



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS D'EFFICIENCE

ENTRESTO[®] (sacubitril/valsartan)
Novartis pharma S.A.S.

Date de validation par la CEESP : 12 avril 2016

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

Sommaire

Abréviations	4
1. Avis de la Commission Evaluation Economique et de Santé Publique	5
1.1 Objectif et contexte de l'étude	5
1.2 Conformité de l'étude médico-économique aux recommandations méthodologiques de la HAS.....	5
1.2.1 Objectif de l'évaluation	5
1.2.2 Analyse coût-résultat	5
1.2.3 Analyse d'impact budgétaire	5
1.3 Conclusion de la CEESP sur l'efficience.....	5
1.4 Données complémentaires.....	7
2. Synthèse de l'analyse critique	8
3. Annexe 1 – Contexte de la demande	9
3.1 Objet de la demande	9
3.2 Produit et indication concernés par la demande	9
3.3 Historique d'autorisation de mise sur le marché	10
3.4 Historique du remboursement	10
3.5 Documents support de l'analyse critique	11
4. Annexe 2 - Analyse critique détaillée de l'étude médico-économique	12
4.1 Objectif de l'étude médico-économique proposée.....	12
4.1.1 Objectif tel que proposé par les auteurs.....	12
4.1.2 Analyse critique de l'objectif	12
4.2 Choix structurants concernant l'étude économique.....	12
4.2.1 Les choix structurants tels que présentés par les auteurs	12
4.2.2 Analyse critique concernant les choix structurants.....	13
4.3 La modélisation	14
4.4 Mesure et valorisation de la qualité de vie	23
4.4.2 Analyse critique de l'estimation des résultats de santé	24
4.5 Mesure et valorisation des coûts.....	25
4.5.1 Evaluation des coûts telle que présentée par les auteurs	25
4.5.2 Analyse critique de l'évaluation des coûts.....	27
4.6 Présentation des résultats et analyses de sensibilité	27
4.6.1 Résultats de l'étude économique - Présentation par les auteurs	27
4.6.2 Analyse des résultats et de l'incertitude	34
4.7 Commentaires généraux	36
5. Annexe 3 – Echange avec l'industriel	37
Bibliographie	44

Abréviations

ALD.....	Affection de longue durée
AMM.....	Autorisation de mise sur le marché
AMO.....	Assurance maladie obligatoire
ANSM....	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ASMR....	Amélioration du service médical rendu
ATU.....	Autorisation temporaire d'utilisation
CEESP..	Commission évaluation économique et de santé publique
CEPS	Comité économique des produits de santé
ECV.....	Événement cardiovasculaire
ENCC....	Échelle nationale des coûts complets
HAS.....	Haute Autorité de santé
IEC.....	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
NYHA....	New York Heart Association (NYHA) Functional Classification
PFHT.....	Prix fabricant hors taxes
PMSI	Programme médicalisé des systèmes d'information
PPTTC..	Prix public toutes taxes comprises
QALY	<i>Quality adjusted life year</i>
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
RDCR....	Ratio différentiel coût-résultat

1. Avis de la CEESP

1.1. Objectif et contexte de l'étude

L'étude présentée par l'industriel évalue l'efficience de l'association sacubitril/valsartan (Entresto®) dans le traitement des patients adultes souffrant d'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite.

Cette évaluation soutient une demande d'inscription du laboratoire Novartis pharma S.A.S. sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics, pour laquelle l'industriel revendique une ASMR de niveau II.

Le chiffre d'affaires prévisionnel la 2^{ème} année pleine de commercialisation d'Entresto® est estimé à 68,8 millions d'euros PPTTC.

1.2. Conformité de l'étude médico-économique aux recommandations méthodologiques de la HAS

Objectif de l'évaluation

L'objectif initialement défini par l'industriel n'est pas conforme aux données disponibles pour estimer l'efficience d'Entresto® versus un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), ce qui soulève une réserve importante.

L'objectif de l'évaluation est redéfini sur la base des données disponibles. L'évaluation a pour objectif d'analyser l'efficience d'Entresto® par rapport aux IEC chez des patients avec insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite de classe II ou III selon la classification NYHA, avec un FEVG ≤ 35%, préalablement traités par IEC ou ARAII et stabilisés sous ce traitement.

Analyse coût-résultat

La méthode sur laquelle repose l'évaluation médico-économique relative au produit est acceptable, bien qu'elle soulève neuf réserves importantes.

Ces réserves sont détaillées dans l'annexe et présentées dans le tableau de synthèse page 8.

Analyse d'impact budgétaire

Le choix d'intégrer dans le dossier une analyse d'impact budgétaire est laissé à la libre appréciation de l'industriel. Dans le cadre de ce dossier, aucune analyse d'impact budgétaire n'a été fournie par l'industriel.

1.3. Conclusion de la CEESP sur l'efficience

Contexte de l'évaluation et portée de la conclusion

La CEESP souligne que sa conclusion ne porte que sur une population restreinte par rapport à celle pour laquelle une demande d'inscription d'Entresto® est déposée. En particulier, l'efficience d'Entresto® n'est pas démontrée : chez des patients naïfs de traitement, chez des patients non stabilisés sous le traitement standard et chez des patients avec une IC sévère (classe IV de la classification NYHA).

Par ailleurs, des essais sont en cours, qui laissent présager une population cible plus large dans les années à venir. Au jour de la rédaction de cet avis, 35 essais cliniques sont enregistrés pour

Entresto® sur ClinicalTrials.gov, dont 18 concernent l'hypertension dans des formes variées. Les essais de phase III en cours sont réalisés dans des pays asiatiques.

La CEESP rappelle que le prix auquel aboutira la négociation sur cette indication restreinte aura un effet déterminant, dans la perspective où d'autres indications ayant potentiellement une population cible importante seraient déposées dans le futur.

Résultats de l'évaluation

Le RDCR d'Entresto® versus IEC est estimé à 26 418 €/QALY chez des patients avec insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite de classe II ou III selon la classification NYHA, avec un FEVG ≤ 35%, préalablement traités par IEC ou ARAI et stabilisés sous ce traitement.

L'incertitude générée par les données entrées dans le modèle pour documenter l'efficacité, l'utilité et les coûts, est faible. En effet, sous les hypothèses et les choix méthodologiques retenus dans l'analyse de référence, le RDCR moyen calculé dans l'analyse de sensibilité probabiliste est de 26 454 €/QALY (IC95% 14 472 ; 48 674). Le choix de substituer Entresto® à un IEC est efficient avec un degré de confiance de 80% pour une disposition à payer de 33 106 €.

Le résultat est cependant sous-estimé en raison de choix favorables à Entresto® pour modéliser la mortalité et la progression de la maladie.

L'analyse critique de la méthodologie a permis de mettre en évidence une surestimation de la mortalité cardiovasculaire et une sous-estimation de la mortalité non cardiovasculaire, favorables au produit. Elle a également montré, dans une moindre mesure, une modélisation insuffisante de la progression de la sévérité de la maladie, ce qui peut également avoir conduit à sous-estimer le RDCR.

Les analyses réalisées pour explorer l'incertitude confirment que l'estimation du RDCR est sensible à l'estimation de la mortalité, ainsi qu'à l'effet de traitement d'Entresto® sur les trois critères pris en compte : la mortalité cardiovasculaire, la qualité de vie et les hospitalisations. Elles mettent également en évidence l'influence de l'âge et des arrêts de traitement, deux variables qui sont essentielles pour la transposition du résultat en vie réelle.

En conclusion, les choix de modélisation tendent à sous-estimer le RDCR d'Entresto®.

L'efficience d'Entresto® en vie réelle dépendra majoritairement des caractéristiques des patients traités, des effets du traitement à long terme et des fréquences d'arrêts de traitement.

Le RDCR estimé correspond à des patients souffrant d'insuffisance cardiaque. Or, si on tient compte des différences en termes d'âge et de sexe entre les patients à fraction d'éjection réduite et les patients à fraction d'éjection préservée, le RDCR devrait être plus faible (24 925 €/QALY). En effet, plus les patients sont jeunes à l'instauration et plus le RDCR est bas.

Par ailleurs, lorsque le prix est réduit de 5%, le RDCR est réduit de 5,4%, pour atteindre 24 971 €/QALY.

A contrario, trois éléments peuvent avoir pour conséquence un RDCR plus élevé en vie réelle.

Premièrement, l'estimation d'un RDCR chez des patients souffrant d'une insuffisance cardiaque modérée, stabilisés sous traitement standard, est susceptible d'avoir été favorable au produit par rapport au RDCR attendu en vie réelle sur une population présentant un profil plus dégradé. En effet, le score de qualité de vie a un impact très important sur le RDCR et plus la qualité de vie à l'instauration est dégradée, plus le RDCR est élevé.

Deuxièmement, le modèle montre clairement que le RDCR est fortement lié à l'hypothèse d'un effet traitement sur le long terme, en particulier sur la mortalité cardiovasculaire. L'effet du traitement sur la mortalité cardiovasculaire dans le sous-groupe de plus de 75 ans reste incertain. Si la différence d'effet était réduite en vie réelle après 75 ans, le RDCR associé à Entresto® pourrait être plus élevé (jusqu'à 41 950 €/QALY en l'absence de différence).

Troisièmement, les arrêts de traitement peuvent avoir été sous-estimés dans l'essai PARADIGM-HF. Si les arrêts de traitement sont plus importants en vie réelle, le RDCR sera plus élevé.

Dans l'interprétation de l'efficience d'Entresto®, la CEESP insiste sur l'importance de prendre en compte les points suivants.

- L'efficience est évaluée sur une population correspondant au mieux à 72% de l'indication de l'AMM (patients avec insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite de classe II ou III selon la classification NYHA, avec un FEVG \leq 35%, préalablement traités par IEC ou ARAII et stabilisés sous ce traitement).
- Plusieurs hypothèses et choix méthodologiques tendent à sous-estimer le RDCR par rapport à ce qui est attendu en vie réelle. En particulier, la CEESP souligne le manque de réalisme des modélisations de la mortalité et de la progression de l'état de santé de la cohorte, qui conduisent à surestimer le bénéfice attendu d'Entresto®. Par ailleurs, s'il s'avérait que l'effet d'Entresto® en vie réelle était moins important chez les patients âgés de plus de 75 ans, le RDCR serait plus élevé.
- Sous réserve du point précédent, le RDCR d'Entresto® versus IEC est estimé à 26 418 €/QALY chez des patients avec insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite de classe II ou III selon la classification NYHA, avec un FEVG \leq 35%, préalablement traités par IEC ou ARAII et stabilisés sous ce traitement. Sous les hypothèses et les choix méthodologiques retenus dans l'analyse de référence, le choix de substituer Entresto® à un IEC est efficace avec un degré de confiance de 80% pour une disposition à payer de 33 106 €.

Au vu des essais en cours, de potentielles extensions d'indications pourraient, à terme, venir augmenter la population cible.

1.4. Données complémentaires

Il est attendu que des données soient produites afin de renseigner les principales sources d'incertitude que sont :

- La modélisation de la mortalité et de la dégradation de la santé d'une cohorte dans le temps.
- L'estimation de l'efficacité d'Entresto® sur la mortalité cardiovasculaire après 75 ans et sur des profils de risque plus dégradés ;
- L'estimation des arrêts de traitement et des effets indésirables dans une population en instauration de traitement par Entresto®.

Compte tenu des montants en jeu, une analyse d'impact budgétaire est souhaitable.

2. Synthèse de l'analyse critique

Les points de critique identifiés dans l'analyse détaillée sont hiérarchisés selon trois niveaux¹.

- 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 de l'analyse critique de l'évaluation économique

Libellé de la réserve	-	+	++
Objectif			
Extrapolation des résultats de l'évaluation économique sur une population d'analyse élargie, non incluse dans l'essai PARADIGM-HF.		+	
Modélisation			
L'absence de significativité de l'effet traitement dans l'essai PARADIGM-HF chez les patients âgés de plus de 75 ans génère une incertitude.		+	
Les données cliniques ne permettent pas d'analyse en sous-population Europe de l'ouest.	-		
Pas de sur-risque d'hospitalisation associé aux hospitalisations itératives*		+	
Choix d'une durée de simulation fixe jusqu'à 20 ans, non étayée par des données en vie réelle	-		
Ajustement de la population sur l'EGB	-		
Choix de la fonction permettant d'ajuster et d'extrapoler l'effet traitement sur la mortalité cardiovasculaire		+	
Choix des données en population générale pour estimer la mortalité non cardiovasculaire		+	
Choix des fonctions permettant de calculer les fréquences d'hospitalisation et d'arrêt de traitement non justifiées et présentées sans alternatives	-		
Données de tolérance et d'arrêt de traitement biaisées par la phase de run-in (impact attendu faible sur le RDCR).	-		
Mesure et valorisation de la qualité de vie			
Désutilité associée à une hospitalisation constante dans le temps*		+	
Estimation de la dégradation de la qualité de vie au cours du temps fondée sur l'âge et non sur la sévérité*		+	
Absence de désutilité pour 3 EI sur les 5 pris en compte	-		
Méthode d'estimation des désutilités des EI et des hospitalisations (pas claire)	-		
Mesure et valorisation des coûts			
Coûts moyen pondéré d'hospitalisation constants dans le temps*		+	
Résultats et analyses de sensibilité			
Absence d'analyses de sensibilité <ul style="list-style-type: none"> - Distributions sur la mortalité cardiovasculaire (autres que Weibull) - Modèles de régression des hospitalisations, des arrêts de traitement et de la dégradation de la qualité de vie. - Durée de simulation sur un âge maximal de 85 ans - Borne supérieure non testée pour les EI, les arrêts de traitement, la désutilité sur les hospitalisations (Impact d'une sous-estimation ?). 		+	
Analyses en scénario non argumentées et non interprétées	-		

* Ces quatre réserves concourent à la conclusion d'une modélisation insatisfaisante de la dégradation de l'état de santé de la cohorte dans le temps.

¹ Cette classification indique l'impact des éléments de méthodologie sur la robustesse des conclusions de l'analyse économique, indépendamment des raisons pour lesquelles un élément est jugé non conforme aux recommandations en vigueur (choix méthodologique non pertinent, manque de justification, non disponibilité des données, etc.).

3. Annexe 1 – Contexte de la demande

3.1. Objet de la demande

L'évaluation économique de l'association sacubitril/valsartan (Entresto®) dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite est déposée auprès de la CEESP par le laboratoire Novartis pharma dans le cadre d'une première inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La demande entre dans le cadre du décret du 2 octobre n°2012-116. L'industriel revendique :

- une ASMR II pour son indication ;
- un impact attendu sur les dépenses de l'Assurance Maladie supérieur à 20 millions d'Euros TTC après 2 années de commercialisation.

3.2. Produit et indication concernés par la demande

Entresto® est le premier représentant d'une nouvelle classe (ARNI : Angiotensin receptor - neprilysin inhibitor). Il s'agit d'un sel complexe comprenant deux entités moléculaires (sacubitril et valsartan).

Le sacubitril est un inhibiteur de la néprilysine, entraînant une diminution de la dégradation des peptides natriurétiques, ce qui se traduit par une vasorelaxation (baisse de la pression artérielle, etc.). Le valsartan est un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII) bloquant le système rénine-angiotensine-aldostérone, ce qui limite l'action délétère sur le cœur et les vaisseaux de son hyperactivation prolongée.

Sur le site ClinicalTrials.gov, 35 essais sont répertoriés, dont : 18 sur l'hypertension dans des formes variées (essentielle, faible à modérée, sévère, liée à l'obésité, etc.), 5 sur l'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection réduite, 2 sur l'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée, 1 sur l'insuffisance cardiaque stable ou stabilisée après hospitalisation, et 2 étudiant le produit chez des patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique.

Considérant les 18 études dans l'hypertension, 1 étude est arrêtée, 7 études sont de phase II et les 10 études de phase III incluent des patients asiatiques. Il est précisé par Novartis qu'aucune demande d'extension d'indication n'est prévue dans l'hypertension en Europe.

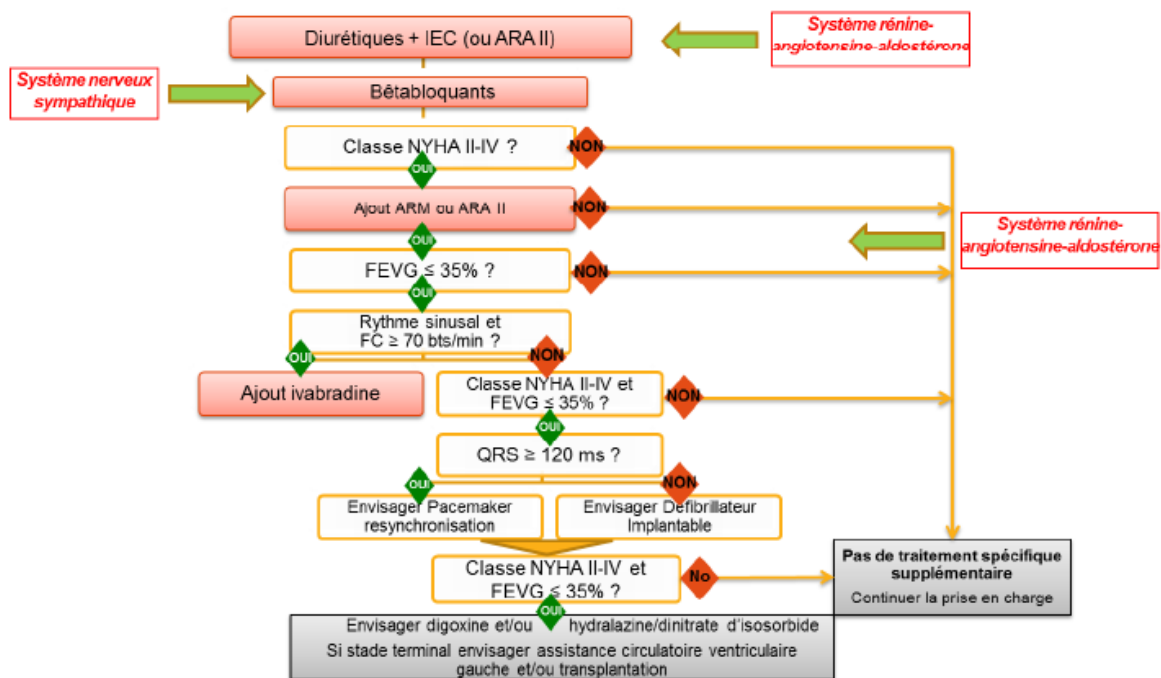
► Indications concernées par la demande

Le produit est indiqué dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite.

La demande d'inscription correspond à l'indication de l'AMM.

► Stratégie thérapeutique

Figure 1 : Recommandations de traitement dans l'IC



► Place dans la stratégie thérapeutique

Bien que l'indication de l'AMM soit très large, les données de l'étude PARADIGM-HF placent Entresto® dans la stratégie thérapeutique des patients IC classe NYHA II ou III avec une FEVG ≤ 35% préalablement traités par IEC ou ARA II.

► Population cible

La population correspondant au libellé de l'AMM est estimée, par l'industriel, entre 225 000 et 496 000 patients par an en France. La population rejointe à 5 ans correspondante est estimée à 136 973 patients par an.

En excluant les patients de stade IV selon la classification NYHA et en ne retenant que les patients déjà traités par IEC ou ARA II, l'industriel estime la population cible entre 162 000 et 357 000 patients par an.

3.3. Historique d'autorisation de mise sur le marché

Le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) d'Entresto® a été soumis le 16 décembre 2014. Ce dossier bénéficie d'un statut d'évaluation accélérée et un avis positif du Comité des médicaments à usages humains (CHMP) a été obtenu le 24 septembre 2015.

Le produit bénéficie de trois autorisations temporaires d'utilisation (ATU) nominatives sans protocole d'utilisation temporaire et d'une ATU de cohorte, octroyée par l'ANSM en mai 2015.

3.4. Historique du remboursement

Il s'agit de la première demande d'inscription.

Entresto® existe dans trois conditionnements : Entresto® 24mg/26mg en boîte de 28 comprimés, Entresto® 49mg/51mg en boîte de 56 comprimés, Entresto® 97mg/103mg en boîte de 56 comprimés.

Le laboratoire revendique un PFHT de ████████ € (██████████ € PPTTC) pour une boîte de 56 comprimés et un PFHT de ████████ € (██████████ € PPTTC) pour une boîte de 28 comprimés.

Selon l'industriel, la dépense annuelle moyenne par patient à ce prix est estimée à ████████ € PPTTC.

Le montant annuel remboursable à 5 ans, estimé par l'industriel sur la base d'une population rejointe définie sur l'AMM, est de ████████ d'euros.

3.5. Documents support de l'analyse critique

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

- Rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (dépôt le 6 novembre 2015) ;
- Rapport technique « Étude d'efficience » et ses annexes (version mise à jour, mars 2016) ;
- Réponses aux questions techniques adressées le 04 mars 2016.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Rapport soumis à la Commission de la transparence ;
- Version électronique du modèle économique au format Excel (mise à jour, mars 2016) ;
- Bibliographies du rapport de présentation et du rapport technique.

L'analyse critique évalue la recevabilité de l'évaluation économique au regard du guide méthodologique en vigueur (HAS, 2011).

4. Annexe 2 - Analyse critique détaillée de l'étude médico-économique

4.1. Objectif de l'étude médico-économique proposée

Objectif tel que proposé par les auteurs

L'évaluation a pour objectif d'analyser l'efficience d'Entresto® par rapport aux IEC dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite.

Analyse critique de l'objectif

L'objectif défini par l'industriel n'est pas suffisamment précis, quant à la population sur laquelle l'efficience pourra être interprétée.

L'essai PARADIGM-HF inclut des patients avec un FEVG \leq 35%, préalablement traités par un IEC ou un ARAII et stabilisés depuis au moins 4 semaines. En termes de sévérité, 94,4% des patients inclus sont en classes NYHA II et III, contre seulement 0,7% en classe IV.

Compte tenu des données cliniques disponibles dans l'essai PARADIGM-HF, démontrer l'efficience d'Entresto® dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite ne peut être considéré comme l'objectif de l'évaluation économique.

L'objectif de l'évaluation est d'analyser l'efficience d'Entresto® par rapport aux IEC chez des patients avec insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite de classe II ou III selon la classification NYHA, avec un FEVG \leq 35%, préalablement traités par IEC ou ARAII et stabilisés sous ce traitement.

L'efficience n'est pas démontrée :

- chez des patients naïfs de traitement,
- chez des patients non stabilisés sous le traitement standard,
- chez des patients avec une IC sévère (classe IV de la classification NYHA).

L'industriel estime que la population sur laquelle l'efficience est démontrée représente entre 72% et 85% de l'indication faisant l'objet de la demande de remboursement.

4.2. Choix structurants concernant l'étude économique

4.2.1 Les choix structurants tels que présentés par les auteurs

► L'analyse économique et le choix du critère de résultat

L'étude réalisée est une analyse coût-utilité dont le résultat est exprimé en coût par QALY.

L'analyse principale est complétée par une analyse de type coût-efficacité, dont le critère de résultat de santé est le nombre d'années de vie gagnées.

► La perspective

La perspective retenue dans l'analyse de référence est une perspective financeurs, considérant l'assurance maladie et les patients.

Une analyse complémentaire est proposée selon une perspective assurance maladie obligatoire (AMO).

► L'horizon temporel et l'actualisation

L'horizon temporel est défini vie entière par l'industriel.

Le taux d'actualisation est de 4%. Il est appliqué aux coûts et aux résultats de chaque traitement.

► La population d'analyse

La population d'analyse est définie par l'industriel sur la base de l'indication faisant l'objet de la demande de remboursement, à savoir les patients souffrant d'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite.

Deux sous-populations d'analyse sont définies : les patients tolérants aux IEC et les patients intolérants aux IEC recevant un ARAll. Cette dernière sous-population est analysée à titre exploratoire et représente 14% des patients selon l'étude EGB produite par l'industriel.

► Les stratégies comparées

Entresto® est comparé à un représentant de la classe des IEC, à savoir l'énalapril. Un effet de classe est considéré sur l'efficacité et la tolérance (Chatterjee S., Roy A., & Abbate A. et al., 2013).

Les ARAll ont été considérés dans l'analyse à titre exploratoire, en raison de l'absence de données de comparaison directe versus Entresto®.

Les associations fixes IEC/diurétique n'ont pas été retenues comme comparateurs. En raison de l'absence de flexibilité dans l'adaptation des doses, l'industriel considère que si l'on ne peut exclure totalement leur utilisation, elle devrait être restreinte. Par ailleurs, le recours à une association fixe, en lieu et place d'un IEC (ou ARAll) et d'un diurétique pris séparément, conduit à une diminution du coût de traitement moyen journalier de 0,14€ (coût du diurétique) pour le bras énalapril. Une telle différence de coût devrait avoir un impact minime sur le RDRC.

Dans les deux bras, les patients reçoivent en outre toutes les autres classes thérapeutiques recommandées dans la prise en charge de l'IC ou de ses comorbidités : diurétiques (thiazidiques et de l'anse), bêtabloquants, ARM, digoxine, ivabradine, statines, aspirine, anticoagulants oraux et anti-agrégants plaquettaires.

Au moment de la randomisation, 78% des patients recevaient un IEC et 94% prenaient un bêtabloquant, 83% recevaient un diurétique. De plus, 16% des patients avaient un défibrillateur à synchronisation automatique implantable.

4.2.2 Analyse critique concernant les choix structurants

► L'analyse économique et le choix du critère de résultat

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 perspective

La perspective n'est pas conforme aux recommandations de la HAS. Le choix d'une perspective financeur et non d'une perspective collective n'est pas argumenté.

Le choix de l'industriel est cependant acceptable dans le cadre de cette pathologie et de sa prise en charge.

► L'horizon temporel et l'actualisation

L'horizon temporel est défini vie entière, donc le modèle devrait être simulé jusqu'à ce que tous les patients soient décédés, ou devrait être calibré afin que tous les patients soient décédés au terme de la durée de simulation retenue (cf. 20 ans), ce qui n'est pas le cas.

Compte tenu de la faible proportion de patients vivants à 20 ans (respectivement 2% et 3% dans les 2 bras), l'impact est accepté comme négligeable.

Le taux d'actualisation retenu dans l'analyse de référence est conforme aux recommandations méthodologiques de la HAS.

► La population d'analyse

La population d'analyse se définit comme la population pour laquelle l'industriel revendique la capacité de documenter l'efficience du produit.

Or, l'impact du produit sur la morbi-mortalité n'est démontré que chez des patients avec insuffisance cardiaque symptomatique faible à modérée (NYHA II et III), une FEV₂ ≤ 35%, préalablement traités par IEC ou sartan et stabilisés sous ce traitement.

L'efficience ne pouvant être démontrée que pour cette sous-population de l'indication, la population d'analyse telle que définie par l'industriel n'est pas conforme.

► Les stratégies comparées

Le produit est comparé à Enalapril 20 mg, ce qui est la dose habituelle de maintien chez des patients stabilisés, comme c'est le cas des patients inclus dans l'essai PARADIGM-HF. Le choix de ce comparateur est pertinent dans la population d'analyse précédemment redéfinie.

4.3. La modélisation

1.1.1 La modélisation telle que présentée par les auteurs

► La population simulée

La population simulée correspond à la population de l'essai PARADIGM-HF (n=8399), ajustée sur l'âge et le sexe.

La méthode d'ajustement utilisée est celle dite de « *raking* » ou « *sample-balancing* ». Cette méthode statistique consiste à attribuer un poids plus important aux patients ayant des caractéristiques proches de la population française, afin d'améliorer la représentativité de la population simulée.

La population de référence retenue pour faire l'ajustement est celle de l'EGB, qui ne permet pas de distinguer les patients atteints d'IC avec fraction d'éjection réduite de ceux atteints d'IC avec fraction d'éjection préservée. Par rapport à l'EGB, l'essai inclut davantage d'hommes (78,2% vs 51,6) et l'âge moyen est plus bas (63,8 ans vs 74,8 ans).

Après ajustement, l'âge moyen d'entrée dans le modèle est de 71,8 ans.

Les autres caractéristiques de la population de l'essai sont les suivantes : la FEVG moyenne est de 30%, la cause de la cardiomyopathie est ischémique dans 60% des cas, et la majorité des patients ont des symptômes classés NYHA II (70%) ou NYHA III (24%) sur une échelle de I à IV.

L'Europe de l'ouest représente 24% de la population de l'essai.

Des analyses en sous-population ont été réalisées pour 39 sous-groupes spécifiés sur le plan d'analyse statistique de l'étude PARADIGM-HF ou identifiés de manière post-hoc par des cliniciens. Aucune modification de l'effet de traitement sur ces sous-groupes n'avait été mise en évidence.

► La structure du modèle

Type de modèle

La conception du modèle est fondée sur une revue de la littérature systématique concernant l'IC.

Le modèle retenu est un modèle de Markov à deux états (vivant/décédé) basé sur l'établissement de plusieurs équations de risque multivariées estimées sur des données individuelles. Le rejet d'un modèle de cohorte sur caractéristiques moyennes est lié au souci de prendre en compte correctement l'hétérogénéité de la population de l'essai clinique.

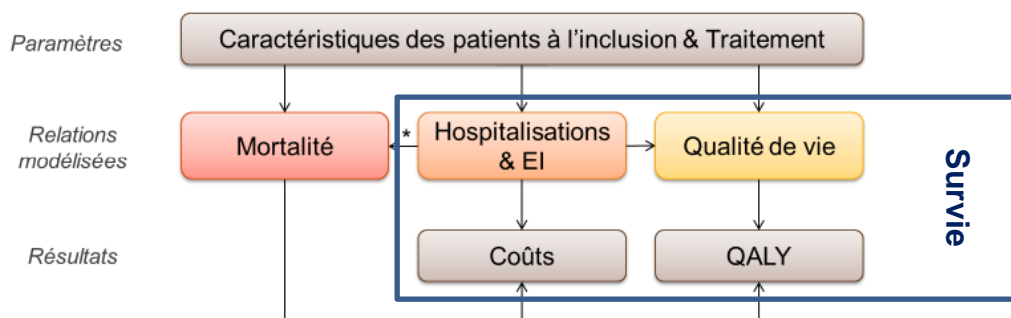
Quatre équations de risque ont été modélisées à partir des données individuelles des 8 399 patients permettant à chaque cycle : d'une part, de calculer la probabilité de transition vers l'état décès (fonction de survie) et, d'autre part, d'appliquer chez les patients vivants les fréquences d'événements (hospitalisation, événements indésirables fréquents et arrêts de traitement) et l'impact sur la qualité de vie (décréments et incréments d'utilité).

Ce n'est que lorsque les événements ont été prédits pour chaque patient de la cohorte en fonction de ses caractéristiques initiales, que les résultats sont moyennés.

Selon l'industriel, le modèle se différencie d'un modèle de simulation individuel par la prise en compte implicite de la dépendance temporelle, c'est-à-dire l'évolution des risques des patients en fonction des événements passés et de l'interaction entre tous les événements. Le modèle repose sur l'hypothèse que cette dépendance est implicitement contenue dans les résultats de l'essai clinique.

États du modèle

Deux états sont considérés dans le modèle : la survie et le décès.



* Relation non explicitement modélisée mais implicitement intégrée dans les données de mortalité

Événements intercurrents du modèle

Quatre événements intercurrents sont modélisés dans l'état « survie » : les hospitalisations, la dégradation de la qualité de vie dans le temps, les événements indésirables liés aux traitements et les arrêts de traitement.

- Le modèle intègre les hospitalisations toutes causes. Selon l'industriel, la stabilisation d'un patient IC permet également la stabilisation de ses comorbidités, notamment en cas de diabète, de BPCO ou de problèmes rénaux associés. Il est donc attendu qu'une amélioration de la fonction cardiaque ait un effet indirect sur les hospitalisations non directement liées à un ECV. Les conséquences des hospitalisations sont modélisées en appliquant des coûts et des désutilités spécifiques à la proportion de patients hospitalisés parmi les patients vivants à chaque cycle.
- Les événements indésirables pris en compte dans le modèle sont les 5 événements de tolérance pré-spécifiés dans le protocole de l'étude PARADIGM-HF : l'hypotension, la toux, les angioœdèmes, l'hypercréatininémie et l'hyperkaliémie. Les conséquences des effets indésirables sont modélisées en appliquant des coûts et des désutilités spécifiques à la proportion de patients subissant un EI parmi les patients vivants à chaque cycle.

- Pour les arrêts de traitement, le modèle applique à chaque cycle et dans chacun des bras, une proportion de patients recevant le traitement initial et une proportion de patients recevant le traitement après arrêt (les IEC après Entresto®, ou les ARA II après les IEC).
- Pour prendre en compte la dégradation de la qualité de vie au cours du temps, le modèle applique à chaque cycle un décrétement à tous les individus vivants.

Principales hypothèses simplificatrices

- La modélisation de la mortalité cardiovasculaire capture la progression de la maladie dans le temps.
- Les hospitalisations récurrentes ne sont pas modélisées (pas de sur-risque après une première hospitalisation). Seul le nombre d'hospitalisations avant la randomisation est pris en compte dans la modélisation.
- Les événements indésirables graves sont supposés pris en compte dans les hospitalisations.
- L'impact des arrêts de traitement sur l'efficacité est implicitement pris en compte dans l'intégration de données analysées en ITT.

► Prise en compte de la dimension temporelle

La durée de simulation est fixée à 20 ans dans l'analyse de référence.

La durée de cycle est fixée à 1 mois, afin d'être cohérente avec la périodicité de survenue des hospitalisations et des événements indésirables. Une correction de demi-cycle est appliquée selon la méthode statistique dite de « *life table* ».

Une extrapolation a été réalisée sur 20 ans, à partir des régressions modélisées sur les données individuelles de l'essai PARADIGM-HF (suivi médian de 27 mois, suivi maximal 51 mois).

- **La mortalité cardiovasculaire** est extrapolée en projetant la fonction de survie modélisée sur une loi paramétrique de Gompertz, estimée selon l'approche du hazard proportionnel. L'industriel justifie l'hypothèse de proportionnalité des risques à partir des données issues de PARADIGM-HF, qui ne montrent aucune tendance due au temps sur l'effet du traitement pour la mortalité cardiovasculaire ($p = 0,989$ pour l'interaction).
- **Les hospitalisations** sont extrapolées en supposant un taux d'hospitalisation individuel constant dans le temps.
- **Les taux mensuels d'effets indésirables et d'arrêts de traitement** sont extrapolés en supposant un risque individuel constant dans le temps.
- **La dégradation de la qualité de vie** est extrapolée en supposant une dégradation constante dans le temps.

► L'estimation des probabilités de transition

Sources de données

L'étude PARADIGM-HF est la source de données mobilisée pour estimer les probabilités de transition vers l'état décès pour raison cardiovasculaire. Il s'agit d'une étude pivot de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle et en groupes parallèles, contrôlé versus traitement actif (énalapril).

L'étude a été interrompue par décision du comité de suivi des données (DMC) lors de la troisième analyse intermédiaire, le nombre d'événements prévus ayant été atteint (critère primaire composite et mortalité cardiovasculaire). Le critère composite est constitué de la mortalité cardiovasculaire et de l'hospitalisation pour ECV. Le suivi moyen est de 27 mois, avec un suivi maximal de 51 mois.

Les données intégrées dans le modèle sont analysées selon le principe d'ITT après la randomisation.

Une phase de run-in a précédé la randomisation. Au total, 2084 patients (19,8%) ont été exclus (en incluant les déviations au protocole et les décès).

Mortalité cardiovasculaire

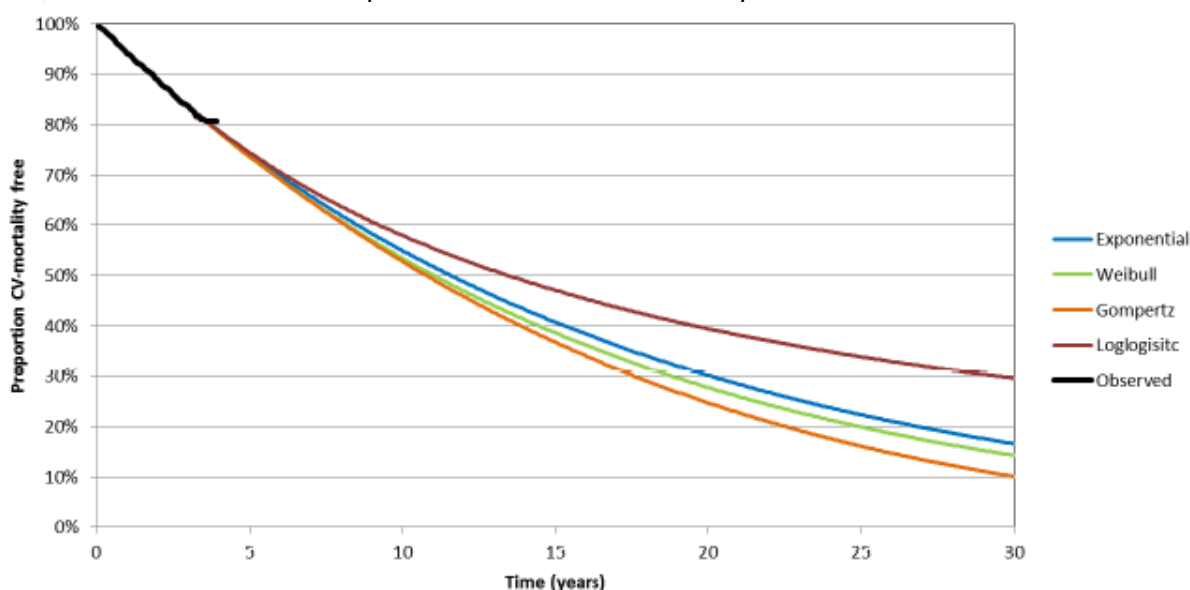
Le risque de mortalité cardiovasculaire (IC ou non IC) est modélisé par une fonction de survie paramétrique de Gompertz à partir des données de l'étude PARADIGM-HF, intégrant comme variables dépendantes le traitement, les caractéristiques des patients et le délai depuis la randomisation. Le coefficient d'Entresto® dans cette régression est interprétable comme un hazard ratio.

L'approche de sélection des covariables est décrite dans le rapport technique.

Six distributions différentes ont été envisagées : Exponentielle, Weibull, gamma généralisée, log-logistique, log-normale, Gompertz. En dehors de la distribution log-normale, les différences sur le critère AIC étaient insuffisantes pour distinguer les différentes distributions.

Selon l'industriel, le modèle de Gompertz a été retenu dans l'analyse de référence pour les raisons suivantes.

- Il est adapté à la modélisation de la survie humaine, car la mortalité est supposée augmenter à un rythme croissant.
- Les experts ont confirmé que l'extrapolation est cliniquement plausible.
- Il s'agit du modèle « conservateur ».
- Bien qu'en utilisant le score AIC, il n'y a pas de mesure objective de la justesse de l'ajustement, le modèle de Gompertz semble bien correspondre aux données de l'essai.



La survie est ensuite convertie en probabilité de transition mensuelle.

Mortalité non cardiovasculaire

La mortalité non cardiovasculaire par âge et par sexe est estimée de manière identique dans les deux bras, à partir des tables de mortalité de la population française (données INED 2012) en soustrayant la mortalité cardiovasculaire (données INSERM 2011).

Les taux de mortalité non cardiovasculaire annuels ont été convertis en taux mensuels, en supposant un taux constant sur l'année.

L'industriel note qu'établir la mortalité non cardiovasculaire au niveau de la population générale sous-estime vraisemblablement la mortalité en raison des comorbidités plus importantes dont souffrent les patients.

► **Estimation des probabilités de survenue d'événements dans l'état « survie »**

Hospitalisation toute cause

La fréquence annuelle d'hospitalisation toutes causes dans les deux bras est prédite en utilisant un modèle de régression binomial négatif. La sélection des covariables a été réalisée selon la même approche que décrite dans le rapport technique.

Le coefficient d'Entresto® dans cette régression est interprétable comme un risque relatif.

Le taux annuel d'hospitalisation est de 0,46% dans le bras Entresto® contre 0,54% dans le bras énalapril.

La fréquence annuelle est convertie en fréquence mensuelle en supposant un risque constant au cours de l'année.

Le modèle binomial négatif a été préféré à d'autres approches, telles que la régression de Poisson, pour les raisons suivantes.

- C'était le modèle pré-spécifié utilisé dans l'analyse primaire de PARADIGM-HF pour dénombrer les hospitalisations.
- Les modèles binomiaux négatifs sont généralement employés en cas de surdispersion. Dans tous les modèles, le paramètre de dispersion alpha a été observé pour être significativement supérieur à zéro ($p = 0,000$).
- Des modèles binomiaux négatifs ont été utilisés pour modéliser les taux d'hospitalisation chez les patients IC dans de multiples analyses publiées antérieurement.

Événements indésirables

Les fréquences annuelles de survenue des EI ont été calculées en utilisant le nombre total de survenue des EI et la durée totale d'exposition au traitement (respectivement 9 292 et 9 228 années-patients dans le bras Entresto® et énalapril), puis converties en probabilité mensuelle en supposant un risque constant sur l'année.

L'industriel note que l'impact attendu des EI sur l'évaluation est faible, car ces événements sont peu fréquents et les désutilités et les coûts associés sont limités.

Il note également que les effets indésirables rapportés durant la phase randomisée de l'étude tendront à être sous-estimés du fait de la phase de run-in. Pour autant, selon l'industriel, les patients exclus ont la caractéristique d'être intolérants d'emblée au traitement et ne seraient pas traités en vie réelle plus de 4 à 6 semaines, soit une période relativement brève au regard de l'espérance de survie de ces patients. L'impact sur le RDCR du fait des coûts de ces quelques semaines de traitement et de la gestion des EI devrait être minime, d'autant qu'il s'applique aux 2 bras de traitement. Ce biais étant valable pour les deux stratégies comparées, l'industriel n'est pas en mesure de conclure sur le caractère conservateur ou non de la méthode.

Arrêts de traitement

Dans l'essai PARADIGM-HF, 30% d'arrêts de traitement ont été observés, dont 1/3 ont été associés à un événement indésirable et 1/3 au décès du patient.

Une distribution de survie exponentielle a été choisie pour modéliser les arrêts de traitement. L'industriel justifie ce choix, en soulignant que cette fonction permet d'éviter l'extrapolation de la tendance observée après 33 mois, qui serait associée à des taux invraisemblablement élevés d'arrêt de traitement. Elle génère un risque constant d'arrêt de traitement dans le temps.

Dans le modèle, la probabilité mensuelle d'arrêter le traitement est de 0,0071 dans le bras Entresto® et de 0,0080 dans le bras énalapril.

Comme pour les effets indésirables, les arrêts de traitement sont sous-estimés en raison de la phase de run-in.

► Validation du modèle

Une vérification de la validité des calculs a été effectuée en interne par la personne en charge de la création du modèle, puis par une personne ayant des compétences de modélisation (liste des vérifications techniques réalisées dans le rapport).

La validité du modèle initial a été expertisée par une équipe académique anglaise (York Health Economic Consortium).

Un comité d'experts anglais et français, composé de 3 cardiologues et 3 économistes de la santé, a été consulté à plusieurs reprises (réunions physiques ou téléphoniques, entretiens individuels) afin de valider le choix des modèles de régression concernant la mortalité cardiovasculaire, les hospitalisations, la dégradation de la qualité de vie, ainsi que les éléments de modélisation concernant les arrêts de traitement et les événements indésirables les plus fréquents.

La validation de la méthode de paramétrage de la fonction de survie utilisée pour prédire la mortalité repose sur :

- la comparaison des données de survie issues de l'essai PARADIGM-HF et des données de survie modélisées ;
- la comparaison du HR estimé à partir du modèle de survie paramétrique de Gompertz (0.81, IC95% [0.72-0.90]) avec le HR estimé dans l'analyse statistique préliminaire de l'étude PARADIGM-HF (0.80, IC95% [0.71-0.89]) ;
- la mesure de concordance, qui est de 70% (IC95% [68% - 71%]).

La validation de la méthode de paramétrage de la fonction utilisée pour prédire les hospitalisations repose sur :

- la comparaison des résultats de la régression avec les résultats publiés par Griffith et al. sur l'ivabradine (Griffiths, Paracha, & Davies, 2014) ;
- la comparaison du HR estimé (0.84, IC95% [0.78-0.91]) avec le HR estimé dans l'analyse statistique préliminaire de l'étude PARADIGM-HF (0.84, IC95% [0.78-0.91]).

Relativement aux données de l'EGB, le taux annuel d'hospitalisation est sous-estimé (1,28% contre 0,46% dans le bras Entresto® et 0,54% dans le bras enalapril).

La validation de la méthode de paramétrage de la fonction utilisée pour prédire les arrêts de traitement repose sur :

- la comparaison de la proportion de patients ayant arrêté leur traitement à 27 mois dans l'essai PARADIGM-HF (19,8% vs 17,8% pour respectivement le bras enalapril et le bras Entresto®) et dans le modèle (20,9% vs 19,0% pour respectivement le bras enalapril et le bras Entresto®).

La validation des simulations spécifiques au bras enalapril repose sur la comparaison des simulations du modèle aux résultats observés dans l'essai SOLVD (mortalité CV, mortalité toutes causes, hospitalisations, EI).

1.1.2 Analyse critique concernant la modélisation

► La population simulée

Un travail d'ajustement de la population de l'essai a été réalisé selon une méthode acceptable.

Cependant, le choix de la population de l'EGB pour faire cet ajustement est critiquable. En effet, la population de l'EGB ne permet pas de distinguer entre ICFER et ICFEP, et l'étude ODIN semble

montrer que les caractéristiques des patients sont différentes en termes d'âge et de sexe. Les caractéristiques des patients français ICFER de l'étude ODIN sont très proches des caractéristiques des patients inclus dans l'essai PARADIGM-HF. L'ajustement sur l'EGB ne paraît donc pas pertinent considérant la population d'analyse définie.

L'analyse de sensibilité réalisée à partir des caractéristiques de la cohorte française ODIN et sans ajustement permet de contrôler que l'ajustement réalisé n'est pas favorable au produit et que l'impact sur le RDCR est modéré (réduction du RDCR de 6%).

Par ailleurs, la réalisation d'une période de run-in dans l'essai PARADIGM-HF conduit à sélectionner uniquement des patients a priori tolérants aux deux produits Entresto® et énalapril. Au total, 80,2% des patients ont pu être randomisés suite à la période de run-in (en incluant les déviations au protocole et les décès).

En conséquence, la population simulée est cohérente avec la sous-population d'analyse définie sur des patients non intolérants aux IEC, mais elle n'est pas représentative en termes de tolérance et de persistance des patients susceptibles de recevoir Entresto® pour la première fois (cf. p. 22).

Tableau 2 : Motifs d'arrêts de traitement au cours de la phase de run-in de l'essai PARADIGM-HF

	Énalapril run-in N = 10513 n (%)	Entresto® run-in N = 9419 n (%)
Nombre total de patients ayant interrompu le traitement	n = 1102 (10,5)	n = 982* (10,4)
EI	591 (5,62)	551 (5,85)
Toux	49 (0,47)	15 (0,16)
Hyperkaliémie	174 (1,66)	125 (1,33)
Hypotension	146 (1,39)	164 (1,74)
Dysfonction rénale	181 (1,72)	174 (1,85)
Autres	102 (0,97)	132 (1,40)
Anomalies biologiques	66 (0,63)	59 (0,63)
Retrait de consentement	171 (1,63)	100 (1,06)
Décès	49 (0,47)	47 (0,50)
Perdu de vue	39 (0,37)	26 (0,28)
Déviations au protocole	79 (0,75)	92 (0,98)
Raison administrative	20 (0,19)	29 (0,31)
Autre	81 (0,77)	65 (0,69)

**Incluant 6 patients en échec de run-in ayant été randomisés, et ne prenant pas en compte un patient ayant complété le run in sans avoir été randomisé*

► La structure du modèle

Le choix d'un modèle de Markov est adapté, mais il reste limité par rapport à un modèle de niveau individuel pour prendre en compte l'hétérogénéité de l'évolution de chaque patient. Seule l'hétérogénéité à l'entrée du modèle est prise en compte.

Ceci est d'autant plus dommageable que la modélisation en deux états ne permet pas de modéliser de manière correcte l'évolution de la santé la cohorte, puisque seule la mortalité et la qualité de la vie individuelles évoluent dans le temps.

Le choix de considérer les hospitalisations toutes causes est justifié par l'industriel et sa justification est acceptable. L'analyse de sensibilité montre un impact relativement modéré de ce choix (RDCR +7% si on exclut les hospitalisations non liées à un ECV).

Le choix de considérer uniquement 5 événements indésirables est insuffisamment justifié. Compte tenu du profil de tolérance d'Entresto® par rapport à enalapril, il n'est pas attendu d'impact significatif favorable au produit.

Prise en compte de la dimension temporelle

La durée de simulation

La durée de simulation de 20 ans paraît longue compte tenu de l'âge moyen des patients en vie réelle et de l'espérance de vie relativement courte, surtout après une hospitalisation. Une durée de simulation maximale fixée sur un âge (85 ou 90 ans) et non sur une durée aurait été plus pertinente pour prendre en compte l'hétérogénéité des âges à l'inclusion et compte tenu de l'effet de l'âge sur la mortalité et sur les hospitalisations.

Les analyses de sensibilité réalisées sur des durées inférieures permettent de contrôler que l'impact sur le RDCR est modéré à 15 ans (\nearrow RDCR 7%).

La durée des cycles

La durée des cycles est précisée (1 mois) et ce choix est justifié par les auteurs. Il est cohérent par rapport aux traitements étudiés.

Les méthodes d'extrapolation

Les méthodes d'extrapolation sont précisées.

Concernant la mortalité cardiovasculaire, l'extrapolation repose sur l'hypothèse de proportionnalité des risques, qui conduit à supposer un effet traitement constant sur les 20 années simulées. Plusieurs analyses ont été présentées afin de justifier cette hypothèse. En revanche, les hypothèses sous-jacentes à l'extrapolation des effets indésirables et des hospitalisations ne sont pas clairement explicitées (taux individuels constants dans le temps).

Le choix d'un taux d'hospitalisation constant dans le temps est critiquable.

Si le modèle permet de simuler une cohorte avec des risques d'hospitalisation hétérogènes à l'inclusion, il ne permet pas de simuler la dégradation de l'état de santé de la cohorte dans le temps. La probabilité d'hospitalisation déterminée pour chaque patient en fonction de ses caractéristiques initiales ne change pas au cours du temps. Ainsi, la modélisation de la fréquence d'hospitalisation ne permet pas de prendre en compte un sur-risque en fonction du nombre d'hospitalisations antérieures intervenues dans le modèle.

► Estimation des probabilités de transition

Données sources

Les données sources pour l'évaluation de la mortalité cardiovasculaire (essai PARADIGM-HF) ne permettent pas de fonder une conclusion robuste en termes d'efficience chez les patients sévères au moment de l'instauration de traitement et chez les plus de 75 ans.

En effet, l'essai n'inclut quasiment pas de patients au stade IV d'insuffisance cardiaque (0,7%) et inclut peu de patients de plus de 75 ans (18,5%).

L'analyse de référence modélise un effet traitement toute chose égale par ailleurs (HR=0.81), alors que l'efficacité d'Entresto® chez les plus de 75 ans ne peut être considérée comme clairement établie. Les données chez ces patients ne permettent pas de mettre en évidence un effet traitement significatif.

Une analyse de sensibilité, supposant un différentiel d'effet nul après 75 ans (HR=1), montre que l'incertitude générée par l'absence de démonstration d'un effet traitement après 75 ans a un impact important sur le résultat (\nearrow RDCR+59%).

Choix de la fonction de modélisation pour ajuster les données

Pour modéliser la mortalité cardiovasculaire, l'industriel a retenu une fonction qui ne présente pas le meilleur ajustement aux données observées selon le critère statistique AIC. L'argument avancé d'un choix conservateur est contredit par l'analyse de sensibilité présentée, puisque le choix de la fonction Weibull augmente le RDCR de 2%. Par ailleurs, au vu de l'intervalle de confiance associé au critère de discrimination C, la performance du modèle est modeste selon les critères définis par Rahimi et al. Ce choix repose donc uniquement sur un avis d'experts non clairement rapporté.

Pour modéliser la mortalité non cardiovasculaire, l'industriel a adopté une hypothèse d'équivalence avec la population générale. Il reconnaît une probable sous-estimation, favorable au produit (cf. analyse de sensibilité, \uparrow RDCR de +2% à +9%).

Considérant les éléments apportés par l'industriel, les choix réalisés pour modéliser la mortalité conduisent à surestimer la mortalité cardiovasculaire (surestimation de l'effet traitement absolu d'Entresto®) et à sous-estimer la mortalité non cardiovasculaire. Ces deux choix sont favorables au produit.

► **Estimation des probabilités de survenue d'événements dans l'état « survie »**

Sources de données

L'utilisation de données post-randomisation pour estimer les effets indésirables et les arrêts de traitement, après exclusion de 20% de patients au cours de la phase de run-in, n'aura vraisemblablement pas le même impact dans les deux bras de traitement en termes de transposition des résultats, compte tenu de la population d'analyse (patients prétraités par IEC ou ARAI) et de la place revendiquée du produit (seconde ligne).

Les effets indésirables simulés dans le bras IEC vont correspondre aux effets indésirables attendus chez des patients déjà traités et tolérants aux IEC. En revanche, les effets indésirables simulés dans le bras Entresto® ne vont pas correspondre aux effets indésirables attendus chez des patients nouvellement traités par Entresto®.

Considérant les données de tolérance présentées par l'industriel (étude PARAMOUNT de phase II, étude TITRATION chez des patients ICPEP), l'impact de la phase de run-in semble faible en ce qui concerne les effets indésirables.

Aucune donnée n'a été présentée concernant l'impact de la phase de run-in sur les arrêts de traitement. Or, la fréquence d'arrêt de traitement a une influence sur l'estimation du RDCR (+7% pour une augmentation des taux d'arrêt de +20%). Une sous-estimation des arrêts de traitement en raison de la phase de run-in aurait pour conséquence de sous-estimer le RDCR.

Méthode d'estimation

Le choix des fonctions retenues pour modéliser les hospitalisations et les arrêts de traitement est présenté sans alternatives.

Les éléments apportés par l'industriel pour valider ses choix semblent indiquer une sous-estimation des hospitalisations par rapport aux observations de l'EGB.

► **Validation**

La méthode de validation est clairement détaillée et l'effort pour valider au mieux les simulations du modèle est à souligner.

4.4. Mesure et valorisation de la qualité de vie

4.1.1 Evaluation de la qualité de vie telle que présentée par les auteurs

► Méthode et données

Utilités liées à l'état de survie

Le modèle ne considère qu'un seul état, mais intègre une dégradation de la qualité de vie dans cet état, constante dans le temps, ainsi que des désutilités liées aux effets indésirables, aux hospitalisations. Un effet traitement positif d'Entresto® est également considéré.

Source de données

La qualité de vie a été mesurée par le questionnaire EQ-5D-3L dans l'essai clinique PARADIGM-HF à l'inclusion, puis à 4 mois, 8 mois, 24 mois, 36 mois et à la fin de l'étude.

Ils ont été valorisés à partir de la matrice française.

A la randomisation, le score EQ-5D était en moyenne de 0,742 pour le bras Entresto® et 0,736 pour le bras énalapril. La différence entre les 2 bras n'était pas significative. Après pondération des patients en fonction des caractéristiques de l'EGB, le score moyen s'est réduit à 0,69.

Estimation des incréments ou décréments d'utilité intégrés dans le modèle

Les mesures répétées de qualité de vie disponibles dans l'essai permettent de modéliser la qualité de la vie liée à la santé en utilisant un modèle de régression à effets mixtes considérant une diminution constante dans le temps de l'utilité et intégrant les variables suivantes : le bras de traitement, les caractéristiques des patients à l'inclusion et le temps depuis la randomisation.

La sélection des covariables a été réalisée selon la même approche que décrite dans le rapport technique.

Les incréments et décréments d'utilité intégrés dans le modèle sont estimés à partir des coefficients de ce modèle de régression.

Tableau 3 : Incréments et décréments d'utilité intégrés dans le modèle

Effet	Valeur	Commentaire
Effet positif du traitement par Entresto®	+0,013 (p<0,001)	Appliqué à chaque cycle
Dégradation de la qualité de vie dans le temps	-0,001 (p<0,001)	Appliqué à chaque cycle
Effet aigu d'une hospitalisation	-0,121 (p<0,001)	Appliqué sur 1 mois
Effet à long terme d'une hospitalisation	-0,061 (p<0,001)	Appliqué sur 2 mois
Hypotension	-0,08	-0,036 (p<0,001). Durée de 64,9 jours. Appliqué au cycle d'occurrence
Toux	-0,07	-0,028 (p<0,001). Durée de 73,3 jours. Appliqué au cycle d'occurrence

Les données issues de PARADIGM-HF montrent que les variations de l'utilité dans le temps par rapport au score à l'inclusion sont significativement différentes entre les deux traitements. L'industriel présente plusieurs analyses afin de démontrer que la supériorité de l'association Entresto® en termes de qualité de vie ne peut pas être expliquée uniquement par la réduction des hospitalisations et un profil de tolérance différent. Selon l'industriel, l'impact d'Entresto® sur la qua-

lité de vie se manifeste en réduisant la symptomatologie de l'insuffisance cardiaque (essoufflement, fatigue, gonflement des pieds, chevilles ou jambes).

Ce bénéfice clinique a été démontré dans l'essai PARADIGM-HF par le questionnaire KCCQ (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire). La différence entre les 2 groupes était de 1,64 (IC95% = [0,63 ; 2,65], $p = 0,0007$, unilatéral). Ce bénéfice a été observé dans tous les champs du questionnaire, et ce tout au long du suivi de l'essai.

► Résultats

Entresto® permet d'obtenir un gain de QALY et d'années de vie par rapport aux IEC (Tableau 4).

Tableau 4 : Résultats de la modélisation en années de vie et en QALYs

Traitement	Années de vie	ΔAV	QALYs	$\Delta QALY$
IEC	6,07		3,951	
Entresto®	6,55	0,48 (6 mois)	4,326	0,375 (4,5 mois)

4.4.2 Analyse critique de l'estimation des résultats de santé

► Méthode et données

L'application d'un décrétement d'utilité à chaque cycle permet de prendre en compte, dans une certaine mesure, la dégradation de la qualité de vie en fonction du temps. Mais le décrétement d'utilité appliqué à chaque cycle correspond en fait au coefficient associé à l'âge dans le modèle de régression, toutes choses égales par ailleurs. Le modèle permet donc de capter l'impact négatif de l'âge sur l'utilité, mais pas l'impact de la dégradation de la qualité de vie associée à la dégradation de la pathologie.

Or, la régression permettait de capter l'effet de la sévérité sur la qualité de vie, avec des coefficients de -0,012 (NYHA II vs I), - 0,062 (III vs I) et -0,117 (IV vs I).

En appliquant une désutilité constante dans le temps pour les hospitalisations, le modèle ne permet pas de prendre en compte une sévérité croissante des hospitalisations dans la cohorte. La régression capte l'hétérogénéité de la sévérité des hospitalisations au moment de l'entrée dans le modèle, mais il est vraisemblable que la ventilation des hospitalisations par niveau de sévérité dans la cohorte va évoluer au cours du temps avec une proportion de plus en plus importante des hospitalisations sévères. Ce phénomène n'est pas modélisé.

Par ailleurs, l'absence d'une désutilité associée à une aggravation de la fonction rénale, à une hyperkalémie, et aux angio-oedèmes n'est pas justifiée et son impact sur le RDCR n'est pas discuté. Considérant les fréquences de ces EI, l'impact attendu sur le résultat est faible.

La méthode d'estimation des désutilités associées aux hospitalisations et aux effets indésirables n'est pas la même.

► Présentation des résultats

Les incréments et décréments d'utilité intégrés dans le modèle sont clairement présentés par les auteurs.

4.5. Mesure et valorisation des coûts

4.5.1 Evaluation des coûts telle que présentée par les auteurs

► Coûts pris en compte

Seuls les coûts directs sont pris en compte dans l'analyse de référence, pour l'assurance maladie et pour le patient (reste à charge) : coût d'acquisition des traitements d'études et des traitements standards, coût d'hospitalisation, coût de suivi (consultations), coût des événements indésirables.

► Mesure, valorisation et calcul des coûts

Les coûts sont rapportés en Euro 2015 en appliquant l'évolution de l'indice des prix à la consommation- services de santé.

Tableau 5. Volumes consommés et coûts unitaires

Ressources	Fréquences/Volume	Coût ₂₀₁₅ (PPTTC, €)	Sources
Coût d'acquisition			
Entresto®	100mg, 4x/j	■	Hypothèse (Novartis)
IEC	Fréquence pondérée	€ 0,30 / j	Parts de marché (EGB)
ARAII		€ 0,39 / j	Posologies théoriques (RPC)
Diurétiques		€ 0,14 / j	PPTTC (BdM, 07/2015)
Bêtabloquants		€ 0,22 / j	
ARM		€ 0,34 / j	
Digoxine		€ 0,09 / j	
Ivabradine		€ 3,38 / j	
Statines		€ 0,41 / j	
Aspirine		€ 0,10 / j	
Anticoagulants oraux		€ 0,63 / j	
Anti-agrégants plaquettaires		€ 0,76 / j	
Coût de suivi (consultations)			
Cardiologue	0,67 consult /an	€ 75,54	Fréquence (EGB)
Généraliste	9,31 consult/an	€ 43,47	Tarifs 2015 (Ameli)
Coût moyen mensuel		€ 37,95	Dépassements (Open DAMIR, 2014)
Coût des hospitalisations			
Pour IC	10%	€ 4 883,53	Fréquence (PARADIGM-HF)
Pour ECV (hors IC)	19%	€ 6 159,00	Ventilation des séjours (EGB)
Pour autre cause	71%	€ 3 164,92	Valorisation (ENCC 2012)
Coût moyen pondéré		€ 3 896,67	
Coût de transport	1/hospit	€ 88,51	Cour des comptes (données 2010)
Coût des effets indésirables (par évènement)			
Hypotension	Détaillé dans le rapport	€ 119,01	Volume : avis d'un expert
Toux		€ 140,95	Tarifs 2015 (CCAM, NABM, BdM)
Angioedème		€ 161,61	Urgence (DREES)
Hypercréatininémie		€ 86,13	Dépassements (Open DAMIR, 2014)
Hyperkaliémie		€ 87,48	

Acquisition

Les coûts d'acquisition tiennent compte des frais de dispensation, ainsi que de la répartition générale/princeps et des conditionnements (nombre de boîtes remboursées par marque pour chaque DCI selon l'EGB).

Les coûts de traitement appliqués à la proportion de patients avec un changement de traitement sont ceux du nouveau traitement (les IEC après Entresto®, ou les ARA II après les IEC).

Hospitalisation

L'estimation des consommations des ressources associées aux hospitalisations est basée sur les données de l'étude PARADIGM-HF.

La valorisation des hospitalisations prend en compte la nature de l'hospitalisation (hospitalisation pour IC, pour ECV hors IC, pour autre cause).

La ventilation des hospitalisations en fonction de la nature de l'hospitalisation se fait par analyse des données EGB sur la base des GHM : IC (05M09 et 05C14), ECV hors IC (code 05, à l'exclusion des codes IC), autres (tous les codes hors 05), en incluant les différents niveaux de sévérité possibles des racines des GHM. La ventilation des hospitalisations suppose des taux constants dans le temps. Selon l'industriel, cette méthode transversale permet de capturer tous les niveaux de sévérité, même si le modèle ne permet pas de faire évoluer le coût d'hospitalisation au cours du temps.

Un coût de transport en ambulance a été appliqué à chaque hospitalisation.

Décès

Aucun coût n'est appliqué pour la fin de vie. L'impact sur la différence de coût total est marginal compte tenu du faible nombre de patients vivants à la fin de la durée de simulation.

Les coûts des événements indésirables liés aux traitements

Les coûts de prise en charge tiennent compte des consultations, des examens biologiques, des passages en service d'urgence et des prescriptions de médicaments. Les volumes de consommation sont estimés sur l'avis d'un expert et présentés dans le rapport technique (Pr. Ariel Cohen).

Les hospitalisations générées par les événements indésirables ne sont pas comptabilisées spécifiquement, dans la mesure où il est considéré qu'elles sont intégrées dans la fréquence d'hospitalisation toutes causes.

Les coûts des médicaments intègrent les honoraires de dispensation.

► Résultats de l'analyse de coût

Dans l'analyse de référence, le coût total moyen par patient sous Entresto® sur l'horizon temporel vie entière est de ████████ €, dont ████████ € de coût de traitement (40%).

Les coûts dus à l'allongement de la vie dans le bras Entresto® sont estimés à ████████ €, ce qui représente 21% de la différence de coût moyen.

Tableau 6 : Coûts par postes de consommation de soins sur l'horizon temporel, actualisés à 4% (source industriel)

	Traitement	Traitements standards	Suivi	Evènements indésirables	Hospitalisation	Coût total
Entresto®	11 092	2 926	2 981	147	10 230	27 377
IEC	738	2 712	2 763	139	11 111	17 462
Différence	10 354	214	218	9	-881	9 915

Analyse critique de l'évaluation des coûts

Les postes de coûts intégrés dans le modèle sont clairement présentés et justifiés. Les résultats sont clairs et détaillés par poste de coût.

On retrouve dans l'évaluation des coûts, la limite d'une ventilation des hospitalisations par niveau de sévérité constante dans le temps, précédemment développée pour les résultats de santé. Le modèle ne permet pas de prendre en compte, dans l'évaluation des coûts, une sévérité croissante des hospitalisations dans la cohorte. La ventilation observée dans l'étude EGB capte l'hétérogénéité de la sévérité des hospitalisations au moment de l'entrée dans le modèle, mais il est vraisemblable que la ventilation des hospitalisations par niveau de sévérité dans la cohorte va évoluer au cours du temps avec une proportion de plus en plus importante des hospitalisations sévères. Ce phénomène n'est pas modélisé.

Les doses utilisées pour estimer les coûts d'acquisition sont les doses théoriques. Selon les données de l'essai, la dose moyenne utilisée dans les deux bras représente 94% de la dose théorique. Il est admis que cela n'a pas d'impact sur l'estimation du RDCR.

4.6. Présentation des résultats et analyses de sensibilité

Résultats de l'étude économique - Présentation par les auteurs

► Résultats

Sur un horizon temporel vie entière, avec une durée de simulation maximale de 20 ans, dans une perspective financeurs et pour un prix revendiqué de Entresto® de ████████ €PPTTC (hors honoraire de dispensation), les auteurs estiment un RDCR de Entresto® versus IEC de 26 418 €/QALY.

Tableau 7 : Résultats de l'analyse coût-utilité (source : rapport technique MAJ, mars 2016)

Stratégie	Coûts (€)	QALYs	Δ Coûts	Δ QALYS	RDCR (€/QALY)
IEC	17 462	3,951			
Entresto®	27 377	4,326	9 915	0,375	26 418 €/QALY

Analyses en sous-population

Des analyses sont présentées sur 39 sous-populations spécifiées dans le plan statistiques ou identifiées post-hoc par des cliniciens. Seules celles qui ont été interprétées par l'industriel sont reprises ici.

Une sévérité à l'inclusion plus forte tend à augmenter le RDCR (24 468€/QALY pour les NYHA I-II vs 26848€/QALY pour les NYHA III-IV)². Ceci s'explique dans la mesure où les patients les moins sévères ont une espérance de vie plus importante et qu'ils vont donc pouvoir accumuler plus de QALYs au cours de leur vie à un coût annuel par ailleurs plus faible.

Dans l'essai PARADIGM-HF, 24% des patients inclus sont originaires d'Europe de l'ouest. Selon l'industriel, le RDCR plus faible (-4%) serait dû à un plus grand nombre d'évènements évités, signifiant des économies plus importantes sur les coûts d'hospitalisations (+57%). Le gain d'espérance de vie est par ailleurs plus faible que sur la population totale (0,87 vs 0,91).

Analyses complémentaires

L'analyse en année de vie gagnée présente un RDCR plus favorable au produit Entresto®.

² Ces analyses ont été réalisées sur l'analyse de référence initiale, mais leur interprétation est complètement transposable à l'une ou l'autre des nouvelles analyses de référence.

Tableau 8 : Résultats de l'analyse cout-efficacité (source : rapport technique MAJ, mars 2016)

Stratégie	Coûts (€)	AVs	Δ Coûts	Δ AV	RDCR (€/AV)
IEC	17 462	6,07			
Entresto®	27 377	6,55	9 915	0,48	20 684 €/AV

Une analyse complémentaire exploratoire a été proposée chez les patients intolérants aux IEC, ce qui a pour conséquence d'adopter les ARAII comme comparateurs. Le résultat de cette analyse est très proche du résultat de l'analyse principale versus IEC.

Tableau 9 : Résultats de l'analyse coût-utilité chez les patients intolérants aux IEC (source : rapport technique MAJ, mars 2016)

Stratégie	Coûts (€)	QALYs	Δ Coûts	Δ QALYS	RDCR (€/QALY)
ARAI	17 595	3,95			
Entresto®	27 445	4,33	9 850	0,38	26 228 €/QALY

► Exploration de l'incertitude

Des analyses de sensibilité déterministes et probabilistes ont été réalisées afin de caractériser l'incertitude du modèle pour l'analyse de référence.

a) Incertitude liée aux choix structurants de l'évaluation

Perspective

En adoptant une perspective Assurance maladie obligatoire, le RDCR est estimé à 16 646 €/QALY (-37%), avec une réduction du différentiel de coût (6 247€ vs 9 915€).

Horizon temporel / Durée de simulation

Les RDCR sont estimés à 33 782 €/QALY (+28%) à 10 ans, 28 338 €/QALY à 15 ans (+7%) et 25 629 €/QALY (-3%) à 30 ans.

Selon l'industriel, un choix inférieur à 20 ans ne permettrait pas de capturer l'impact d'Entresto® sur le long terme, en particulier en termes d'hospitalisations évitées. Ceci expliquerait la croissance du RDCR lorsque l'horizon temporel est réduit.

Taux d'actualisation

Les RDCR sont estimés à 23 258 €/QALY (-12%), 25 225 €/QALY (-4%) et 27 216 €/QALY (+3%) pour des taux d'actualisation de 0%, 2,5% et 5% respectivement.

b) Incertitude liée aux hypothèses retenues dans le modèle

▲ Simulation d'une population présentant les caractéristiques de l'EGB

Plusieurs hypothèses sont testées modifiant la population simulée.

- Simulation d'un patient moyen doté des caractéristiques moyennes de la population de l'essai (23 907 €/QALY ; ↘RDCR de 9%)
- Absence d'ajustement (24 945 €/QALY ; ↘RDCR de 6%)
- Ajustement sur les données de la cohorte ODIN (24 925 ; ↘RDCR de 6%)

Le choix retenu par l'industriel dans l'analyse de référence est défavorable au produit.

▲ Modélisation de la mortalité

Selon l'industriel, les analyses portant sur les différentes hypothèses en termes de mortalité montreraient un impact faible sur le résultat (choix du modèle de survie, hypothèse d'une mortalité non cardiovasculaire identique à celle de la population générale).

- Mortalité cardiovasculaire

Une première analyse teste l'impact de l'utilisation d'une fonction de Weibull à la place d'une fonction de Gompertz. Cela a peu d'impact (26 876€/QALY ; ↗RDCR de 2%).

Une seconde analyse teste le rejet de l'hypothèse d'un effet traitement sur la vie entière. Cela se traduit par une augmentation significative du RDCR de 71% avec un effet limité à 5 ans, de 16% avec un effet limité à 10 ans et de 3% avec un effet limité à 15 ans.

Une troisième analyse teste l'impact d'une hypothèse d'effet traitement nul sur la mortalité cardiovasculaire après 75 ans. Cela revient à considérer que l'effet d'Entresto® ne s'applique que sur une durée moyenne de 3 ans, puisque l'âge moyen d'entrée dans le modèle est de 71,8 ans. L'impact est très important avec un RDCR de 41 950 €/QALY (+59%). Cependant, l'industriel souligne que les données ne permettent pas de conclure à une absence d'effet après 75 ans, puisque la p-value du test d'interaction n'est pas significative (puissance statistique insuffisante pour une analyse en sous-groupe).

- Mortalité non cardiovasculaire

Deux analyses testent l'impact d'une sous-estimation de la mortalité non cardiovasculaire dans le modèle, en raison de comorbidités plus importantes dans la population IC par rapport à la population générale, dont sont extraites les données.

La première suppose un risque doublé (28 771 €/QALY ; ↗RDCR de 9%).

La seconde repose sur la mortalité toutes causes observée dans l'essai (27 036 €/QALY ; ↗RDCR de 2%).

▲ Modélisation des hospitalisations toutes causes

Si l'hypothèse d'un effet d'Entresto® sur les hospitalisations non cardiovasculaires est rejetée, cela se traduit par une augmentation du RDCR (28 211€/QALY ; +7%).

▲ Évolution de la qualité de vie au cours du temps

Selon l'industriel, les analyses portant sur l'hypothèse d'une qualité de vie se dégradant au cours du temps montrent que le choix retenu dans l'analyse principale est défavorable au produit, avec un impact modéré. Il explique les résultats ci-dessous par une espérance de vie supérieure dans le bras Entresto®, au cours de laquelle les décrets d'utilité vont impacter de façon plus importante le bras Entresto®.

- Absence de dégradation de la qualité de vie au cours du temps (23 306 ; ↘RDCR de 12%)
- Dégradation de la qualité de vie non linéaire dans le temps, avec une diminution réduite de moitié (24 754 ; ↘RDCR de 6%)
- Dégradation de la qualité de vie non linéaire dans le temps, avec une diminution doublée (30 528 ; ↗RDCR de 15%).

Selon l'industriel, l'impact sur le RDCR est modéré.

Une autre analyse de sensibilité, supprimant l'effet des hospitalisations sur la qualité de vie, ne montre aucun impact sur le RDCR.

▲ Hypothèses nécessaires au calcul des coûts

La valorisation des hospitalisations tient compte de la ventilation des séjours en fonction du type d'hospitalisation. Si les taux appliqués sont les taux observés dans l'essai PARADIGM-HF à la place des taux observés dans l'EBG, le RDCR décroît légèrement (25 939 €/QALY ; -2%). Cette

réduction s'explique par un coût moyen d'hospitalisation plus élevé en raison d'une moindre proportion d'hospitalisations non cardiovasculaires (moins coûteuses).

c) Incertitude liée aux données cliniques, de coût et d'utilité, entrées dans le modèle

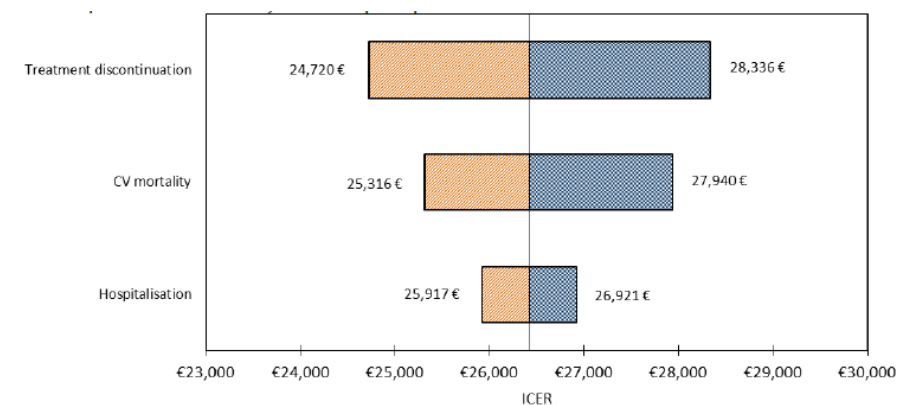
L'impact de l'incertitude inhérente à l'estimation des principales variables du modèle est exploré par des analyses de sensibilité déterministes et probabilistes.

Analyses de sensibilité déterministes

Différents types d'analyses de sensibilité déterministes ont été réalisées : (i) analyses globales testant l'impact de l'incertitude associée à l'estimation des fréquences de mortalité cardiovasculaire, d'hospitalisation et d'arrêts de traitements ; (ii) analyses détaillées testant l'impact de l'incertitude statistique associée à l'estimation de chacun des 427 coefficients ou variables ; (iii) analyses spécifiques sur le prix d'Entresto®, le score d'utilité à l'inclusion et les ressources consommées lors d'une hospitalisation.

(i) Analyses globales testant l'impact de l'incertitude statistique associée à l'estimation de la mortalité cardiovasculaire, des hospitalisations et des arrêts de traitements

Des analyses spécifiques ont été réalisées pour comprendre l'impact global d'une sous-estimation ou surestimation de la mortalité CV, des arrêts de traitement et des hospitalisations. Ces analyses ont été réalisées sur les données individuelles en augmentant ou diminuant directement chaque taux de chaque patient de plus ou moins 20%.



(ii) Analyses détaillées testant l'impact de l'incertitude associée à l'estimation de chacun des 427 coefficients ou variables

Le tableau ci-dessous reprend les bornes hautes et basses des 10 coefficients ou variables qui ont le plus d'impact sur le RDCR de l'analyse réalisée sur les caractéristiques moyennes. Le graphique de tornado correspondant est présenté à la suite.

La mortalité cardiovasculaire est une des variables qui a le plus d'influence sur le RDCR (cf. analyse globale ci-dessus). Il est attendu que les coefficients affectant la modélisation de la mortalité cardiovasculaire soient parmi les plus sensibles.

Dans cette analyse, deux facteurs apparaissent comme déterminant : l'effet traitement associé à Entresto® et l'âge d'instauration du traitement.

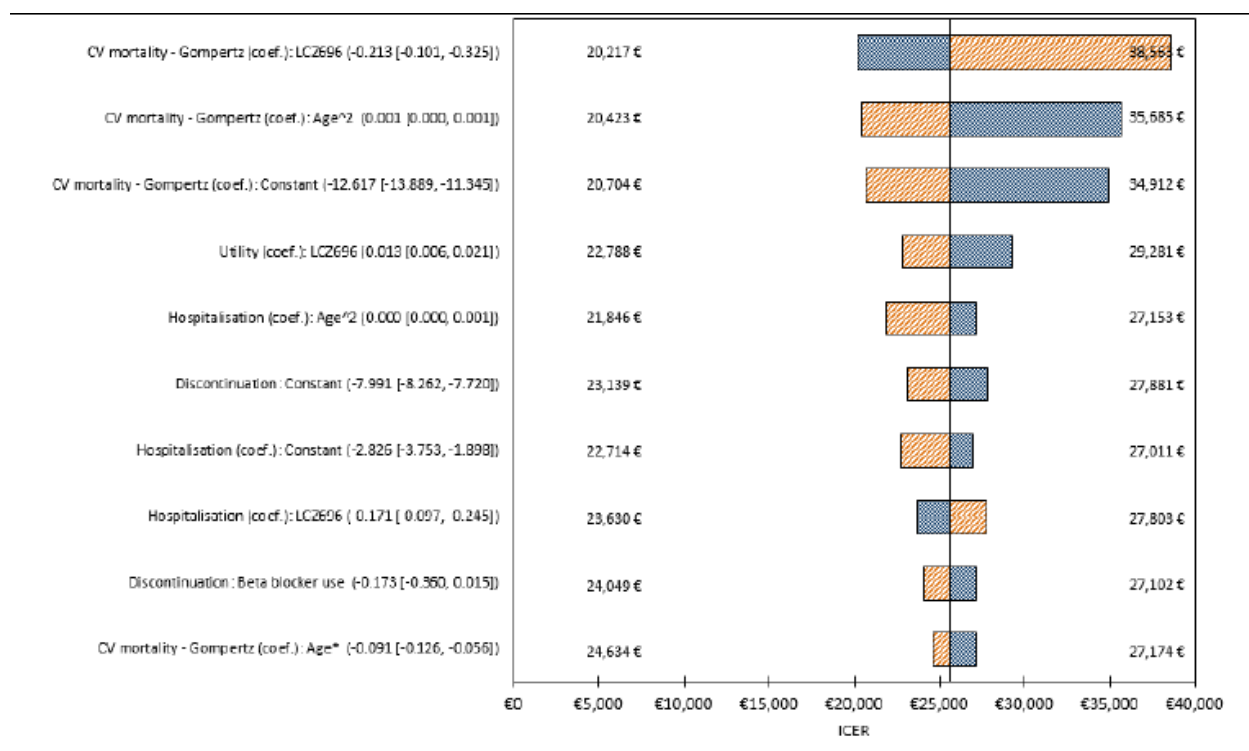
Le coefficient d'Entresto® dans les différents modèles de régression détermine l'ampleur de l'effet de traitement d'Entresto® par rapport aux IEC : plus la valeur absolue du coefficient d'Entresto® est réduite, plus la différence entre l'efficacité d'Entresto® et les IEC est faible. L'incertitude associée à l'estimation de l'effet traitement d'Entresto® sur la mortalité cardiovasculaire est celle qui génère le plus d'incertitude sur l'estimation du RDCR, viennent ensuite les incertitudes générées par l'estimation du gain de qualité de vie apporté par Entresto® puis l'estimation de l'effet traitement d'Entresto® sur les hospitalisations.

L'âge influence la valeur du RDCR, dans la mesure où les taux de mortalité et d'hospitalisation sont sensibles à l'âge. Le RDCR d'Entresto® croît avec l'âge d'instauration du traitement.

Tableau 10 : Analyses de sensibilité déterministes.

Analyse principale 26 418 €/QALY	RDCR associé à la		Pourcentage de variation du RDCR			
	Valeur de référence	Variation	valeur basse	valeur haute	min	max
Mortalité cardiovasculaire – Entresto® (coefficient)	-0,213	-0,101 ; -0,325	20 217	38 563	-23%	+46%
Mortalité cardiovasculaire – Age^2 (coefficient)	0,0007	0,0004 ; 0,0010	35 685	20 423	-23%	+35%
Mortalité cardiovasculaire – Constante (coefficient)	-12,617	-13,889 ; -11,345	34 912	20 704	-22%	+32%
Utilité – Entresto® (coefficient)	0,013	0,006 – 0,021	29 281	22 788	-14%	+11%
Hospitalisation – Age^2 (coefficient)	0,0004	0,0002 – 0,0006	27 153	21 846	-17%	+3%
Arrêt de traitement – constante	-7,991	-8,262 ; -7,720	27 881	23 139	-12%	-6%
Hospitalisation – Constante (coefficient)	-2,826	-3,753 ; -1,898	27 011	22 714	-14%	+2%
Hospitalisation – Entresto® (coefficient)	-0,171	-0,097 ; -0,245	23 630	27 803	-11%	+5%
Arrêt de traitement – Bêta bloquants	-0,173	-0,360 ; -0,015	27 102	24 049	-9%	+3%
Mortalité cardiovasculaire – Age (coefficient)	-0,091	-0,126 ; -0,056	27 174	24 634	-7%	+3%

Figure 1 : Graphique de Tornado (réponse aux questions techniques, mars 2016)



(iii) Analyses spécifiques sur le prix d'Entresto®, le score d'utilité à l'inclusion et les fréquences d'hospitalisation.

- L'analyse de sensibilité réalisée sur le prix montre que la variation du RDCR est proportionnelle à la variation du prix d'Entresto® (tableau 10)

Tableau 11 : Analyse déterministe sur le prix d'Entresto®

PPTTC (€)	RDCR (€/QALY)	% de variation du RDCR
€ (-5%)	24 971	- 5,4%
€ (-2,5%)	25 695	- 2,7%
€ (référence)	26 418	
€ (+5%)	27 866	+ 5,4%

Une analyse de sensibilité a été réalisée en appliquant aux IEC le prix de la molécule la moins chère de cette classe (trandolapril 0,5mg, CTJ 0,10€ au lieu de 0,30€). L'impact est marginal.

- Le score d'utilité à l'inclusion est une variable avec un impact significatif important dans la modélisation des hospitalisations et de la mortalité cardiovasculaire (plus le score à l'inclusion est élevé, moins le risque est important). Une réduction de l'utilité initiale se traduit par une augmentation du RDCR (données non disponibles).
- L'estimation des consommations de ressources associées aux hospitalisations étant basée sur l'essai PARADIGM-HF, elle peut différer de la pratique clinique française. L'analyse spécifique réalisée en faisant varier les coûts d'hospitalisation montre que l'impact de cette variable sur le RDCR est faible (-9% ; +4%).

Analyse de sensibilité probabiliste

L'analyse de sensibilité probabiliste teste l'impact sur le RDCR d'une variation aléatoire combinée des données cliniques, des données de coût et d'utilité (incertitude statistique globale associée au hasard).

Le RDCR moyen d'Entresto® versus IEC est estimé sur 1000 simulations à 26 454 €/QALY (IC95% 14 472 ; 48 674). Toutes les simulations sont dans le quadrant nord-ouest, ce qui indique que Entresto® est plus efficace et plus coûteux que les IEC de manière certaine.

L'analyse probabiliste indique que l'efficience d'Entresto® est certaine à 80% pour une disposition à payer égale à 33 106 €/QALY. Elle est certaine à 100% pour une disposition à payer égale à 79 721 €/QALY

Figure 2 : Plan coût-efficacité et ellipse de confiance à 95% (rapport technique industriel, mars 2016)

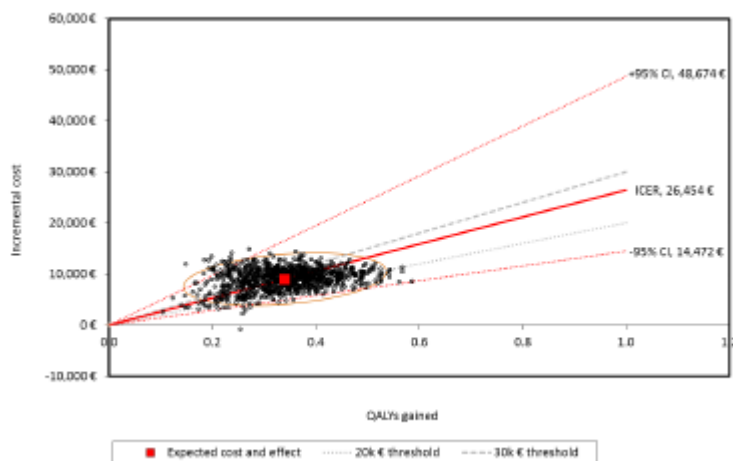
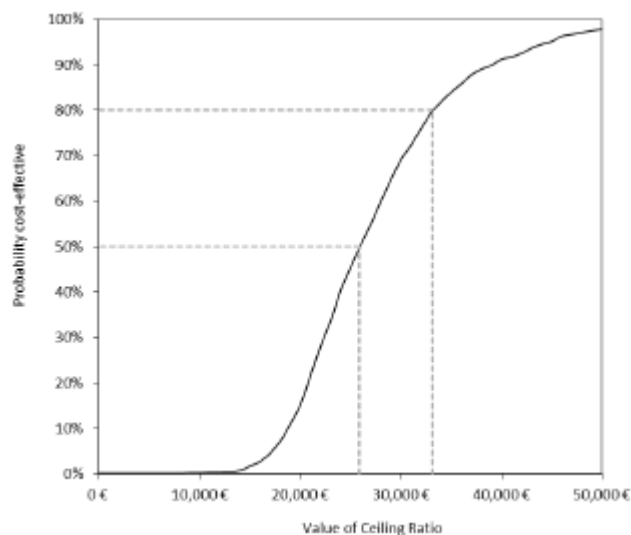


Figure 3 : Courbe d'acceptabilité



► Analyses de scénario

L'industriel présente trois analyses en scénario, adoptant des hypothèses défavorables au produit.

Le scénario 1 considère la sous-population des plus de 75 ans à l'instauration du traitement et adopte l'hypothèse d'une différence d'effet nulle en termes de mortalité cardiovasculaire (HR=1). Le seul bénéfice pris en compte est la réduction des hospitalisations et l'amélioration de la qualité de vie. Le RDCR est élevé (87 121 €/QALY).

Les scénarios 2 et 3 modélisent un scénario dans lequel la durée de simulation est stoppée à l'âge de 85 ans et Entresto® n'apporte aucun bénéfice sur les hospitalisations non cardiovasculaires ou sur la qualité de vie. Les deux scénarios se distinguent par la prise en charge des patients après 75 ans.

- Le scénario 2 considère que tous les patients sont traités par IEC après l'âge de 75 ans.
- Le scénario 3 considère que les patients continuent d'être traités par Entresto®, mais avec un différentiel d'effet sur la mortalité cardiovasculaire nul.

Tableau 12 : Analyses en scénario

	Population totale	Population Europe de l'ouest
Scénario 1	87 121 €/QALY	
Scénario 2	47 814 €/QALY	57 161 €/QALY
Scénario 3	72 332 €/QALY	78 550 €/QALY

► Analyse de l'incertitude

L'incertitude liée aux choix structurant est discutée uniquement par rapport au choix de l'horizon temporel, pour conclure à un impact faible (-3% à +28%).

Selon l'industriel, l'incertitude générée par les hypothèses de modélisation serait principalement due à la nécessité d'extrapolation. En particulier, il pointe l'extrapolation de la qualité de vie, pour laquelle il ne dispose d'aucune donnée externe qui pourrait permettre de valider les projections à long terme. L'impact de cette incertitude sur le RDCR serait cependant modéré. Globalement, les analyses présentées sur les hypothèses de modélisation démontreraient une bonne robustesse du modèle, puisque les variations du RDCR sont contenues entre -12% et +15%.

Enfin, les résultats des analyses de sensibilité montreraient une bonne consistance du modèle au regard de l'incertitude générée par les données entrées dans le modèle. Les variations observées dans les analyses déterministes sont contenues entre -23% et +46% pour les 10 paramètres les plus influents. Par ailleurs, l'analyse de sensibilité probabiliste (1000 simulations) présente un RDCR moyen proche du RDCR ponctuel et centré sur le nuage de points, ce qui témoignerait également de la consistance du modèle.

En conclusion, l'impact de l'incertitude sur les résultats est jugé faible à modéré.

Analyse des résultats et de l'incertitude

► Résultats de l'étude économique

Les résultats sont présentés de manière claire et adaptée.

Les analyses complémentaires ne sont pas interprétées, ce qui limite leur apport. Par exemple, le changement de perspective (AMO) entraîne une modification des QALYs non discutée.

► Interprétation de l'incertitude et de la transposabilité des résultats en vie réelle

L'interprétation des analyses pour explorer l'incertitude reste partielle, alors que les analyses présentées par l'industriel sont relativement complètes. Par exemple, les analyses de sensibilité en scénario présentées ne reposent sur aucun rationnel (cohérence du scénario et réalisme des hypothèses retenues) et ne sont pas interprétées. Elles n'apportent en l'état pas d'information utile au décideur.

Interprétation de l'incertitude

Il est à noter que si les différentes analyses de sensibilité montrent des impacts relativement modérés, l'impact de l'accumulation de ces incertitudes pose question sur le RDCR estimé, d'autant qu'elles sont en majorité favorable au produit.

Incertitude générée par la modélisation de la mortalité et de la progression de la maladie.

Contrairement aux conclusions présentées par l'industriel en faveur d'une incertitude peu importante, il existe une incertitude favorable au produit sur les résultats en raison des choix de modélisation de la mortalité et de la progression de la maladie.

Les analyses réalisées montrent qu'une surestimation de la mortalité cardiovasculaire est favorable au produit. Or, le choix de la fonction paramétrique de Gompertz est associé avec la mortali-

té cardiovasculaire la plus élevée et l'incertitude générée par cette modélisation est insuffisamment explorée puisque seule l'option alternative de la fonction de Weibull est testée.

Les analyses montrent qu'une sous-estimation de la mortalité non cardiovasculaire est également favorable au produit. Or, il est vraisemblable qu'une estimation basée sur la population générale sous-estime le risque de mortalité en raison de l'état de santé dégradé et des comorbidités dont souffrent les insuffisants cardiaques.

Les analyses montrent enfin que si le modèle sous-estime la progression de la sévérité de la maladie, cela se traduit par une sous-estimation du RDCR favorable au produit. Le modèle permet de prendre en compte l'hétérogénéité de la sévérité de la pathologie au moment de l'initiation du traitement et de capter une partie de la dégradation de l'état de santé de la cohorte au cours du temps (mortalité cardiovasculaire, dégradation de la qualité de vie avec l'âge). Mais l'absence d'impact des hospitalisations itératives, l'absence de dégradation de la qualité de vie avec la sévérité, l'hypothèse d'une ventilation constante des hospitalisations en termes de sévérité (qualité de vie et coût constants), peuvent conduire à une sous-estimation de cette dégradation. Cette incertitude n'est cependant pas quantifiable.

Si le modèle sous-estime la dégradation de la santé de la cohorte, alors que le produit évalué a pour effet d'augmenter l'espérance de vie, l'impact est favorable au produit. Cet effet global est observable dans les analyses réalisées sur le décrétement d'utilité au cours du temps (plus la qualité de vie est dégradée sur les années de vie gagnées, plus le RDCR est élevé) et l'analyse en années de vie gagnées qui présente un RDCR plus faible qu'en années de vie pondérées par la qualité.

Incertitude générée par les données entrées dans le modèle

Les analyses réalisées variable par variable, confirment l'influence de l'estimation de la mortalité sur le résultat. Elles montrent que le résultat est sensible à l'effet de traitement d'Entresto® sur la mortalité cardiovasculaire, sur la qualité de vie et sur les hospitalisations. Enfin, elles mettent en évidence l'influence de l'âge et des arrêts de traitement, deux variables qui sont capitales pour la transposition du résultat en vie réelle (cf. discussion ci-dessous).

En revanche, l'analyse probabiliste ne permet pas de mettre en évidence qu'il existerait une incertitude importante, associée à la variabilité aléatoire des estimations ponctuelles des différentes variables d'efficacité, d'utilité et de coût.

Sous les hypothèses et les choix méthodologiques retenus dans l'analyse de référence, l'analyse probabiliste permet de conclure avec certitude qu'un changement de traitement au profit d'Entresto® est plus efficace et plus coûteux que la poursuite du traitement par IEC. Le RDCR moyen est de 26 454 €/QALY (IC95% 14 472 ; 48 674). La valeur du RDCR issu de l'analyse de référence est soumise à une incertitude relativement faible, puisqu'un degré de confiance de 80% sur le choix d'un changement traitement est obtenu pour une disposition à payer de 33 106 €/QALY.

Transposition des résultats en vie réelle

La transposition du résultat en vie réelle n'est pas garantie en raison de l'incertitude relative à la représentativité de la population simulée, en particulier en termes d'âge et de qualité de vie à l'inclusion, à l'effet traitement à long terme, et aux arrêts de traitement en vie réelle.

Concernant la représentativité de la population simulée, l'ajustement sur les caractéristiques de l'ensemble des patients souffrant d'insuffisance cardiaque est défavorable au produit, si l'on tient compte des différences en termes d'âge et de sexe entre les patients à fraction d'éjection réduite et les patients à fraction d'éjection préservée. L'impact de l'âge à l'instauration a été mis en évidence dans les analyses de sensibilité (plus les patients sont âgés à l'instauration et plus le RDCR est élevé), ainsi que celui de la qualité de vie (plus la qualité de vie à l'instauration est dégradée et plus le RDCR est élevé).

Le modèle montre clairement que le RDCR du produit est fortement lié à l'hypothèse d'un effet traitement sur le long terme, en particulier sur la mortalité cardiovasculaire. Une incertitude importante est générée par l'incapacité de l'essai PARADIGM-HF à démontrer une différence d'effet d'Entresto® après 75 ans. Si cette différence d'effet est réduite en vie réelle après 75 ans, le RDCR associé à Entresto® sera très élevé.

Enfin, la fréquence des arrêts de traitement en vie réelle vont également influencer le RDCR. Or, il est possible que la phase de run-in prévue au protocole de l'essai PARADIGM-HF ait biaisé l'estimation des arrêts de traitement et des effets indésirables en faveur du changement de traitement pour Entresto®. Si la fréquence d'arrêt de traitement en vie réelle est supérieure à celle observée après la randomisation, le RDCR sera plus élevé.

4.7. Commentaires généraux

La qualité de l'échange technique est soulignée, ce qui a permis d'améliorer de façon très significative l'évaluation médico-économique proposée.

5. Annexe 3 – Echange avec l'industriel

La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel

L'industriel a adressé des réponses écrites à la HAS et a sollicité de les présenter à la sous-commission économie lors de la séance du 23 mars 2016.

Échange technique

La majorité des questions ont pour objectif de préciser la méthodologie et d'améliorer la compréhension du dossier. Les réponses doivent être rédigées de manière claire et précise.

Les éléments en gras doivent être traités en priorité.

Lorsque des modifications de l'analyse de référence sont demandées, l'ensemble des analyses de sensibilité mises à jour doit être fourni.

Analyse de référence

Il est attendu qu'une nouvelle analyse de référence soit présentée :

- Adoptant une durée de simulation cohérente avec l'espérance de vie d'une cohorte de patients de 75 ans en moyenne souffrant d'IC.
- N'intégrant pas l'utilité associée à Entresto®, laquelle pourra être testée en analyse de sensibilité.
- Retenant uniquement les données issues de la sous-population de l'Europe de l'ouest, sauf argumentation clinique robuste.

Autres analyses

Il est attendu qu'une analyse versus ARAII pour les patients intolérants aux IEC soit présentée.

Il est attendu une analyse en scénario pessimiste fondée a minima sur les hypothèses suivantes (d'autres hypothèses peuvent être modifiées dans cette analyse en scénario) :

- Une durée de simulation jusqu'à 85 ans maximum ;
- Aucun impact d'Entresto® sur les hospitalisations d'origine non cardiovasculaire ;
- Aucun effet direct sur la mortalité après 75 ans ;
- Aucun incrément d'utilité associé à Entresto®.

Essai clinique

- 1) Pourquoi avoir modifié le critère d'inclusion FEVG<40% pour FEVG<35% dans l'essai et quel est l'impact sur l'estimation des critères cliniques ?

Choix structurants de l'évaluation

Comparateurs

- 2) **Considérant les recommandations, selon lesquelles les ARAll sont prescrits lorsque le patient est intolérant aux IEC, il est attendu que l'industriel présente une évaluation économique d'Entresto® versus ARAll chez les patients intolérants aux IEC.**
 - 3) Quelle est la place des associations fixes dans la stratégie thérapeutique de l'IC ? Quelle est la place revendiquée d'Entresto® par rapport aux associations fixes ? Justifier que les associations fixes ne soient pas prises en compte et discuter de l'impact attendu en termes de coûts.
 - 4) **Peut-on considérer que le dosage reçu dans le bras énalapril correspond au dosage optimal (cf. tous les patients étaient stabilisés à la dose de 20mg/j) ? Pouvez-vous confirmer qu'aucun patient inclus dans l'essai n'était antérieurement traité par une dose supérieure à 20mg/j (ou dose équivalente sous sartan) ?**
-

Modélisation

- 5) Pouvez-vous confirmer que les données présentées placent Entresto® en seconde ligne de traitement, en substitution de IEC/ARAll, et en adjonction du traitement standard de base constitué principalement de bêta-bloquants et de diurétiques ?
- 6) Pouvez-vous confirmer que la prescription d'Entresto® ne modifie pas la prescription du traitement standard de base (p.ex. passage d'une association fixe à une monothérapie, cf. Q3) ?

La structure

- 7) **Justifier le choix du modèle de cohorte moyennant à chaque cycle les estimations sur données individuelles, au détriment d'un modèle de cohorte sur caractéristiques moyennes ou d'un modèle de niveau individuel.**
- 8) **Commenter la capacité du modèle à ne pas sous-estimer l'impact de la progression de la maladie au cours du temps (hors évolution du temps au travers de l'âge et hors décroissance de l'utilité dans l'état survie) : p.ex. impact de l'augmentation de la sévérité sur la probabilité de décès, impact d'une hospitalisation sur le risque de décès (cf. Q23) ou sur le risque d'une nouvelle hospitalisation (cf. Q30).**
- 9) Pouvez-vous préciser si l'hospitalisation est un événement intercurrent dans le modèle (probabilité d'occurrence à chaque cycle) ou si c'est un état du modèle (probabilité de transition) ?
- 10) Comment la structure du modèle permet-elle de modéliser les hospitalisations récurrentes ?

La population simulée

- 11) **Pouvez-vous confirmer que les patients inclus dans l'essai étaient des patients stabilisés sous traitement ?**
- 12) **Discuter de la représentativité de la population simulée par rapport à la population traitée en pratique réelle.**
 - a. Quel est l'impact en termes de représentativité de la population simulée de l'exclusion de 12% des patients de l'essai pendant les phases de run-in ?
 - b. Peut-on considérer que les traitements reçus par la population de l'essai sont représentatifs des pratiques en France ?

- c. Pointer les différences existant entre la population simulée et la population visée par l'AMM. Une discussion sur la sévérité est attendue, avec si nécessaire un ajustement des données sur ce critère.

13) Estimer la part que représente la population simulée (patients prétraités stabilisés, non intolérants aux IEC, NYHA II et III) par rapport à l'ensemble de la population visée par l'AMM en France.

- 14) Comment expliquer les différences observées entre l'EGB et la cohorte ODIN, laquelle est proche des caractéristiques de l'essai ?
- 15) Quels sont les sous-groupes spécifiés dans le plan d'analyse statistique et ceux qui sont identifiés de manière post-hoc ?

Gestion de la dimension temporelle

- 16) **Justifier la durée de simulation de 30 ans**, sachant que l'âge moyen d'entrée dans le modèle est de 75 ans (les deux tiers des patients dans l'EGB ont plus de 75 ans) et que chez les patients de plus de 80 ans, 68% décèdent dans les 5 ans suivant une hospitalisation. Il est attendu que la durée de simulation retenue dans l'analyse de référence soit cohérente avec l'espérance de vie attendue des patients souffrant de cette pathologie.

17) Présenter les courbes de Markov associées à la mortalité et aux hospitalisations.

- 18) Justifier l'hypothèse de proportionnalité des risques sur laquelle repose votre approche sur la mortalité cardiovasculaire, qui conduit à supposer un effet traitement constant sur les 30 années simulées. **Une analyse de sensibilité est attendue testant une hypothèse d'effet réduit ou annulé après une période à définir.**
- 19) Commenter le réalisme des hypothèses sous-jacentes aux extrapolations des effets indésirables et des arrêts de traitement dans le modèle.

Estimation des probabilités de décès

- 20) Il est attendu que le choix des fonctions de survie repose sur la méthodologie décrite dans le document DSU 14 du NICE et intègre toutes les fonctions potentiellement crédibles. Justifier la sélection sur uniquement 4 fonctions. Si une autre fonction s'avère plus pertinente, il est attendu qu'elle soit appliquée dans l'analyse de référence.

21) Une analyse de sensibilité est attendue permettant de tester l'absence de gain sur la mortalité à partir de 75 ans (cf. absence de significativité dans l'essai).

- 22) Il est précisé que la modélisation de la mortalité cardiovasculaire est dépendante du délai depuis la randomisation. Pouvez-vous préciser selon quel mécanisme ?
- 23) Il est précisé que le risque de mortalité augmente avec le nombre d'hospitalisations. Est-ce que le modèle permet de prendre en compte l'effet sur la mortalité d'une hospitalisation survenue au cours de la simulation (donc hors hospitalisations antérieures intégrées dans les caractéristiques initiales des patients) ?
- 24) Commenter les covariables de la régression associées à un effet significatif (négatif ou positif) sur la mortalité cardiovasculaire.

Estimation des probabilités d'hospitalisation

- 25) Justifier le choix d'un modèle de régression binomial négatif par rapport aux autres fonctions possibles à partir des méthodes statistiques standards. Il est attendu que le choix de la fonction repose sur la méthodologie décrite dans le document DSU 14 du NICE. Si une autre fonction s'avère plus pertinente, il est attendu qu'elle soit appliquée dans l'analyse de référence.
- 26) **Quel argument clinique (et non pas statistique) peut justifier l'intégration des hospitalisations toutes causes au lieu des hospitalisations liées à un ECV (événement cardiovasculaire) ?** Discuter du caractère conservateur ou non de cette hypothèse, si

possible en l'étayant par une analyse de sensibilité ne retenant que les hospitalisations liées à un ECV.

- 27) **Est-il considéré un effet de traitement d'Entresto® sur les hospitalisations non liées à un EVC ?** Il est attendu que l'analyse de référence n'intègre pas d'effet traitement sur les hospitalisations non cardiovasculaires, sauf argumentation clinique contraire.
- 28) Page 37, la méthode présentée pour estimer les fréquences d'hospitalisation repose sur un modèle de régression. Page 31, dans le tableau, les hospitalisations reposent sur un taux constant dans le temps, issu de l'essai PARADIGM-HF. Pouvez-vous confirmer la méthode retenue dans l'évaluation pour les hospitalisations ?
- Si c'est bien la méthode de régression qui est appliquée, souffre-t-elle de la même limite que détaillée dans le tableau p.31 (sous-estimation des hospitalisations) ?
- 29) Il existe une ambiguïté sur le risque d'hospitalisation modélisé par la régression. Quelles sont les données individuelles utilisées dans la régression : toutes les données relatives à une hospitalisation ou uniquement les données relatives à une première hospitalisation après randomisation (cf. critère composite principal) ?
- 30) **La modélisation de la fréquence d'hospitalisation permet-elle de prendre en compte :**
- a. **un sur-risque en fonction du nombre d'hospitalisations antérieures intervenues dans le modèle (donc hors hospitalisations antérieures intégrées dans les caractéristiques initiales des patients) ;**
 - b. **une augmentation des hospitalisations avec la progression de la pathologie ?**
- 31) Commenter le coefficient associé à l'âge dans la modélisation des hospitalisations.
- 32) Pouvez-vous confirmer que la ventilation des hospitalisations en fonction de leur nature est uniquement utilisée pour estimer les coûts ? Les données issues de l'essai ne permettraient pas de faire cette ventilation ? Si oui, quels sont les résultats dans l'essai (analyse de sensibilité attendue) ? Pourquoi ne pas avoir validé ces données sur les données PMSI ?
- 33) Indiquer la liste des covariables potentielles de la régression, ainsi que les résultats intermédiaires de la procédure d'identification des covariables retenues. Commenter les exclusions (cf. score NYHA).
- 34) Commenter les covariables de la régression associées à un effet significatif sur les hospitalisations.

Effets indésirables

- 35) Quelle est la méthode de sélection des événements indésirables introduits dans le modèle ? En particulier, quelle est la définition retenue de la notion de « fréquence importante » ?
- 36) **Les deux périodes de run-in ont conduit à exclure 2079 patients. Quel est l'impact de ces deux périodes sur l'évaluation de la tolérance aux deux produits (cf. Q48) ? N'ont-elles pas contribué à biaiser l'évaluation de la tolérance après la randomisation ? Discuter du caractère conservateur ou non de cette méthode.**
- 37) Quelles sont les autres données disponibles sur la tolérance des deux produits ? Confirment-elles les données observées dans l'essai ? Dans le cas où ces autres données sont plus pertinentes, il est attendu qu'elles soient privilégiées dans l'analyse de référence.
- 38) A quoi servent les durées de persistance précisées p.38 ?

Arrêts de traitement

- 39) Justifier le choix d'une fonction exponentielle par rapport aux autres fonctions possibles à partir des méthodes statistiques standards. Il est attendu que le choix de la fonction repose

sur la méthodologie décrite dans le document DSU 14 du NICE. Si une autre fonction s'avère plus pertinente, il est attendu qu'elle soit appliquée dans l'analyse de référence.

- 40) Quelles sont les causes des arrêts de traitement, non négligeables, dans les deux bras de l'essai si les effets secondaires sont associés à une incidence faible (cf. p. 37 du rapport) ?
- 41) Les deux périodes de run-in ont conduit à exclure 2079 patients. Ces deux périodes n'ont-elles pas contribué à biaiser l'évaluation des arrêts de traitement après la randomisation (cf. Q49) ? Discuter du caractère conservateur ou non de cette méthode.**
- 42) Pouvez-vous mieux expliquer la méthode utilisée, en particulier la phrase suivante : « Les arrêts de traitement ont été modélisés en utilisant une fonction paramétrique de survie exponentielle, en supposant que le taux d'arrêt de traitement est constant au cours du temps » ?
- 43) Indiquer la liste des covariables potentielles de la régression, ainsi que les résultats intermédiaires de la procédure d'identification des covariables finalement intégrées. Commenter les exclusions.
- 44) Discuter les covariables associées à un effet significatif sur les arrêts de traitement.

Validation

- 45) Pouvez-vous préciser la méthode qualifiée de « statistique C » (p.36). Pourquoi tester la concordance entre l'étude PARADIGM-HF et l'analyse de référence qui porte sur une population ajustée en âge et sexe sur les données EGB, et comment interpréter ce résultat ?
- 46) Une validation supplémentaire des données de mortalité cardiovasculaire, d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et événements cardiovasculaires et des effets indésirables par des données externes (données non utilisées pour paramétrer le modèle) est attendue sur le bras comparateur.**
- 47) Combien de patients ont-ils eu au moins 1 effet indésirable associé au traitement dans le modèle ? Est-ce cohérent avec les données cliniques disponibles ?
- 48) Combien de patients ont-ils arrêté leur traitement dans le modèle ? Est-ce cohérent avec les données cliniques disponibles ?
- 49) La médiane de survie après hospitalisation est-elle cohérente avec les données de l'EGB ?**
- 50) Présenter l'espérance de vie estimée par âge à l'entrée du modèle et discuter de la cohérence du résultat.**
- 51) Si possible, valider les hospitalisations simulées à partir de données en pratique réelle françaises (PMSI ?).
- 52) Présenter la courbe de Markov associée à la mortalité sur tout l'horizon temporel pour les deux bras. Commenter les résultats au regard de l'espérance de vie en pratique réelle, ainsi que l'impact attendu d'une potentielle différence sur le RDCR attendu.**
- 53) Même question pour les hospitalisations.**

Estimation de l'utilité

- 54) Pouvez-vous confirmer que le score d'utilité initial est le même pour tous les patients, quel que soit leur âge ? Commenter cette hypothèse.
- 55) Pourquoi adopter un score initial de 0,69 (cf. fichier excel) alors que l'utilité moyenne à l'inclusion dans l'essai est de 0,78 ? Si ce score d'utilité à l'inclusion est estimé sur la population de l'essai, peut-on considérer qu'il s'applique à la population simulée, plus vieille après ajustement ? Commenter le score d'utilité à l'entrée du modèle par**

rapport aux scores publiés dans la littérature. Une analyse de sensibilité est attendue sur cet item.

- 56) Quels sont les résultats de l'analyse des données de qualité de vie à l'inclusion dans l'essai dans les deux groupes ? Existe-t-il une différence et si oui, quel est l'impact potentiel sur l'évaluation des QALYs ?**
- 57) Indiquer la liste des covariables potentielles de la régression, ainsi que les résultats intermédiaires de la procédure d'identification des covariables finalement intégrées. **En particulier, justifier sur des arguments solides l'absence d'impact sur la qualité de vie des effets indésirables non intégrés dans la régression.**
- 58) Justifier le choix d'un modèle de régression à effet mixte. Etayer la plausibilité clinique de ce type de modèle.
- 59) Le calcul et la méthode d'intégration dans le modèle des désutilités associées aux hospitalisations et aux effets indésirables ne sont pas clairs. Merci de détailler la méthode (application de durées, intégration sur un cycle ou plusieurs, etc.).
- 60) Comment expliquez-vous l'effet positif d'Entresto® sur la qualité de vie (non associé aux effets indésirables et aux hospitalisations) ? Il est attendu que cet effet ne soit pas intégré dans l'analyse de référence, mais testé en analyse de sensibilité.**
- 61) Commenter le résultat de l'analyse de sensibilité qui indique que l'application d'une désutilité associée aux hospitalisations n'a aucun impact sur le RDCR. Ce résultat est-il vraisemblable ?
-

Estimation des coûts

- 62) Comment les génériques et les princeps sont-ils gérés dans l'estimation des coûts ?
- 63) La dose utilisée pour estimer le coût du produit semble surestimée par rapport à la dose moyenne en pratique (dose maximale sans une phase d'instauration). Quelle est la dose moyenne du produit dans l'essai ?
- 64) Les coûts d'acquisition ne semblent pas prendre en compte les honoraires de dispensation.
- 65) Les coûts d'hospitalisation (ENCC 2012) ont-ils été ramenés à des coûts 2015 comme les consultations ?
- 66) Justifier que le calcul proposé pour le coût d'hospitalisation tient compte de l'aggravation de la pathologie au cours du temps.
- 67) Justifier la cohérence de l'hypothèse selon laquelle les coûts des événements indésirables sévères sont intégrés dans les coûts des hospitalisations (cf. codes cardiovasculaires).
- 68) Comment le modèle intègre-t-il les coûts sur le long terme après un arrêt de traitement puisque l'arrêt de traitement est un événement intercurrent sur un cycle ?
- 69) Justifier qu'aucun coût ne soit appliqué à la fin de vie.
- 70) Il est attendu que des coûts de transport soient appliqués aux hospitalisations, sauf justification contraire.
-

Résultats et analyses de sensibilité

Analyse complémentaire

- 71) Quel est l'interprétation du résultat sur la perspective Assurance maladie? Que voulez-vous transmettre comme information en la réalisant ?

Analyses en sous-population

- 72) Comment expliquez-vous que la grande majorité des analyses en sous-population présentent un RDCR inférieur au RDCR de référence ?
- 73) Une analyse de sensibilité est attendue sur la population >75 ans permettant de tester l'impact d'un HR=1 sur la mortalité cardiovasculaire (effet traitement non significatif sur cette sous-population dans l'essai).**
- 74) Interpréter davantage les analyses en sous-populations, en particulier les analyses sur des sous-populations de niveaux de sévérité et de comorbidités différents.
- Analyser et discuter le RDCR plus faible dans la classe NYHA I/II que dans la classe NYHA III/IV alors que la réduction du risque sur le critère composite est plus faible dans la classe NYHA I/II. Présenter pour ces deux sous-populations, le nombre de décès, le nombre d'hospitalisations, les années de vie dans les deux bras.
 - Analyser et discuter le RDCR plus faible en Europe de l'ouest que dans la population totale alors que la réduction du risque sur le critère composite est plus faible dans cette zone géographique que dans les autres zones. Présenter pour ces deux sous-populations, le nombre de décès, le nombre d'hospitalisations, les années de vie dans les deux bras.

Analyses de sensibilité déterministes univariées

- 75) Il est attendu une argumentation solide et convaincante sur la transposition à l'analyse de référence des conclusions issues des analyses de sensibilité déterministes réalisées. A minima, il est attendu que les analyses déterministes sur les 5 variables les plus importantes soient présentées, permettant de vérifier que les variations sont transposables d'une analyse à l'autre.
- 76) L'accumulation des analyses de sensibilité sur chacun des coefficients de régression ne permet pas d'avoir une idée de l'impact global d'un événement. En particulier, il est attendu qu'une analyse de sensibilité soit réalisée pour documenter de manière claire l'impact global sur le RDCR d'une sous-estimation ou d'une surestimation respectivement de la mortalité cardiovasculaire, des arrêts de traitement, des hospitalisations.**
- 77) Il est attendu une interprétation des analyses de sensibilité réalisées en termes d'incertitude, apportant un éclairage utile sur la transposabilité des résultats à la pratique réelle. Les analyses de sensibilité sur les coefficients sont-elles directement lisibles en termes de HR, plus facilement interprétables ?

Il est attendu une interprétation de ces résultats. En particulier :

- Interpréter le poids des constantes dans la modélisation de la mortalité cardiovasculaire et des arrêts de traitement ;
 - Interpréter le fait que trois coefficients liés à l'âge soient parmi les facteurs les plus sensibles (modélisation de la mortalité cardiovasculaire et des hospitalisations) ;
 - Interpréter l'impact du coefficient d'Entresto® dans la modélisation de la mortalité cardiovasculaire, de l'utilité et de l'hospitalisation.
- 78) Une analyse de sensibilité sur le prix du comparateur est attendue en retenant le prix minimal de la classe.**

Bibliographie



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr