	1,75	3,57	3,43
Différence	0,11	0,11	0,11	0,10

Sur un horizon temporel de 5 ans, CardioMEMS permet d'éviter 706 hospitalisations pour une cohorte de 1000 patients, soit 0,706 par patient. Sur 5 ans, un patient a en moyenne 2,33 hospitalisations sous la prise en charge usuelle, versus 1,624 sous CardioMEMS. Le nombre moyen d'hospitalisations par patient sur 5 ans diminue de 30%.

Tableau 27. Nombre d'hospitalisations pour une cohorte de 1 000 patients sur 5 ans (Source : rapport technique de l'industriel, novembre 2020)

Intervention	Nombre d'hospitalisations	
	Non actualisée	Actualisée
CardioMEMS	1694	1624
Traitement usuel	2429	2330
Différence	-735	-706

4.2.2. Analyse de l'incertitude dans l'analyse de référence

4.2.2.1. Analyse de l'incertitude liée aux choix structurant

Tableau 28. Analyses de sensibilité sur les choix structurant de l'évaluation

Libellé	AR	AS	RDCR (€/QALY)	Δ(%) vs. AR
Horizon temporel / durée de simulation	5 ans (efficacité sur l'hospitalisation constante)	10 ans (efficacité sur l'hospitalisation constante)	113 770	-27%
		10 ans (absence d'efficacité sur les hospitalisations après 5 ans)	127 418	-18%
Actualisation	2,5%	0%	150 698	-4%
		4%	160 416	+3%

4.2.2.2. Analyse de l'incertitude liée aux choix de modélisation

Tableau 29. Analyses de sensibilité sur les choix de modélisation

AR	AS	RDCR (€/QALY)	Δ(%) vs. AR
Choix méthodologiques pour estimer la survie globale			
<p>Courbes de KM de survie globale pour les deux bras de traitement jusqu'à 24 mois, estimées à partir de CHAMPION</p> <p>Au-delà de 24 mois : fonction paramétrique de la prise en charge usuelle appliquée aux deux bras de traitement</p> <p>Hypothèse d'extrapolation au-delà de 2 ans : absence d'effet relatif</p>	<p>Courbe de survie globale du bras de traitement prise en charge usuelle pendant 24 mois : Griffiths et al.</p> <p>Effet relatif CardioMEMS pendant 24 mois : CHAMPION (HR=0,8)</p> <p>Hypothèse d'extrapolation au-delà de 2 ans : absence d'effet relatif</p>	216 880	+38%
	<p>Courbes de KM de survie globale pour les deux bras de traitement jusqu'à 24 mois, estimées à partir de CHAMPION</p> <p>Au-delà de 24 mois : HR CardioMEMS</p> <p>Hypothèse d'extrapolation au-delà de 24 mois : maintien de l'effet</p>	113 682	-27%
	<p>Courbes de KM de survie globale pour les deux bras de traitement jusqu'à 24 mois, estimées à partir de CHAMPION</p> <p>Au-delà de 24 mois : HR CardioMEMS</p> <p>Hypothèse d'extrapolation au-delà de 24 mois : décroissance de l'effet</p>	124 447	-20%
<p>Extrapolation de la courbe de survie globale de la prise en charge usuelle par une fonction exponentielle.</p>	Fonction de Weibull	158 116	+1%
Choix méthodologiques pour estimer le risque d'hospitalisation			
<p>Risque d'hospitalisation de base pour le bras prise en charge usuelle estimé à partir de CHAMPION : 5,67%</p> <p>Risque relatif pour CardioMEMS, estimé à partir de CHAMPION : 0,67</p> <p>Hypothèse d'extrapolation : effet relatif constant</p>	<p>Risque mensuel dans la prise en charge usuelle : CHAMPION</p> <p>Effet relatif CardioMEMS : CHAMPION</p> <p>Hypothèse d'extrapolation : absence d'effet au-delà de 2 ans</p>	178 984	+15%
	<p>Risque mensuel dans la prise en charge usuelle : CHAMPION</p> <p>Effet relatif CardioMEMS : CHAMPION</p> <p>Hypothèse d'extrapolation : diminution constante de l'effet jusqu'à une efficacité nulle à 5 ans</p>	166 079	+6%
	<p>Risque mensuel dans la prise en charge usuelle : Klersy et al (3,5%)</p> <p>Effet relatif CardioMEMS : CHAMPION</p>	170 525	+9%
	<p>Risque mensuel dans la prise en charge usuelle : CHAMPION</p> <p>Effet relatif CardioMEMS : MEMS-HF (0,38)</p>	120 415	-23%

Risque mensuel dans la prise en charge usuelle : MEMS-HF (12,5%) Effet relatif CardioMEMS : MEMS-HF (0,38)	45 879	-71%
Risque mensuel dans la prise en charge usuelle : CHAMPION Effet relatif CardioMEMS : COAST France [REDACTED]	123 534	-21%
Risque mensuel dans la prise en charge usuelle : COAST [REDACTED] Effet relatif CardioMEMS : COAST France [REDACTED]	Dominant	

Choix méthodologiques pour les données d'efficacité sur la mortalité et les hospitalisations

-Courbes de KM de survie globale pour les deux bras de traitement jusqu'à 24 mois, estimées à partir de CHAMPION Au-delà de 24 mois : fonction paramétrique de la prise en charge usuelle appliquée aux deux bras de traitement (absence d'effet relatif) -Risque d'hospitalisation de base pour le bras prise en charge usuelle estimé à partir de CHAMPION : 5,67% Risque relatif pour CardioMEMS, estimé à partir de CHAMPION : 0,67 (effet relatif constant)	-Mortalité : 0,3 décès par an HR : Abraham 2019 (0,7), effet relatif maintenu sur tout l'horizon -Risque mensuel d'hospitalisation dans la prise en charge usuelle : Abraham 2019 (7,33%) Effet relatif CardioMEMS : Abraham 2019 (0,76)	66 135	-58%
---	---	--------	------

Choix méthodologiques pour estimer les scores d'utilité

Scores d'utilité estimés à partir de CHAMPION, différenciées jusqu'à 12 mois et égales par la suite, sur la base des données poolées.	Utilités différenciées entre les deux bras de traitement sur tout l'HT (sans désutilité liée aux hospitalisations pour IC)	51 659	-67%
	Utilités égales entre les deux bras de traitement sur tout l'HT, avec une désutilité liée aux hospitalisations pour IC.	287 115	+84%
Désutilité liée aux hospitalisations pour IC, provenant de Yao et al.	Autre source : avis d'efficience ENTRESTO	154 902	-0,9%
Pas de désutilité liée à l'âge	Désutilité liée à l'âge après 12 mois	158 121	+1,1%

Choix méthodologiques sur les coûts de télésurveillance

Coûts pas poste, hors coût lié à la télésurveillance	Forfait annuel (Article 51) pour le bras CardioMEMS Coûts par poste pour la prise en charge usuelle (idem que AR)	246 178	+58%
	Prise en compte d'un coût de télémonitoring (rémunération des professionnels de santé pour le suivi à distance) pour le bras CardioMEMS	163 605	+5%

4.2.2.3. Analyse de l'incertitude liée aux paramètres

Analyse déterministe

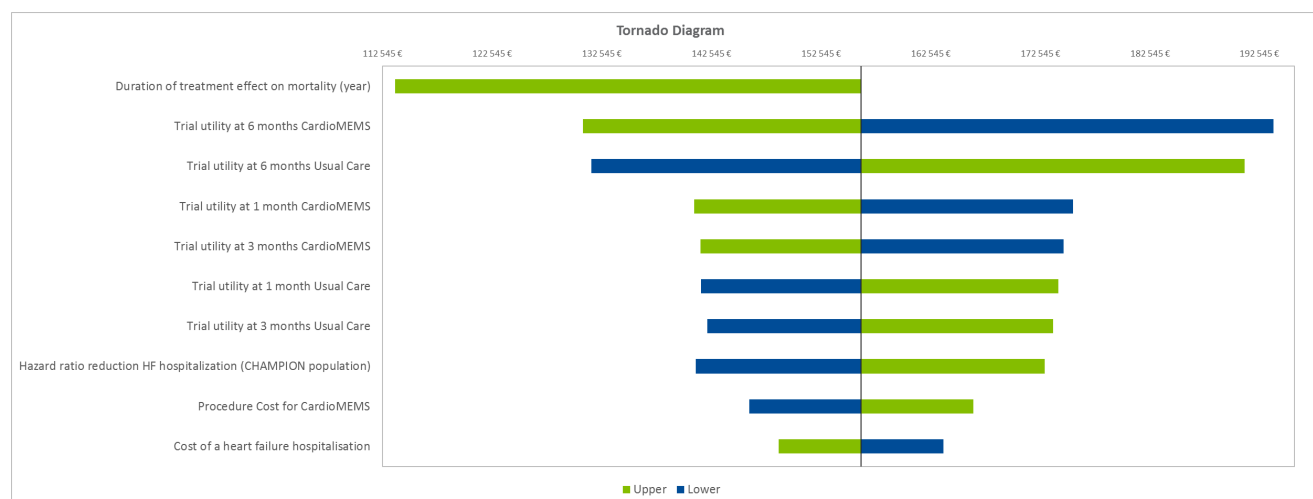
La variation des paramètres a un impact limité sur le RDCR, qui varie de -27% à +24%. Les paramètres qui ont le plus d'impact sont :

- L'hypothèse d'extrapolation de l'effet relatif sur la mortalité : un effet relatif maintenu sur tout l'horizon temporel de 5 ans diminue le RDCR ;
- Les utilités : une diminution des utilités dans le bras CardioMEMS conduit à augmenter le RDCR.
- L'effet relatif sur les hospitalisations pour IC : une meilleure efficacité de CardioMEMS sur les hospitalisations augmente le nombre d'hospitalisations évitées et réduit le RDCR ;
- Le coût de l'implantation du dispositif : une augmentation de ce coût augmente le RDCR, sachant que ce coût correspond à 12% du coût total de la stratégie avec CardioMEMS.

Tableau 30. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les paramètres ayant le plus d'impact (Source : rapport technique de l'industriel, novembre 2020)

	Borne Basse	Variation	Borne haute	Variation
Duration of treatment effect on mortality (year) [2 - 5]	156 182	0%	113 682	-27%
Trial utility at 6 months CardioMEMS [0,52 - 0,614]	193 770	24%	130 807	-16%
Trial utility at 6 months Usual Care [0,46 - 0,55]	131 562	-16%	191 159	22%
Trial utility at 1 month CardioMEMS [0,56 - 0,651]	175 525	12%	140 970	-10%
Trial utility at 3 months CardioMEMS [0,54 - 0,633]	174 661	12%	141 527	-9%
Trial utility at 1 month Usual Care [0,55 - 0,64]	141 568	-9%	174 160	12%
Trial utility at 3 months Usual Care [0,46 - 0,552]	142 159	-9%	173 696	11%
Hazard ratio réduction HF hospitalization (CHAMPION population) [0,55 - 0,8]	141 118	-10%	172 939	11%
Procedure Cost for CardioMEMS [3298 - 5497]	145 953	-7%	166 410	7%

Figure 6. Diagramme de Tornado (Source : rapport technique de l'industriel, novembre 2020)



Analyse probabiliste

L'analyse de sensibilité probabiliste a été réalisée sur 2 000 simulations, nombre de simulations permettant d'obtenir des courbes d'acceptabilité lisses et de stabiliser les estimations des intervalles.

Tableau 31. Synthèse des analyses de sensibilité probabiliste (Source : rapport technique de l'industriel, novembre 2020)

Paramètre	Source en analyse de référence	Distribution	Justification
Rapports de risque (HR) associés à la réduction des hospitalisations IC	Abraham et al (41)	Log-normale	Imprécision estimée dans l'étude clinique ; Les HR, par construction, ont une distribution log-normale.
Rapports de risque (HR) associés à la réduction de la mortalité	Abraham et al (41)	Matrice de Cholesky	Imprécision estimée dans l'étude clinique
Utilités	Données calculées sur les données individuelles de l'essai CHAMPION	Beta	Imprécision estimée dans l'étude clinique
Coûts	Données de coûts	Gamma	Imprécisions liées aux coûts
Fréquence de recours aux ressources	Issue de recommandations d'experts	Gamma	Imprécisions liées aux fréquences

Le RDCR moyen de CardioMEMS versus la prise en charge usuelle est estimé à 156 309 €/QALY (+0,08%).

L'analyse de sensibilité probabiliste montre que CardioMEMS est efficient à 80% avec un seuil de 192 000 €/QALY (+23%).

Tableau 32. Résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste (Source : rapport technique de l'industriel, novembre 2020)

	CardioMEMS			Traitement usuel			Incremental			
	AV	QALY	Coûts	AV	QALY	Coûts	AV	QALY	Coûts	RDCR (€/QALY)
Référence	3,531	1,859	35 502 €	3,427	1,752	18 716 €	0,105	0,107	16 786 €	156 182 €
ASP	3,528	1,858	35 952 €	3,423	1,750	19 065 €	0,105	0,108	16 887 €	156 309 €
ASP 95% CI	[3,427 ; 3,619]	[1,751 ; 1,960]	[31 406 ; 41 751]	[3,327 ; 3,511]	[1,652 ; 1,851]	[14 048 ; 25 523]	[0,101 ; 0,108]	[0,073 ; 0,144]	[13 442 ; 19 989]	-

Figure 7. Courbe d'acceptabilité (Source : rapport technique de l'industriel, novembre 2020)

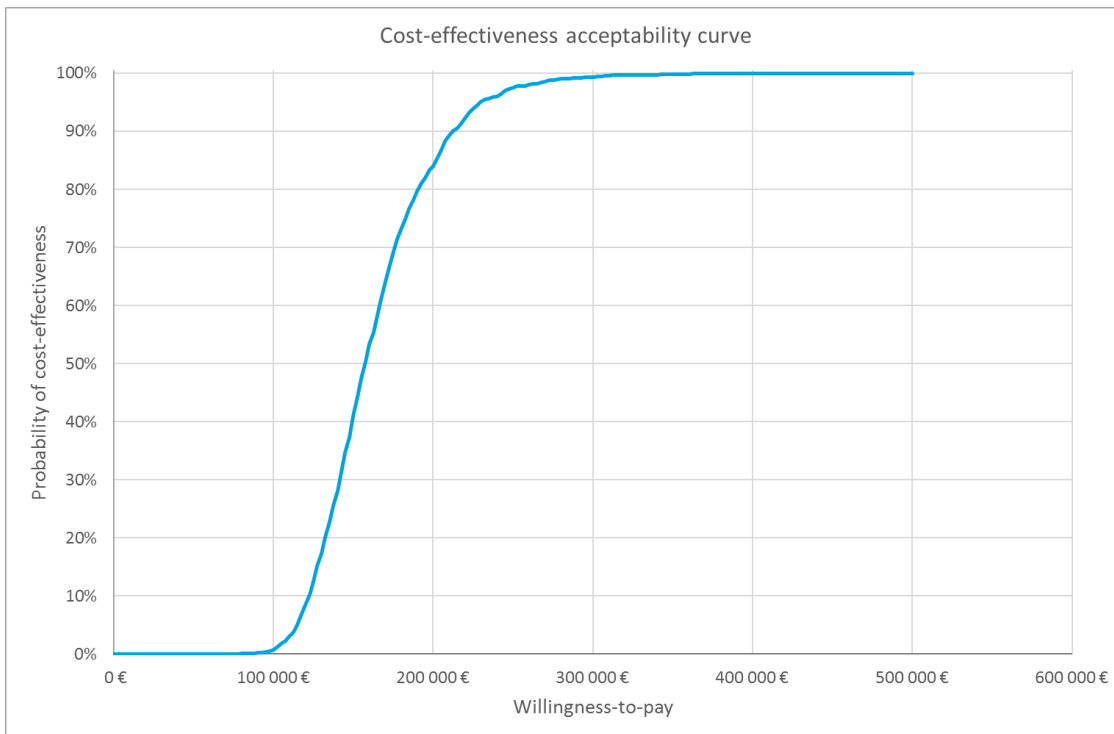
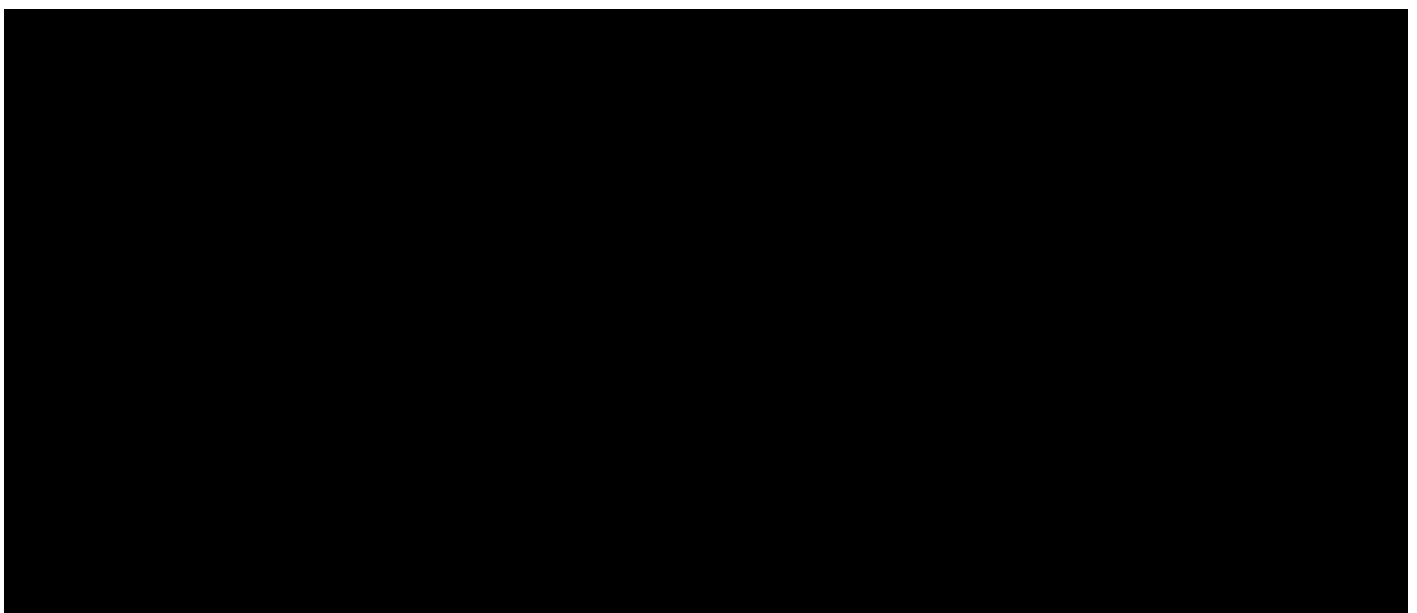


Tableau 33. Analyse de sensibilité sur le prix du dispositif CardioMEMS (Source : rapport technique de l'industriel, novembre 2020)

Prix	RDCR (€/QALY)	Δ(%) vs. AR	DAP pour 80% d'efficience
Réduction de ██████████	126 967	-19%	160 000
Réduction de ██████████	141 574	-9%	Environ 170 000
Augmentation de ██████████	170 789	+9%	204 750

Figure 8. Relation entre le prix et le RDCR €/QALY



4.3. Discussion et conclusion

4.3.1. Discussion et conclusion de l'industriel

La stratégie avec CardioMEMS conduit à une efficacité supplémentaire par rapport à la prise en charge usuelle seule, que ce soit en termes de qualité de vie que de durée de vie. Ce gain de résultat de santé (+0,11 QALY et 0,10 AV) s'accompagne d'un surcoût (+16 786€) [REDACTED]

[REDACTED] Le RDCR obtenu est de 156 182 €/QALY, avec une faible variabilité paramétrique. Pour une disposition à payer de 182 500 €/QALY, la probabilité de CardioMEMS d'être coût-efficace est de 75%.

Les choix réalisés en analyse de référence sont considérés comme les choix les plus conservateurs, ce qui confère à la valeur du RDCR retrouvé en analyse de référence, une valeur maximale pour CardioMEMS.

Les paramètres ayant le plus d'impacts sont les utilités :

- Une hypothèse optimiste qui consisterait à considérer que le différentiel de scores d'utilité observé à 12 mois dans l'essai CHAMPION se maintiendrait sur tout l'horizon temporel diminue de 64% le RDCR. Cependant, cette hypothèse paraît très incertaine.
- Une hypothèse pessimiste qui consisterait à considérer que la qualité de vie est identique entre les deux bras de traitement et que seule la survenue d'une hospitalisation fait varier cette qualité de vie augmente de 84% le RDCR. Cependant, cette hypothèse ne permet pas de tenir compte de la qualité de vie liée à l'évolution de la maladie qui est captée dans l'essai CHAMPION.

Les paramètres d'efficacité ont également un impact sur le RDCR :

- Les choix de modélisation et d'extrapolation des données de mortalité impactent également le RDCR. L'hypothèse d'un maintien de l'effet relatif sur la mortalité est une hypothèse réaliste à la vue des résultats de l'étude d'Abraham et al 2019.
- L'hypothèse d'une absence d'effet relatif sur les hospitalisations pour IC à partir de 24 mois augmente le RDCR de 14%. Lorsque d'autres sources de données, qui envisagent des risques d'hospitalisation de base plus élevés ou un effet relatif de CardioMEMS sur les hospitalisations plus importantes, le RDCR peut diminuer jusqu'à 71% (données de MEMS-HF), voire CardioMEMS peut être une stratégie dominante (données de COAST France).

Les coûts ont peu d'impact sur les résultats. Seul le coût d'acquisition et d'implantation du dispositif ont un impact sachant sur CardioMEMS est une ne se substitue pas à la prise en charge usuelle mais vient en complément, ce qui génère des coûts supplémentaires.

Les auteurs considèrent que les résultats présentés dans l'analyse de l'efficacité de CardioMEMS sont robustes, se fondent sur des choix conservateurs en l'absence de données permettant de valider les choix de façon robuste, et qu'ils peuvent être transposés à la population française qui serait traitée en vie réelle.

Les auteurs notent les limites suivantes :

- La faible période de suivi de l'essai CHAMPION nécessite de faire des hypothèses d'extrapolation et a conduit à privilégier un horizon temporel court de 5 ans.
- Les données ne sont pas issues d'une population française ; l'étude COAST France permettra de fournir des données spécifiquement pour la France.
- L'ancienneté de l'essai CHAMPION fait que les nouvelles molécules arrivées sur le marché ne sont pas prises en compte, notamment ENTRESTO. Le risque d'hospitalisation de base pourrait ainsi être plus faible.

4.3.2. Discussion et conclusion de la HAS

À la lumière des données disponibles pour CardioMEMS et des types d'études qui ont été réalisés pour son évaluation, l'objectif de l'analyse de l'efficacité a dû être redéfini ; il se restreint uniquement à l'analyse de l'impact de CardioMEMS dans l'essai CHAMPION.

Par conséquent il s'agit d'évaluer l'efficacité d'une adaptation de la prise en charge médicamenteuse des patients IC de classe NYHA III par l'apport hebdomadaire de données hémodynamiques de PAP, en comparaison à une prise en charge usuelle sans ces données hémodynamiques ; les données étant transmises via le capteur de PAP CardioMEMS.

Il ne s'agit pas d'évaluer l'efficacité de la solution technologique CardioMEMS (DMC associé à la télésurveillance médicale), dans toutes ses composantes, puisque les conséquences de la télésurveillance via le capteur de PAP CardioMEMS sur l'état de santé du patient (stabilisation, diminution de la pression artérielle pulmonaire), sur la modification des pratiques ainsi qu'en termes de modifications du parcours de soins, ne sont pas prises en compte dans l'évaluation.

Compte tenu de cet objectif restreint, la portée de la conclusion sera fortement limitée et ne portera, en aucune façon, sur l'analyse de l'efficacité du parcours de soins des patients souffrant d'une IC de classe NYHA III, ayant été hospitalisés pour IC l'année précédente, fondé sur la télésurveillance médicale via CardioMEMS.

Le RDCR de CardioMEMS, estimé à 156 182 €/QALY, se fonde sur des choix conservateurs en analyse de référence et peut être considéré avec confiance comme une borne haute. Ce niveau de RDCR s'explique, d'une part, par un impact limité de CardioMEMS sur le résultat de santé (+0,11 QALY sur 5 ans) provenant :

- d'un impact limité sur la mortalité, avec la prise en compte des données observées non significatives dans l'essai CHAMPION suivi par une absence d'effet au-delà de 24 mois ;
- et d'un impact limité sur la qualité de vie, avec des mesures de scores d'utilités différenciés entre CardioMEMS et la prise en charge usuelle jusqu'à 12 mois, puis une absence de différence de qualité de vie après 12 mois.

En l'absence de données robustes montrant un effet de CardioMEMS sur ces paramètres, ces hypothèses en défaveur du dispositif sont conservatrices. Avec des hypothèses plus optimistes et un maintien des effets sur 5 ans, le RDCR pourrait être largement inférieur.

D'autre part, la stratégie avec CardioMEMS conduit à un surcoût (+16 786€ par patient sur 5 ans)

_____ ; l'horizon temporel court et le niveau d'impact sur les résultats de santé (notamment en termes de coûts d'hospitalisations évitées) ne permettent pas d'amortir cette dépense supplémentaire.

L'apport à priori de CardioMEMS est de diminuer de façon indirecte le recours aux hospitalisations pour IC par l'adaptation rapide des traitements médicamenteux. Le modèle mis en œuvre estime que 706 hospitalisations pourraient être évitées avec CardioMEMS sur 5 ans pour une cohorte de 1 000 patients. Le coût pour une hospitalisation évitée supplémentaire estimé par l'industriel ne peut pas être retenu en raison d'une méthodologie non adaptée (double compte des hospitalisations évitées au numérateur et au dénominateur). À la suite des calculs effectués par le SEESP, le coût à consentir pour éviter une hospitalisation supplémentaire avec CardioMEMS est estimé à 28 569 €. Pour rappel, l'industriel estime le coût d'une hospitalisation pour IC à 4 578 €.

Prise en compte de l'incertitude et analyse de sensibilité

L'incertitude générée par la valeur des paramètres est modérée : pour atteindre un degré de confiance de 80% que CardioMEMS soit efficient, la collectivité doit être disposée à payer 192 000 €/QALY (+23%).

La principale source d'incertitude est associée à l'estimation des scores d'utilité, notamment ceux estimés à 6 mois dans l'essai CHAMPION et appliqués du mois 7 au mois 12 dans la modélisation : les bornes de l'intervalle de confiance du score d'utilité pour CardioMEMS fait varier le RDCR de +24% à -16%.

Le modèle ne simulant que la mortalité et les hospitalisations pour IC, les estimations de ces paramètres ont un impact non négligeable sur les résultats d'efficience.

- Concernant les risques d'hospitalisation, le RDCR est moins sensible aux hypothèses d'extrapolation, qu'aux valeurs mêmes de ces paramètres.
- Les résultats obtenus dans les études en vie réelle³ sur l'effet relatif de CardioMEMS sur le risque d'hospitalisation (HR allant de 0,38 à 0,71) et sur le risque de base d'hospitalisation avec la prise en charge usuelle (de 7,33% par mois à près de 20%, 3,5% dans une étude publiée dans la littérature) sont hétérogènes. Les études européennes estiment des risques de base d'hospitalisation plus élevés et des effets relatifs de CardioMEMS meilleurs que dans la présente analyse, ce qui a un impact fort sur les résultats d'efficience en faveur de CardioMEMS (réduction de 71% du RDCR, voire une dominance).
- Concernant la mortalité, le RDCR est davantage sensible aux hypothèses d'extrapolation avec une réduction de 27% du RDCR en considérant un maintien de l'effet relatif sur 5 ans. Une seule étude a analysé la mortalité avec CardioMEMS (Abraham et al 2019). Les résultats de cette étude sont difficilement interprétables : un effet relatif significatif sur la mortalité est noté alors qu'il y a plus d'hospitalisations dans les deux bras de traitement par rapport à la présente évaluation, du fait d'un risque de base plus élevé et d'un effet relatif moindre pour CardioMEMS. D'après les experts, il est attendu un effet sur la mortalité du fait d'une réduction des hospitalisations.

Dans le cadre de l'objectif très restreint de l'analyse de l'efficience et de la modélisation mise en œuvre à deux états de santé et alimentée par les données observées dans l'essai CHAMPION suivie par des hypothèses d'extrapolation conservatrices sur un horizon temporel court de 5 ans, le RDCR de CardioMEMS est estimé par l'industriel avec un bon niveau de confiance.

Enfin, l'industriel a testé en analyse exploratoire la prise en compte du financement de la télésurveillance via un forfait annuel, sans modifier les impacts sur les résultats de santé. Cette analyse a un impact important sur les résultats avec une augmentation du RDCR de 58% qui est à considérer avec précaution. Une évaluation plus globale aurait été nécessaire afin de montrer qu'une partie de ces coûts supplémentaires est compensée par des recours aux soins évités.

³ Suite à l'essai CHAMPION réalisé aux USA en 2007-2010, plusieurs études en vie réelle ont été menées : 2 études américaines sur bases de données administratives, une étude américaine rétrospective de cohorte et deux études européennes prospectives non randomisées en ouvert post obtention du marquage CE (MEMS-HF, COAST avec des sites d'investigation en France, résultats intermédiaires).

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

5.1. Présentation et analyse critique de la méthodologie

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

5.1.1. Objectif de l'analyse proposée

L'analyse d'impact budgétaire a pour objectif d'évaluer les conséquences financières annuelles liées à l'introduction dans le panier de soins remboursables du dispositif médical CardioMEMS dans le suivi des patients insuffisants cardiaques (IC) de classe NYHA III qui ont été hospitalisés pour IC dans les 12 derniers mois.

Analyse HAS

L'objectif est conforme avec l'indication faisant l'objet de l'évaluation.

5.1.2. Choix structurant de l'analyse d'impact budgétaire

Perspective et horizon temporel

La perspective est celle de l'Assurance maladie obligatoire.

L'horizon temporel est de 3 ans, au regard de l'évolution attendue de la prise en charge des patients atteints d'IC et de l'évolution du parcours de soins compte tenu des nombreuses études, expérimentations et médicaments en cours de développement ou d'évaluation. Les résultats des expérimentations de télésurveillance médicale au travers du programme ETAPES ou bien encore les expérimentations sur le parcours de soins au titre de l'article 51 et leur impact sur les recommandations de prise en charge sont particulièrement attendus.

Aucune actualisation n'est appliquée.

Population d'analyse et population cible

La population d'analyse est définie par les patients adultes atteints d'une insuffisance cardiaque de classe NYHA III ayant été hospitalisés dans les 12 derniers mois, correspondant à la population indiquée dans la demande de remboursement.

La population cible, éligible à CardioMEMS, est estimée à partir de données françaises ou européennes en plusieurs étapes :

- Estimation de la population prévalente, à partir de l'étude de Tuppin et al (2016) : 539 900 patients insuffisants cardiaques chroniques en France en 2013. Pour les années suivantes, l'évolution de cette population prévalente prend en compte :
 - Le taux de mortalité, estimé à 21% dans l'étude de Tuppin et al (2014) pour les patients de 55-79 ans, à partir d'un suivi à deux ans de patients ayant eu une première hospitalisation pour insuffisance cardiaque ;

- L'incidence annuelle de l'IC estimée dans l'étude de Delahaye et al (2006) à 120 000 nouveaux cas par an.
- Estimation de la part de patients atteints d'IC en classe NYHA III : estimé à 18,9% à partir d'une analyse de la cohorte ODIN (Observatoire De l'Insuffisance cardiaque) incluant des patients souffrant d'une IC chronique entre 2007 et 2010 (Juillière et al 2013).
- Estimation de la part de patients atteints d'IC ayant eu plus d'une hospitalisation au cours de la dernière année : estimé à 50,7% dans la cohorte ODIN toutes classes NYHA confondues.

Tableau 34. Estimation de la population cible en insuffisance cardiaque (Source : dossier médico-technique, avril 2020)

Année	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
ICC	539900	546521	551752	555884	559148	561727	563764	565374	566645	567650	568443
ICC NYHA III	102041	103292	104281	105062	105679	106166	106551	106856	107096	107286	107436
Pa-tients ayant été hospi-talisés								54 176	54 298	54 394	54 470

La population cible est estimée entre 54 176 et 107 436 patients par an, si l'on applique ou non la proportion de patients ayant eu une hospitalisation dans les 12 mois précédents estimée dans la cohorte ODIN. Compte tenu de l'incertitude de cette proportion, la population cible considérée dans le modèle d'impact budgétaire prend en compte une moyenne entre l'estimation des patients NYHA III et ceux ayant été hospitalisés au cours des 12 derniers mois.

En année 1, la population cible est de 80 515 patients.

Scénarios comparés

L'impact budgétaire est estimé à partir de de deux scénarios :

- Sans l'introduction de CardioMEMS : prise en charge usuelle optimale, correspondant à l'identification des symptômes cliniques et biologiques sous traitement médial optimal dans la prévention des congestions liées à l'IC.
- Avec l'introduction de CardioMEMS : prise en charge usuelle optimale, à laquelle s'ajoute le suivi à distance par CardioMEMS, consistant à délivrer une information journalière sur les mesures de pression artérielle pulmonaire (PAP).

D'autres stratégies de télésurveillance non invasive ou de télésurveillance à l'aide de pacemaker ou de thérapies de resynchronisation cardiaque existent. Cependant, ces prises en charge sont très hétérogènes et aucune n'a fait la preuve de manière robuste de son impact sur la qualité de vie ou sur la réduction des hospitalisations.

Analyse HAS

Horizon temporel

Le choix d'un horizon temporel de 3 ans est justifié, notamment par le contexte évolutif et dynamique de la prise en charge des patients atteints d'IC.

Population cible

Le calcul de la population cible est estimé à partir de sources de données principalement françaises. La part de patients IC en classe NYHA III est entourée d'incertitude, la source la plus récente est prise en compte par l'industriel. Il est limité par la disponibilité des sources de données épidémiologiques récentes.

La proportion de patients ayant eu une hospitalisation dans les 12 derniers mois (50,7%) amène probablement à sous-estimer la population cible ; l'industriel indique que la cohorte entière ODIN (patients en stade NYHA III) pourrait être considérée comme ayant eu dans tous les cas au moins une hospitalisation dans les 12 derniers mois. À la suite de l'échange technique, une fourchette moyenne plus élevée a été considérée.

La population prévalente estimée en année 1 (2020) est utilisée dans le modèle d'impact budgétaire. Pour les années suivantes, la population incidente annuelle est utilisée avec application pour la population prévalente de la mortalité observée dans le modèle d'efficience.

Scénarios comparés

D'autres stratégies de télésurveillance des patients insuffisants cardiaques chroniques existent dont certaines sont non invasives. Parmi les stratégies de télésurveillance invasives, on distingue les dispositifs médicaux connectés à visée diagnostique comme CardioMEMS de ceux à visée thérapeutique (pacemaker ou resynchronisation cardiaque). Cependant, ces stratégies ne sont pas homogènes et n'impliquent pas une prise en charge standardisée. Le choix de comparer la stratégie avec CardioMEMS à la pratique usuelle optimale est justifié.

5.1.3. Méthode et hypothèses

Description générale du modèle

Le modèle d'impact budgétaire, par une approche par cohorte successive, calcule à partir de la population cible, des parts de marché, des paramètres cliniques et des paramètres de coûts, le coût total annuel moyen et cumulé à 3 ans dans les deux scénarios comparés. La différence de coût total entre les deux scénarios comparés constitue l'impact budgétaire.

Le modèle d'impact budgétaire utilise le modèle développé pour l'évaluation de l'efficience, sur un horizon temporel de 3 ans et selon une perspective Assurance maladie.

Parts de marché

Les parts de marché prises par l'introduction du dispositif CardioMEMS sont fondées sur les volumes de ventes prévisionnelles obtenus à partir des pratiques des professionnels de santé en France et des données d'utilisation en vie réelle et de la pénétration de CardioMEMS observée aux Etats-Unis.

Tableau 35. Parts de marché du scénario SANS CardioMEMS (source : rapport technique de l'industriel, avril 2020)

Scénario sans CardioMEMSTM	Référence	Année 1	Année 2	Année 3
CardioMEMS	Abbott Medical	0%	0%	0%
Prise en charge usuelle	Abbott Medical	100%	100%	100%
Total		100%	100%	100%

Tableau 36. Parts de marché du scénario AVEC CardioMEMS (source : rapport technique de l'industriel, avril 2020)

Scénario avec CardioMEMSTM	Référence	Année 1	Année 2	Année 3
CardioMEMS	Abbott Medical	■	■	■
Prise en charge usuelle	Abbott Medical	■	■	■
Total		■	■	■

Mesure et valorisation des coûts

Les ressources consommées et les coûts unitaires permettant de les valoriser correspondent à ceux estimés dans le cadre de l'analyse d'efficience.

Pour rappel, les coûts intégrés dans l'AIB sont les suivants :

- coût d'acquisition du dispositif ;
- coût d'implantation du dispositif ;
- coût du suivi médical ;
- coût du suivi et des hospitalisations en lien avec l'insuffisance cardiaque ;
- les coûts de fin de vie.

À défaut d'études portant sur les patients français dans la population d'intérêt de CardioMEMS, les ressources consommées ainsi que les fréquences de recours ont été estimées sur la base des recommandations de la HAS concernant le parcours de soins des patients atteints d'insuffisance cardiaque, de l'avis d'efficience d'ENTRESTO pour les patients avec une fraction d'éjection réduite ainsi que les recommandations de traitement européennes.

Tableau 37. Ressources consommées et coûts unitaires selon la perspective assurance maladie

Ressource	Volume/fréquence	Coûts unitaires	Sources
Acquisition du dispositif CardioMEMS	Un seul dispositif par patient, dispositif à vie.	██████ € TTC	Prix revendu
Implantation du dispositif CardioMEMS	Acte CCAM assimilé : DDAF008 « Dilatation intraluminale d'un vaisseau coronaire avec artériographie coronaire, avec pose d'endoprothèse, par voie artérielle transcutanée » Principaux GHM associés : 5K051 ; 05K052 ; ; 05K053 ; 05K054 ; 05K061 ; 05K062 ; 05K063 ; 05K064 ; 05K06T. Tous les GHM associés aux actes ainsi que les effectifs sont pris en compte pour calculer le coût moyen pondéré.	Coût moyen pondéré actualisé = ██████ + transport = ██████	Évaluation des coûts d'implantation hospitaliers par les tarifs des GHM Proxy estimé par un expert Mesure : données PMSI-ATIH, identification des GHM associés à l'acte Valorisation : tarifs des GHS 2020.
Suivi - Consultations	MG : 12 consultations par an + 1 consultation post hospitalisation pour IC Cardiologue : 4 consultations par an + 1 consultations post hospitalisation pour IC	Tarif d'une consultation chez le cardiologue : – Consultation pour les cardiologues (CSC) : 47,73€ ; – Majoration de coordination pour les cardiologues (MCC) : 3,27€. Coût unitaire : MG : 24€ et Cardiologue : 51€	Fréquence estimée par des experts et les recommandations Fréquences : guide du parcours de soins HAS, avis d'experts. Valorisation : Coût unitaire d'une consultation, tarifs de remboursement de l'Assurance maladie
Suivi – Traitements médicamenteux	Diurétique de l'anse (furosémide) : 90%, toute FE Inhibiteur de l'enzyme de conversion (captopril, enalapril, lisinopril, ramipril, trandolapril, perindopril) : 83% FE ≤40%, 68% FE ≥ 40% Bétabloquant (bisoprolol, carvedilol, nebivolol) : 83% FE ≤40%, 48% FE ≥ 40% Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (candesartan, valsartan, losartan) : ICE ou ARA intégré calcul IEC ENTRESTO (Antagonistes de l'angiotensine II en association) : 15% FE ≤40%, 0% FE ≥ 40% Antagoniste récepteurs minéralocorticoïdes (Eplerenone, spironolactone) : 38% FE ≤40%, 23% FE ≥ 40%	Diurétique de l'anse : 0,14€, soit 4,11€ par cycle Inhibiteur de l'enzyme de conversion : 0,37€, soit 11,07€ par cycle Bétabloquant : 0,47€, soit 14,17€ par cycle ENTRESTO (Antagonistes de l'angiotensine II en association) : 5,05€, soit 151,50€ par cycle Antagoniste récepteurs minéralocorticoïdes : 0,35€, soit 10,60€ par cycle	Mesure : – Identification des traitements : recommandations, guide du parcours de soins HAS, avis d'experts – Répartition de l'utilisation de chaque classe thérapeutique selon la fraction d'éjection (FE) : avis d'experts – Posologie pour chaque molécule : avis d'experts – Nombre total de boîtes remboursées pour chaque molécule : Open Medic (proxy des parts de marché de

	Digoxine (Ivabradine) : 8% FE ≤40%, 0% FE ≥ 40% Thiazides : rarement utilisé	Ivabradine : 0,80 € soit 23,87€ par cycle Coût moyen par cycle prenant en compte le % d'utilisation de chaque classe : FE ≤40% : 54€ FE ≥ 40% : 21€	chaque traitement dans une classe thérapeutique) Valorisation : base de données de l'assurance maladie (coût par milligramme et par jour pour chaque molécule).
Suivi – Actes techniques	ECG : 4 (0,33 par cycle) Échocardiogramme : 2 (0,17 par cycle)	14,26€, soit 4,75€ par cycle 96,49€, soit 8,04€ par cycle	Fréquences : guide du parcours de soins HAS, avis d'experts. Valorisation : CCAM
Suivi - Biologie	Suivi standard (ionogramme, créatininémie, urée, peptides natriurétiques) : 4 par an (0,33 par cycle) Ferritine : 2 par an (0,17 par cycle) Protéinurie : 1 par an (0,09 par cycle) Hémogramme : 1 par an (0,09 par cycle) Post-hospitalisation : ionogramme, créatininémie, urée, peptides natriurétiques, transaminases	Suivi standard : 29,48€, soit 9,83€ par cycle, forfait additionnel de prélèvement et de traitement compris. Ferritine : 5,48€, soit 0,91€ par cycle Protéinurie : 0,62€, soit 0,05€ par cycle Hémogramme : 6,29€, soit 0,52€ par cycle Post-hosp : 31,18€, forfait additionnel de prélèvement et de traitement compris.	Fréquences : guide du parcours de soins HAS, avis d'experts. Codes actes et nombre de cotation B : NABM Valorisations actes : TNB (cotation B : 0,27€)
Hospitalisation pour IC	Séjours avec un diagnostic principal d'IC (I500, I509) : GHM principaux 05M09T, 05M091, 05M092, 05M093, 05M094, 05K101, 05K102, 05K103, 05K10J, 05K062, 05K063, 05C142, 05C143, 05C191). Tous les GHM associés aux deux codes CIM 10 sont pris en compte.	Coût moyen de 3 229€ par hospitalisation pour IC Coût moyen avec transport 3 280€	Mesure : données PMSI - ATIH, identification des GHM associés aux codes CIM 10 Valorisation : tarifs des GHS 2020 .
Transport sanitaire	A/R appliqué à chaque hospitalisation pour l'implantation du dispositif, hospitalisation pour IC + coût d'un aller pour la fin de vie en milieu hospitalier.	103,09€ A/R	Coût moyen remboursé par l'assurance maladie appliqué aux patients hospitalisés

	Estimation du coût du transport sanitaire moyen remboursé par l'assurance maladie		Rapport de l'inspection générale des finances sur la revue des dépenses relatives aux transports sanitaires (2016)
Fin de vie	<p>GHM rapportant le coût des soins palliatifs</p> <p>Répartition entre les GHM et les établissements privés et publics.</p> <p>Décès hors champ hospitalier : déplacement d'un médecin généraliste (coût d'une consultation, (24€).</p> <p>Répartition des décès dans les différents champs :</p> <ul style="list-style-type: none"> - MCO : 59,3% - SSR : 7,1% - HAD : 1,6% - EHPAD : 13,9% - Autre : 18,1% 	<p>MCO : 5443€</p> <p>SSR : 24€</p> <p>HAD : 24€</p> <p>Ambulatoire (EHPAD/autre) : 24€</p> <p>Coût total moyen : 3 471€</p>	<p>Mesure – GHM soins palliatifs Valorisation : GHM 2020</p> <p>Répartition des lieux de décès : publication 2013 de Santé Publique France (analyse des certificats de décès pour IC)</p>

Analyse HAS

Modèle d'impact budgétaire

Le modèle mis en œuvre est un modèle multi-cohortes ouvertes combinant les données de prévalence et d'incidence. Chaque année, les parts de marché sont appliquées sur la population incidente et sur la population prévalente de l'année précédente n'ayant pas eu le dispositif. De plus, chaque année, le taux de mortalité, observé dans le modèle d'efficacité à partir des données de l'essai CHAMPION, est appliqué à la population prévalente. Ainsi, on obtient la population rejointe et vivante de CardioMEMS à chaque année.

Parts de marché

Les parts de marché envisagés pour CardioMEMS sont très faibles et en lien avec l'organisation nécessaire à mettre en place autour de ce dispositif. L'industriel précise également que CardioMEMS sera à proposer à des patients qui respectent un certain nombre de critères d'éligibilité. Ces restrictions ne sont pas mentionnées dans le marquage CE ou la demande de remboursement.

5.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

5.2.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

Populations rejointes simulées par le modèle

Tableau 38. Populations rejointes sur les 3 années de simulation (Source : rapport technique de l'industriel, novembre 2020)

	Année 1	Année 2	Année 3
Scénario « sans CardioMEMS »			
Patients prise en charge usuelle	80 516	81 934	75 352
Total patients	80 516	81 934	75 352
Scénario « avec CardioMEMS »			
Patients prise en charge usuelle	██████	██████	██████
Patients CardioMEMS + prise en charge usuelle incident (prévalent)	██████	██████	██████
Total patients	80 516	81 934	75 352

Coûts totaux et désagrégés par poste

Dans le scénario sans CardioMEMS, le coût des hospitalisations pour IC représente entre 53% et 54% des coûts totaux, et le coût de suivi 32%.

Tableau 39. Coûts annuels et cumulés par poste de coûts, sans CardioMEMS (Source : rapport technique de l'industriel, novembre 2020)

	Année 1	Année 2	Année 3	Total
Implantation	0 €	0 €	0 €	0 €
Acquisition CardioMEMSTM	0 €	0 €	0 €	0 €

Coût de suivi	99 274 463 €	89 837 619 €	75 722 829 €	99 274 463 €
Coût de suivi additionnel après hospitalisation	9 067 970 €	8 205 986 €	6 916 707 €	9 067 970 €
Complications	0 €	0 €	0 €	0 €
Hospitalisation	166 870 788 €	151 008 365 €	127 282 766 €	166 870 788 €
Décès	34 986 040 €	30 908 737 €	29 811 957 €	34 986 040 €
Total	310 199 261 €	279 960 707 €	239 734 258 €	829 894 226 €
Cumul	310 199 261 €	590 159 968 €	829 894 226 €	

Dans le scénario avec CardioMEMS, les coûts des hospitalisations pour IC représentent entre 52% et 53% des coûts totaux et le coût de suivi entre 31% et 32%. Le coût associé au dispositif et à son implantation représente entre 1% et 1,7% des coûts totaux.

Les patients ayant reçu CardioMEMS représentent entre 1,1% et 2,3% du coût total de ce scénario.

Tableau 40. Coûts annuels et cumulés par poste de coûts, avec CardioMEMS (Source : rapport technique de l'industriel, novembre 2020)

	Année 1	Année 2	Année 3	Total
Implantation	████████	████████	████████	████████
Acquisition CardioMEMS	████████	████████	████████	████████
Coût de suivi	████████	████████	████████	████████
Coût de suivi additionnel après hospitalisation	████████	████████	████████	████████
Complications	██	██	██	██
Hospitalisation pour IC	████████	████████	████████	████████
Décès	████████	████████	████████	████████
Total	████████	████████	████████	████████
Cumul	████████	████████	████████	

Tableau 41. Répartition des dépenses dans le scénario avec CardioMEMS (Source : rapport technique de l'industriel, novembre 2020)

	Année 1	Année 2	Année 3	Total
Prise en charge usuelle	3 351 784 €	4 368 297 €	5 563 494 €	13 283 576 €
CardioMEMS	████████	████████	████████	████████
Total	████████	████████	████████	████████

Impact budgétaire

Tableau 42. Impact budgétaire (Source : rapport technique de l'industriel, novembre 2020)

	Année 1	Année 2	Année 3	Total
Implantation	████████	████████	████████	████████
Acquisition Cardio-MEMSTM	████████	████████	████████	████████

Coût de suivi	██████	██████	██████	██████
Coût de suivi additionnel après hospitalisation pour IC	██████	██████	██████	██████
Complications	██	██	██	██
Hospitalisation pour IC	██████	██████	██████	██████
Décès	██████	██████	██████	██████
Total	██████	██████	██████	██████
Cumul	██████	██████	██████	

Analyse HAS

Pour une population cible cumulée de 237 802 patients sur un horizon temporel de 3 ans, l'impact budgétaire de l'introduction de CardioMEMS est estimé à ██████ d'euros. Cela correspond à une augmentation des dépenses de l'assurance maladie de 1,3% sur 3 ans, pour ██████ patients implantés par CardioMEMS sur 3 ans.

Le poste de coût le plus contributeur de l'impact budgétaire est celui associé à l'acquisition et à l'implantation du dispositif, avec une augmentation nette de ██████ d'euros sur 3 ans. Pour les patients implantés, cette dépense additionnelle ne s'applique que la première année ; les années suivantes, il n'y a aucun coût supplémentaire associé au dispositif à prendre en compte.

Avec le scénario CardioMEMS, des économies sont générées principalement sur les hospitalisations pour IC (395 933€ sur 3 ans), alors que peu de patients sont implantés.

L'introduction de CardioMEMS, avec les parts de marché envisagées, modifie très peu la répartition des dépenses, avec une légère diminution de la part que représentent les hospitalisations pour IC (réduction d'un point).

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

Tableau 43. Résultats des analyses de sensibilité sur l'impact budgétaire

Paramètre		Impact budgétaire	% de variation
Population cible	Proportion patients NYHA III 14,2% (-25%)	██████	-25%
	Proportion patients NYHA III 23,6% (+25%)	██████	+25%
	Prévalence HF 424 030 (-25%)	██████	-21,06%
	Prévalence HF 706 717 (+25%)	██████	+21,06%
Parts de marché	-5% ██████	██████	-5%
	+5% ██████	██████	+5%
Prix de CardioMEMS	-20%	██████	-16%
	-10%	██████	-8%
	+10%	██████	+8%
Nouveau modèle de financement	Forfait article 51	██████	+29%

Analyse HAS

Les hypothèses entraînant la plus forte variation sur l'impact budgétaire sont :

- L'estimation de la population cible de patients IC en stade NYHA III et ayant eu une hospitalisation dans les 12 derniers mois. L'estimation de cette population est incertaine et une augmentation de la population cible augmente le nombre de patients implantés avec CardioMEMS, ce qui augmente en conséquence le montant de l'impact budgétaire. Une augmentation de 25% de la population cible entraîne une augmentation de l'impact budgétaire de 25% (██████████ d'euros).
- La baisse du prix de CardioMEMS : une baisse de 20% entraîne une réduction de l'impact budgétaire de 16%, soit un impact budgétaire de ██████████ d'euros.
- Le modèle de financement par l'article 51 prenant en compte un forfait pour le dispositif, les hospitalisations, le suivi et la télésurveillance : la valorisation des coûts du scénario avec CardioMEMS par un forfait augmente l'impact budgétaire de 29% (██████████ d'euros). Cette augmentation provient du coût supplémentaire lié à la télésurveillance médicale et à la prise en charge des hospitalisations.

5.3. Discussion et conclusion

Le modèle est fondé sur une cohorte prévalente et incidente de patients insuffisants cardiaques de classe NYHA III avec une hospitalisation dans les 12 derniers mois. L'estimation de la population cible se fonde sur les données françaises disponibles, avec une prévalence estimée en année 1 de 565 374 patients et 120 000 nouveaux cas par an. Une incertitude persiste sur l'estimation de cette population, notamment sur la part de patients en classe NYHA III, et ceux ayant eu une hospitalisation dans les 12 derniers mois.

L'implantation de CardioMEMS chez ██████ patients sur 3 ans conduit à un impact budgétaire de ██████████ d'euros sur les dépenses de l'assurance maladie, provenant principalement du coût associé au dispositif (acquisition et implantation). En effet le dispositif ne se substitue pas à la prise en charge usuelle mais vient en complément. Cependant, le surcoût associé au dispositif est à répercuter uniquement sur l'année de l'implantation.

L'implantation de CardioMEMS permettrait une économie sur 3 ans des coûts d'hospitalisations pour IC de 395 933 €, des coûts de suivi post-hospitalisation et des coûts de décès.

En fonction des analyses de sensibilité, cet impact sur 3 ans varierait entre ██████████ d'euros. Le scénario testant un autre mode de financement et prenant en compte le coût associé à la télésurveillance ne peut être considéré qu'à titre exploratoire ; les contours de l'organisation à mettre en place pour assurer la coordination des soins entre les professionnels de santé (hôpital/ville) et le parcours de soins du patient n'étant pas définis. En outre, le modèle économique permettant d'assurer la soutenabilité financière de ce dispositif associé à la télésurveillance médicale repose principalement sur son potentiel en termes de coûts évités, conséquence de la réduction des hospitalisations IC. Il faut rappeler enfin que les modalités de droit commun du financement de la télésurveillance par la sécurité sociale ne sont pas définies au jour de l'analyse de ce dossier.

Table des annexes

Annexe 1.	Documents supports.....	84
Annexe 2.	Échange technique avec l'industriel.....	85

Annexe 1. Documents supports

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

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

- Rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (dépôt le 26/08/2020) ;
- Rapport technique de l'étude d'efficience (version actualisée au 23/11/2020) ;
- Rapport technique de l'analyse d'impact budgétaire (version actualisée au 23/11/2020) ;
- Version électronique du modèle économique au format Excel (version actualisée au 23/11/2020)
- Version électronique du modèle d'impact budgétaire au format Excel (version actualisée au 23/11/2020)
- Réponses aux questions techniques adressées le 23/11/2020.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Rapport soumis à la Commission de la transparence ;
- Bibliographies du rapport de présentation et des rapports techniques.
- Documents supports (annexes).

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 le 20/11/2020.

Analyse d'efficience

Les questions développées plus loin invitent les auteurs à expliquer ou justifier certains choix méthodologiques et, le cas échéant, à les modifier faute d'arguments solides – notamment concernant les points synthétisés dans le tableau ci-dessous.

Les questions posées peuvent amener l'industriel à proposer d'autres modifications non spécifiées par le service, dès lors qu'elles sont dûment argumentées.

Tableau 44. Principaux éléments d'attention

Choix de l'industriel	Modification recommandée	Question
Courbe de survie du bras « prise en charge usuelle » extrapolée par une fonction statistique, avec application d'un HR pour le bras CardioMEMS, sur tout l'horizon temporel.	Méthode de construction des courbes de survie se fondant sur les seules données cliniques de l'essai, suivi d'une hypothèse d'équivalence de survie globale	Q9

Certaines analyses de sensibilité supplémentaires pourraient améliorer l'exploration de l'incertitude au regard de l'évaluation déposée initialement, notamment celles qui sont reportées dans le Tableau 45 ci-dessous. Les questions posées peuvent amener l'industriel à proposer d'autres analyses de sensibilité que celles proposées, s'il le juge pertinent.

Tableau 45. Analyses de sensibilité supplémentaires (liste non exhaustive)

Principales analyses de sensibilité souhaitées	Question
Effet relatif de CardioMEMS sur la mortalité décroissant dans le temps / effet relatif se maintenant dans le temps	Q26
Extrapolation des courbes de survie par un modèle dépendant, prenant en compte les bornes de l'intervalle de confiance estimées pour le HR de CardioMEMS	Q27
Effet relatif nul de CardioMEMS sur le risque d'hospitalisation pour IC au-delà de la période de suivi / décroissant dans le temps / effet relatif se maintenant dans le temps	Q28
Scores d'utilité identiques pour les deux bras de traitement et variant au cours du temps, avec une désutilité associée aux hospitalisations pour IC	Q30

Données cliniques

- Dans l'essai CHAMPION, pourriez-vous détailler comment s'effectue précisément le suivi à distance dans le groupe de traitement par les professionnels de santé, en particulier :**
 - Traitement des informations de PAP transmises de façon journalière par le patient : fréquence de réception et d'analyse des données par les professionnels.
 - Adaptation du traitement médical et éventuellement de la prise en charge (préciser) : délais entre la réception des données transmises, leur analyse, les alertes concernant les changements de PAP et la modification de la prise en charge thérapeutique.
 - Préciser les recommandations pour la prise en charge de l'IC hémodynamique qui ont été fournies aux professionnels dans le cadre du protocole de surveillance à distance.

Explication : par exemple, pour l'étude COAST, il est précisé « L'investigateur ou son représentant examine les mesures de pression du PA transmises par l'unité de surveillance à domicile. Si les mesures de la pression artérielle sont élevées ou faibles, l'investigateur ou son représentant doit modifier la médication en conséquence. L'investigateur ou la personne désignée doit examiner les mesures de pression pulmonaire au moins une fois par semaine et utiliser de manière appropriée les informations obtenues pour aider à la gestion des patients ».

2. Pourriez-vous discuter la capacité de l'essai CHAMPION, réalisé en 2007- 2010, à évaluer la télésurveillance médicale sur l'état de santé du patient en considérant une utilisation optimale du dispositif CardioMEMS ? La pertinence de l'utilisation de ces données d'efficacité est questionable pour répondre à l'objectif de l'évaluation de l'efficacité de CardioMEMS.

Explication : le dispositif CardioMEMS permet en théorie, par la transmission régulière de données hémodynamiques et la possibilité de définir des seuils d'alerte, d'adapter si besoin le traitement du patient entre les consultations de suivi de la prise en charge usuelle. Il semble que l'essai CHAMPION ne permette pas d'évaluer les performances du dispositif dans le cadre d'une refonte du parcours de soins des patients et d'une optimisation des pratiques médicales par un suivi régulier de l'état de santé du patient et une adaptation plus fréquente du traitement. Par conséquent, la modélisation mise en œuvre ne permet pas d'évaluer l'efficacité de CardioMEMS dans le cadre de ses possibilités en termes de télésurveillance médicale et de modifications du parcours de soins. Compte tenu des données disponibles, il est attendu une discussion sur les évaluations qu'il était possible de mettre en œuvre pour répondre à l'objectif d'évaluation de l'efficacité de CardioMEMS.

3. Dans l'essai CHAMPION, pourriez-vous détailler comment s'effectue précisément la prise en charge de l'IC standard selon les normes locales et les thérapies recommandées par consensus ? Quelles différences pouvez-vous mettre en évidence avec le suivi optimal recommandé en France ?

Explication : l'objectif est ici d'évaluer si le suivi usuel en France pourrait se révéler meilleur que ce qui est observé dans l'essai CHAMPION.

- 4. Pourriez-vous préciser le schéma de développement de l'essai CHAMPION avec la période de suivi supplémentaire avec randomisation ?**
- S'agit-il d'un suivi supplémentaire de 18 mois au-delà de la période de suivi de 12 mois de l'essai CHAMPION ?
 - Le suivi a-t-il été opéré dans les mêmes conditions (avec visites de contrôle tous les 6 mois) que la période initiale de l'essai ?
 - Pourriez-vous expliquer les courbes de Kaplan-Meier sur la survie globale estimées jusqu'à 35 mois alors que l'essai CHAMPION a une durée de suivi de 12 mois (figure 23 p. 104 du rapport technique) ? Pourriez-vous préciser sous le graphique le nombre de sujets encore à risque à chaque temps ?

Explication : les réponses à ces questions nous permettront de mieux appréhender les données d'efficacité utilisées pour estimer les courbes de survie globale notamment.

5. Pourriez-vous préciser la méthode et les critères d'évaluation pris en compte dans l'expérimentation proposée dans le cadre de l'article 51 ?

Population cible

6. Pourriez-vous expliciter, sous forme de schéma, le calcul de la population cible ? La proportion de patients en classe NYHA III qui est appliquée n'est pas discutée, notamment au regard des données de vie réelle disponibles en France et mentionnées dans le rapport technique (registre EPICARDE, etc.)

CHOIX DE MODELISATION

Population simulée

7. Pourriez-vous expliquer pourquoi dans le modèle Excel l'âge moyen de la cohorte simulée est de 70 ans, alors que l'âge moyen de la population incluse dans l'essai CHAMPION est de 61 et 62 ans respectivement dans chaque bras de traitement ? Par ailleurs, la modification de l'âge moyen de la cohorte à l'entrée du modèle ne modifie pas les résultats, pourriez-vous éclairer ce point ?

Choix et structure du modèle

8. Pourriez-vous discuter le fait de ne pas avoir développé un modèle prenant en compte les classes NYHA comme des états de santé, permettant de modéliser l'évolution de la pathologie et son impact sur la qualité de vie ? Les modèles développés dans l'insuffisance cardiaque prennent généralement en compte les classes NYHA qui sont considérées comme des proxy de la sévérité de la pathologie. Le choix du modèle à deux états de santé implique de ne considérer aucune évolution des patients.

Estimation des paramètres

Sur la survie globale

9. **Il est attendu que les méthodes de construction et d'extrapolation des courbes de survie globale soit adaptées en analyse de référence en se fondant sur les seules données cliniques de l'essai, suivi d'une hypothèse d'équivalence de survie globale.**

Explication : L'hypothèse de proportionnalité des risques n'est pas rejetée au regard du test sur les résidus de Schoenfeld. Cependant, compte tenu des courbes de risques log-cumulées qui se croisent et de la non significativité de l'effet relatif de CardioMEMS sur la survie globale, cette hypothèse ne peut pas être totalement validée. Afin de limiter l'incertitude en analyse de référence et de s'appuyer sur des choix les plus conservateurs possibles, il est attendu que l'analyse de référence porte sur les données disponibles de l'essai CHAMPION en prenant en compte les courbes de Kaplan-Meier et en justifiant le point d'arrêt de prise en compte des données observées (i.e. si chute de la courbe car faible nombre de patients à risque). Au-delà de la durée de suivi, une hypothèse conservatrice d'équivalence des courbes est considérée. Cette hypothèse est discutée et testée en analyse de sensibilité en fonction des données disponibles sur la survie globale dans l'essai de suivi de CHAMPION ou des études en vie réelle à plus long terme, permettant de discuter de la plausibilité des extrapolations à long terme.

10. Pourriez-vous préciser le HR utilisé pour estimer la survie globale associée à CardioMEMS en analyse de référence ? Dans le modèle Excel, il semblerait que le HR de Abraham 2019 (HR=0,7) soit utilisé plutôt que celui estimé dans l'essai CHAMPION (0,80 ; Abraham 2011). Par ailleurs, la modification de la source de données pour estimer ce HR n'entraîne aucune modification des résultats. Pourriez-vous éclaircir ce point et nous indiquer dans le modèle Excel comment faire varier ce paramètre ?
11. Pour discuter de la qualité de l'ajustement des courbes de survie par une fonction paramétrique, pourriez-vous présenter les taux de mortalité prédits et observés via les KM à différents temps de suivi et pour les deux bras de traitement ? Pourriez-vous faire de même avec les données observées dans l'essai de suivi avec randomisation jusqu'à 18 mois de suivi ?

Explication : la qualité de l'ajustement est à démontrer et à discuter sur la période d'observation de l'essai CHAMPION par rapport aux courbes de KM estimées dans l'essai, notamment pour le bras CardioMEMS pour lequel un effet relatif est appliqué alors qu'il s'avère non significatif dans l'essai CHAMPION.

12. Pourriez-vous fournir les courbes de survie globale introduites dans la modélisation pour l'analyse de référence et les analyses de sensibilité, avec sur le même graphique les courbes de KM si elles sont ajustées.

Sur le risque d'hospitalisation pour IC

13. Pourriez-vous confirmer que le nombre moyen d'hospitalisation pour IC par personne-année estimé à 1 an de 0,68 dans l'étude CHAMPION (Abraham 2011), ainsi que pour les autres sources de données testées en analyse de sensibilité, est bien estimé uniquement sur la base du bras prise en charge usuelle, et non tout bras confondu ?
14. Pourriez-vous préciser si le nombre moyen d'hospitalisation pour IC par personne-année estimé à 1 an de 0,68 dans l'étude CHAMPION (Abraham 2011) est cohérent avec celui observé dans l'étude de suivi de CHAMPION à 18 mois ? Au regard de ces données, ce nombre peut-il être considéré comme constant dans le temps pour la prise en charge usuelle ?

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES UTILITES

15. Pourriez-vous apporter des précisions sur le pourcentage de patients ayant rempli un questionnaire à chaque visite ?

Explication : dans l'essai CHAMPION, 270 patients ont été inclus dans le bras CardioMEMS, 280 dans le bras prise en charge usuelle. Le nombre de patients ayant rempli un questionnaire EQ-5D à l'inclusion est nettement inférieur, sans explication.

16. Pourriez-vous identifier les questionnaires EQ-5D issus de l'essai clinique CHAMPION pour les patients ayant eu une hospitalisation et ceux n'en ayant pas eu, afin de mesurer et le cas échéant de modéliser un décretement d'utilité lié à la survenue d'une hospitalisation pour IC, à partir de l'essai CHAMPION ?
17. Pourriez-vous justifier votre choix de sélectionner la désutilité associée à une hospitalisation à partir de la publication de Yao et al 2008 ?

Explication : la publication de Yao et al. 2008 est sélectionnée sans aucune justification. Dans cette publication, la désutilité est estimée chez des patients avec un âge moyen de 76 ans et 39% en classe NYHA III. Dans cette publication, une désutilité de 0,1 est indiquée et pas de 0,0967 comme indiqué par l'industriel dans le tableau 50 du rapport technique.

Les désutilités utilisées dans les autres publications sont tout aussi légitimes :

- désutilité de 0,08 pour une hospitalisation d'un patient en stade NYHA III, -0,21 en stade NYHA IV
- désutilité de 0,121 dans l'évaluation d'efficacité d'ENTRESTO pour 1 mois (effet aigu) et une désutilité appliquée sur 2 mois de 0,061 (effet à long terme).

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COUTS

18. Concernant la mesure du coût d'implantation du dispositif,
 - Pourriez-vous préciser pourquoi les GHM 05K063 et 05K064 ne sont pas pris en compte ? Sauf justification contraire, il est attendu que ces GHM soient pris en compte.
 - Pourriez-vous préciser la répartition des séjours par GHM et par type d'établissement ?

- Pourriez-vous présenter le détail des coûts moyens pondérés par GHM et par type d'établissement ?
- Pourriez-vous comparer le coût moyen d'implantation à celui d'un défibrillateur cardiaque ?
- 19. Concernant la fréquence de consultations chez un cardiologue, pourriez-vous davantage justifier la fréquence choisie de 4 consultations par an, notamment au regard du parcours de soins qui recommande entre 4 et 12 consultations par an ? Pour le choix de la fréquence de consultations chez un médecin généraliste, la borne haute de 12 consultations par an a été choisie.
- 20. Concernant les séjours hospitaliers, pourriez-vous préciser si la sélection des GHM et des effectifs (par GHM et par établissement) pour effectuer une moyenne pondérée proviennent du PMSI, et si oui de quelle année ?

Pour la valorisation des séjours hospitaliers, il est attendu que le coût moyen provenant de l'ENC soit pondéré par les effectifs dans chaque GHM et type d'établissement constatés dans le PMSI, et non par les effectifs de l'ENC. La mesure des ressources consommées par un séjour hospitalier se réalise à partir du PMSI.

- 21. Concernant les coûts liés au décès, pourriez-vous préciser comment sont pris en compte les coûts associés à un décès au décours d'une hospitalisation ? Les deux coûts associés au séjour pour IC et au séjour pour soins palliatifs sont-ils cumulés ? Pourriez-vous discuter de l'impact sur les résultats d'un éventuel double compte des ressources consommées ?

VALIDATION

- 22. Il est indiqué qu'une vérification technique du modèle est réalisée par des contrôles de cohérence sur les données d'entrée du modèle et sur le nombre de patients présents dans chaque état par rapport à la cohorte simulée ; si des résultats incohérents sont obtenus, les résultats de la simulation ne sont pas enregistrés. Pourriez-vous indiquer si de nombreux résultats incohérents sont survenus ? et dans le cas de résultats incohérents, la programmation du modèle a-t-elle été revue pour éviter les incohérences ?
- 23. Pourriez-vous valider les résultats du modèle en termes de % de patients encore en vie à partir de sources de données non utilisées pour choisir les fonctions d'extrapolation de la survie globale ?

Explication : il semblerait que l'étude de Tuppin et al soit utilisée pour choisir ou du moins valider le choix de la meilleure fonction d'extrapolation des données de survie globale de la prise en charge usuelle. Or, les données utilisées pour la validation externe ne peuvent pas être les mêmes que celles utilisées pour paramétrer le modèle.

- 24. S'agissant du principal impact attendu, pourriez-vous valider le nombre d'hospitalisations pour IC simulé à différents temps, à partir de données de la littérature sur l'insuffisance cardiaque ?
- 25. Pourriez-vous discuter les résultats obtenus par votre simulation avec les résultats des évaluations économiques disponibles dans la littérature (comparaison des résultats, discussion des différences de choix méthodologiques et leur impact sur les résultats d'efficacité) ?

ANALYSES DE SENSIBILITE

- 26. **Compte tenu du très fort impact sur les résultats d'efficacité de l'hypothèse d'un effet relatif de CardioMEMS sur la survie globale, il est attendu la réalisation de scénarios au-delà de la période de suivi de l'essai :** effet relatif de CardioMEMS nul (si cette hypothèse n'est pas retenue en analyse de référence), effet relatif de CardioMEMS décroissant dans le temps, effet relatif se maintenant dans le temps. Ces scénarios sont à réaliser en prenant en compte des courbes de KM sur la période d'observation de l'essai.

27. Dans le cadre des analyses de sensibilité, ajustant et extrapolant les courbes de survie par un modèle dépendant, pourriez-vous prendre en compte les bornes de l'intervalle de confiance estimées pour le HR de CardioMEMS (HR = 0,80 [0,55 ; 1,15]) dans l'estimation de la fonction paramétrique sur la survie globale ?
28. Pourriez-vous réaliser des analyses de sensibilité concernant l'hypothèse d'un effet relatif de CardioMEMS sur le risque d'hospitalisation pour IC au-delà de la période de suivi de l'essai : effet relatif nul et effet relatif décroissant dans le temps.
29. Pour chaque analyse de sensibilité réalisée sur le risque d'hospitalisation et/ou l'effet relatif de CardioMEMS sur les hospitalisations, pourriez-vous rapporter l'impact de chaque hypothèse sur la réduction du nombre d'hospitalisations pour IC
30. Pourriez-vous réaliser une analyse de sensibilité appliquant uniquement des scores d'utilité identiques pour les deux bras de traitement et variant au cours du temps, avec une désutilité associée aux hospitalisations pour IC ?

Explication : à priori, si les scores d'utilité estimés par bras de traitement captent de façon appropriée les désutilités associés aux hospitalisations, les deux analyses ne devraient pas aboutir à des résultats très différents. Si des différences importantes sont observées, une explication est attendue.

31. Pourriez-vous préciser les bornes testées en analyse de sensibilité déterministe pour les données d'efficacité ?

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.

Population cible

1. Pourriez-vous préciser et discuter les hypothèses pour le calcul de la population cible :
 - d'une part concernant la part des patients atteints d'IC étant en classe NYHA III, au regard des données disponibles en vie réelle,
 - et d'autre part, concernant la part des patients ayant eu une hospitalisation dans les 12 derniers mois.

Explication : concernant la proportion de patients ayant eu une hospitalisation dans les 12 derniers mois, la proportion de 50,7% est appliquée en analyse de référence sans aucune analyse de sensibilité. Dans la fourchette annoncée de la population cible (54 176 - 107 436 patients par an), la fourchette basse est appliquée sans aucune justification, alors que la proportion de 50,7% est indiquée comme probablement sous-estimée par rapport aux patients NYHA III. Vous indiquez par ailleurs, qu'il semble cohérent de penser que toute la cohorte de patients en classe NYHA III fait l'objet d'au moins une hospitalisation par an, ce qui amènerait à considérer la fourchette haute en analyse de référence. La population cible serait ainsi largement sous-estimée.

2. Pourriez-vous davantage préciser les hypothèses utilisées pour déterminer les parts de marché pour CardioMEMS ?

Explication : aucun argument chiffré permettant de donner des repères quant à l'utilisation de CardioMEMS en vie réelle, ou fondé sur des difficultés d'acceptabilité ne permet de justifier des parts de marché aussi basse pour CardioMEMS. La définition des parts de marché pourrait aussi s'appuyer sur la diffusion observée pour d'autres dispositifs médicaux implantables.

3. Pourriez-vous justifier le fait de considérer le tarif d'une consultation à la suite d'un décès en HAD ou en SSR et non le tarif d'un séjour, comme en MCO ?

Table des illustrations et des tableaux

Table des figures

Figure 1. Structure du modèle (Source : rapport technique de l'industriel, avril 2020).....	39
Figure 2. Changement des PAP moyenne de l'inclusion à 6 mois et nombre de changements de médicaments pour l'IC sur 6 mois dans l'essai CHAMPION.....	44
Figure 3. Courbes de Kaplan Meier, essai CHAMPION	46
Figure 4. Courbes de survie globale estimées pour l'analyse principale, sur 5 ans (Source : modèle Excel industriel, novembre 2020).....	48
Figure 5. Score d'utilité intégrés en analyse de référence (Source modèle Excel de l'industriel, novembre 2020)	53
Figure 6. Diagramme de Tornado (Source : rapport technique de l'industriel, novembre 2020)	66
Figure 7. Courbe d'acceptabilité (Source : rapport technique de l'industriel, novembre 2020)	68
Figure 8. Relation entre le prix et le RDCR €/QALY	68

Table des tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience.....	9
Tableau 2. Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire.....	10
Tableau 3. Contexte administratif	11
Tableau 4. Contexte clinique	12
Tableau 5. Essais cliniques en cours.....	14
Tableau 6. Choix structurant de l'analyse de référence	30
Tableau 7. Sélection des comparateurs.....	32
Tableau 8. Source de données de patients français (Source : rapport technique de l'industriel, avril 2020).....	36
Tableau 9. Comparaison des caractéristiques des patients issus de l'étude CHAMPION, registre ESC-HT-LT et du registre EPICAL (Source : rapport technique de l'industriel, avril 2020).....	37
Tableau 10. Comparaison des caractéristiques des patients à l'inclusion issus de l'étude CHAMPION, MEMS-HF et COAST (Source : rapport technique de l'industriel, avril 2020).....	38
Tableau 11. Méthodologie de l'étude CHAMPION	42
Tableau 12. Résultats d'efficacité de CardioMEMS, essai CHAMPION	43
Tableau 13. Méthode d'estimation de la survie globale pour l'analyse principale.....	45
Tableau 14. Estimation de la survie globale dans le bras prise en charge usuelle selon les fonctions statistiques d'extrapolation (Source : rapport technique industriel, avril 2020)	46
Tableau 15. Données d'efficacité de CardioMEMS sur la survie globale testées (Source : rapport technique industriel, novembre 2020)	47

Tableau 16. Données d'efficacité sur les hospitalisations testées (Source : rapport technique industriel, avril 2020).....	49
Tableau 17. Nombre de patients ayant rempli le questionnaire à chaque visite et score d'utilité associé (Source : rapport technique de l'industriel, avril 2020).....	51
Tableau 18. Estimations des scores d'utilité par bras de traitement (Source : rapport technique de l'industriel, avril 2020).....	51
Tableau 19. Estimations des scores d'utilité sans distinction du bras de traitement (Source : rapport technique de l'industriel, avril 2020).....	52
Tableau 20. Scores d'utilité intégrés en analyse de référence (Source : rapport technique de l'industriel, avril 2020).....	52
Tableau 21. Ressources consommées et coûts unitaires	55
Tableau 22. Système de paiement suggéré, perspective assurance maladie (Source : rapport technique de l'industriel, novembre 2020).....	58
Tableau 23. Comparaison des résultats de la simulation et des données de Tuppin et al sur le taux de mortalité (Source : rapport technique de l'industriel, avril 2020)	60
Tableau 24. Résultats de l'analyse de référence en QALY et en AV (Source : rapport technique de l'industriel, novembre 2020).....	62
Tableau 25. Coût par patient et par poste (Source : rapport technique de l'industriel, novembre 2020).....	62
Tableau 26. Résultats de santé en année de vie et en QALY par patient (Source : rapport technique de l'industriel, novembre 2020).....	63
Tableau 27. Nombre d'hospitalisations pour une cohorte de 1 000 patients sur 5 ans (Source : rapport technique de l'industriel, novembre 2020).....	63
Tableau 28. Analyses de sensibilité sur les choix structurant de l'évaluation	63
Tableau 29. Analyses de sensibilité sur les choix de modélisation.....	64
Tableau 30. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les paramètres ayant le plus d'impact (Source : rapport technique de l'industriel, novembre 2020)	66
Tableau 31. Synthèse des analyses de sensibilité probabiliste (Source : rapport technique de l'industriel, novembre 2020).....	67
Tableau 32. Résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste (Source : rapport technique de l'industriel, novembre 2020).....	67
Tableau 33. Analyse de sensibilité sur le prix du dispositif CardioMEMS (Source : rapport technique de l'industriel, novembre 2020).....	68
Tableau 34. Estimation de la population cible en insuffisance cardiaque (Source : dossier médico-technique, avril 2020)	73
Tableau 35. Parts de marché du scénario SANS CardioMEMS (source : rapport technique de l'industriel, avril 2020).....	74
Tableau 36. Parts de marché du scénario AVEC CardioMEMS (source : rapport technique de l'industriel, avril 2020).....	75
Tableau 37. Ressources consommées et coûts unitaires selon la perspective assurance maladie...	76

Tableau 38. Populations rejointes sur les 3 années de simulation (Source : rapport technique de l'industriel, novembre 2020).....	79
Tableau 39. Coûts annuels et cumulés par poste de coûts, sans CardioMEMS (Source : rapport technique de l'industriel, novembre 2020).....	79
Tableau 40. Coûts annuels et cumulés par poste de coûts, avec CardioMEMS (Source : rapport technique de l'industriel, novembre 2020).....	80
Tableau 41. Répartition des dépenses dans le scénario avec CardioMEMS (Source : rapport technique de l'industriel, novembre 2020).....	80
Tableau 42. Impact budgétaire (Source : rapport technique de l'industriel, novembre 2020)	80
Tableau 43. Résultats des analyses de sensibilité sur l'impact budgétaire.....	81
Tableau 44. Principaux éléments d'attention.....	85
Tableau 45. Analyses de sensibilité supplémentaires (liste non exhaustive).....	85

Retrouvez tous nos travaux sur

www.has-sante.fr

