



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

---

## ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

---

### AVIS ECONOMIQUE

# Forxiga (dapagliflozine)

Dans le traitement des patients adultes atteints d'une MRC avec un débit de filtration glomérulaire compris entre 25 et 75 mL/min/1,73m<sup>2</sup> et un rapport albumine / créatinine urinaire compris entre 200 et 5 000 mg/g et insuffisamment contrôlée malgré des thérapeutiques médicamenteuses bien conduites.

Validé par la CEESP le 9 novembre 2021

---

# Sommaire

---

<b>1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé</b>	<b>4</b>
1.1. Avis de la CEESP	4
1.1.1. Sur le contexte	4
1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience	5
1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire	6
1.1.4. Conclusion de la commission	7
1.1.5. Données complémentaires	8
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	8
<b>2. Complément A. Contexte de la demande</b>	<b>10</b>
<b>3. Complément B. Tableaux de synthèse</b>	<b>13</b>
3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique	13
3.2. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique	24
3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	28
<b>4. Complément C. Analyse critique et résultats de l'étude d'efficience</b>	<b>31</b>
4.1. Modélisation	31
4.1.1. Population simulée	31
4.1.2. Structure du modèle	32
4.1.3. Estimation des probabilités de transitions	32
4.1.4. Estimation des probabilités associées à la progression des individus dans le modèle pour la survie globale	35
4.1.5. Estimation d'occurrence des événements intercurrents	36
4.1.6. Synthèse des hypothèses et choix méthodologiques concernant la modélisation	37
4.2. Mesure et valorisation des coûts	37
<b>5. Complément D. Analyse critique et résultats de l'analyse d'impact budgétaire</b>	<b>44</b>
5.1. Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire	44
5.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude (analyse à 5 ans)	45
<b>Table des annexes</b>	<b>48</b>
<b>Table des illustrations et des tableaux</b>	<b>60</b>
<b>Références bibliographiques</b>	<b>62</b>
<b>Abréviations et acronymes</b>	<b>63</b>

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)   
Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle  
Haute Autorité de santé – Service communication et information  
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00  
© Haute Autorité de santé – novembre 2021 – ISBN :

# 1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé

## 1.1. Avis de la CEESP

### 1.1.1. Sur le contexte

#### 1.1.1.1. Informations générales

L'évaluation, présentée par la société AstraZeneca, soutient une demande d'inscription de Forxiga (dapagliflozine) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans le cadre d'une extension d'indication.

La demande de remboursement concerne la population des patients, en ajout du traitement standard, atteints d'une maladie rénale chronique (MRC), avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) compris entre 25 et 75 mL/min/1,73m<sup>2</sup> et un ratio albumine-créatinine (RAC) urinaire compris entre 200 et 5 000 mg/g et recevant depuis au moins 4 semaines la dose maximale tolérée d'un traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine-II (ARA II). La demande de remboursement est plus restreinte que l'indication de l'AMM obtenue le 09/08/2021 en procédure centralisée, qui couvre l'ensemble des patients atteints d'une MRC sans restriction sur les critères de DFG et RAC urinaire.

L'industriel estime la population cible de la demande de remboursement à 379 000 patients la première année.

Au moment du dépôt de la demande, le tarif de responsabilité et le prix limite de vente en vigueur était de 38,29 € TTC pour la boîte de 30 de 10 mg (J.O. n°0046 du 23/02/2021).

#### 1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) ;
- au sein de la population non diabétique, un RDCR de 12 387 €/QALY versus les traitements standards (aussi appelés SoC pour *standard of care*) au prix de 38,29 € retenu dans la modélisation (RDCR invalidé par la CEESP) ;
- au sein de la population diabétique, un RDCR de 10 786 €/QALY versus les traitements standards et un RDCR de 8 073 €/QALY versus la canagliflozine au prix de 38,29 € retenu dans la modélisation (RDCR invalidé par la CEESP) ;
- un impact budgétaire de -507 millions d'euros sur 5 ans (ou sur 3 ans, -68 millions d'euros) au prix de 38,29 € retenu dans la modélisation.

Le chiffre d'affaires prévisionnel de Forxiga (dapagliflozine) pour l'ensemble de ses indications est estimé par l'industriel à [REDACTED] TTC sur la période correspondant à la 2<sup>e</sup> année pleine suivant l'introduction de cette nouvelle indication.

L'industriel revendique un impact sur l'organisation des soins en termes de réduction des hospitalisations et de la dialyse.

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

L'industriel mentionne que plusieurs études sont en cours et sont susceptibles de donner lieu à des extensions d'indication dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée et le diabète de type 2 pédiatrique.

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

Dans le cadre de ce dossier, la contribution de l'association française Renaloo a été transmise à la HAS. Cette contribution met en avant la gravité de la maladie rénale chronique et son impact négatif sur la mortalité et la qualité de vie des patients. La dapagliflozine serait une nouvelle alternative, dans un contexte où aucun nouveau médicament n'est arrivé sur le marché depuis 20 ans. L'association souligne l'intérêt de bénéficier du traitement le plus précocement possible, y compris chez des patients avec une fonction rénale moins altérée que celle proposée au remboursement.

## 1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience

L'objectif de l'évaluation est d'estimer l'efficience de la dapagliflozine en ajout du traitement standard, chez les patients atteints d'une MRC, avec un DFG compris entre 25 et 75 mL/min/1,73m<sup>2</sup> et un RAC urinaire compris entre 200 et 5 000 mg/g et recevant depuis au moins 4 semaines la dose maximale tolérée d'un traitement par IEC ou ARA II. L'efficience chez les patients initiant leur traitement au stade d'insuffisance rénale terminale (IRCT) n'est pas évaluée dans le présent rapport. Cet objectif est cohérent avec la demande de remboursement.

La CEESP souligne que cet objectif ne permet pas de connaître l'efficience de la dapagliflozine dans le périmètre de son AMM. En effet, l'AMM porte sur le traitement des patients avec une MRC sans restriction sur des critères de DFG ou de RAC urinaire. La restriction appliquée à la demande de remboursement correspond aux critères d'inclusion de l'essai pivot. L'industriel estime que la demande de remboursement ne concerne finalement que 6,6% des patients couverts par le champ de l'AMM.

### 1.1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat du produit dans la population analysée soulève 2 réserves majeures (cf. tableau de synthèse des réserves) portant sur :

- l'extrapolation de la survie globale à partir des données de l'essai clinique alors que seulement 4,7% et 6,8% d'évènements ont été observés pour la dapagliflozine et le SoC respectivement. Au regard du manque de maturité de ces données avec encore 88% des patients en vie, et de la durée de l'horizon temporel de l'analyse fixée à 40 ans, l'utilisation des données de l'essai pour estimer la survie n'est pas acceptable;
- une validation interne du modèle insuffisante, conduisant à des erreurs de programmations sur les analyses de sensibilité portant sur l'efficacité. Sans ces analyses, il n'est pas possible d'estimer convenablement l'incertitude autour du résultat, notamment l'impact des hypothèses d'efficacité sur le long terme.

La méthode soulève également 2 réserves importantes (cf. tableau de synthèse des réserves) portant sur :

- la méthode utilisée pour obtenir les décréments d'utilité associés aux événements indésirables (EIs) qui ne permet pas de capter correctement l'impact des EIs sur la qualité de vie des patients. Le nombre de questionnaires de qualité de vie complétés au moment de la survenue de l'EI n'est pas présenté, ne permettant pas de s'assurer de la validité de la méthode utilisée pour estimer ces décréments ;

- une validation externe des extrapolations des données de survie globale sur le long terme insuffisante, dans un contexte où les données de l'essai mobilisées pour ces extrapolations sont très immatures.

#### 1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

L'analyse de référence proposée par l'industriel ne permet pas de démontrer l'efficience de la dapagliflozine dans la population concernée par la demande de remboursement, en raison des réserves méthodologiques majeures invalidant, d'une part, la méthode d'extrapolation de la survie globale, et d'autre part, l'exploration de l'incertitude via des analyses erronées.

En l'état actuel des connaissances, il n'est pas acceptable de faire l'hypothèse d'une survie globale dépendante du traitement reçu, et extrapolée sur 40 ans depuis les données de l'essai clinique alors qu'à peine 10% d'événements ont été observés. Cette méthode conduit à améliorer la survie des patients traités par la dapagliflozine dans les états de l'IRCT, correspondant à la dialyse et à la transplantation, alors qu'il n'est à ce jour pas démontré que la dapagliflozine augmente la survie des patients dans ces états.

Ainsi, dans la mesure où les données de survie collectées dans l'essai ne sont pas matures (88% des patients encore en vie), et en lien avec la structure du modèle choisie décrivant l'évolution des patients au seins des différents stades de la MRC, des données de la littérature auraient pu être mobilisées pour renseigner la mortalité spécifique à chaque stade.

À cette limite de l'analyse s'ajoute une validation externe insuffisante de la survie extrapolée sur le long terme pour les patients recevant les traitements standards. Les résultats des extrapolations au long terme ne sont pas comparés aux données de la littérature disponibles alors qu'elles sont fondées sur des données très immatures (6,8% d'évènement pour le bras traitements standards).

Enfin, les analyses de sensibilités sur les hypothèses d'efficacité sont erronées, ne permettant pas de juger du degrés d'incertitude associé à ces choix. En l'état, l'impact sur le RDCR des choix concernant l'efficacité de la dapagliflozine sur le long terme n'est pas interprétable. La robustesse des résultats de l'analyse de référence n'est pas connue.

#### 1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

L'objectif de l'analyse d'impact budgétaire est d'étudier l'impact sur les dépenses de l'assurance maladie de l'introduction des gliflozines, et non de la dapagliflozine seule, dans l'indication suivante :

Le traitement des patients adultes atteints de MRC:

- avec un DFG compris entre 25 et 75 mL/min/1,73m<sup>2</sup> et un RAC urinaire compris entre 200 et 5 000 mg/g ;
- recevant depuis au moins 4 semaines la dose maximale tolérée d'un traitement par IEC ou ARA II.

Cette population correspond à la population pour laquelle le remboursement est sollicité, et également à la population d'analyse du modèle d'efficience.

La CEESP souligne à nouveau que l'objectif de l'analyse ne permet pas de connaître l'impact budgétaire de l'arrivée de dapagliflozine dans la totalité de la demande d'AMM. L'analyse ne concerne que 6,6% des patients couverts par le champ de l'AMM.

##### 1.1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'évaluation de l'impact budgétaire des gliflozines est acceptable, bien qu'elle soulève 2 réserves mineures détaillées dans le tableau de synthèse.

### 1.1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire

L'industriel présente un scénario à 3 ans et un à 5 ans. Afin de s'affranchir de l'incertitude liée à l'extrapolation de l'efficacité des traitements au-delà de la période d'observation dans l'essai, et de l'arrivée prochaine de produits concurrents (ex : Jardiance), le scénario à 3 ans est préféré au scénario à 5 ans.

Dans ce scénario, au prix revendiqué de la dapagliflozine et selon les parts de marchés prévisionnelles envisagées par l'industriel, la mise à disposition des gliflozines dans la nouvelle indication génèrerait une économie de 68 millions d'euros pour le traitement de 134 774 patients avec les gliflozines en cumulé sur 3 ans. Cet impact budgétaire correspond à une dépense totale en cumulé sur 3 ans de 6,7 milliards d'euros dans le scénario avec les gliflozines, contre 6,8 milliards d'euros dans le scénario sans gliflozine, soit une baisse d'environ 1% des dépenses de l'Assurance Maladie dans cette indication.

Les économies réalisées sont principalement liées à l'effet des gliflozines qui permettraient de retarder le passage des patients au stade d'IRCT avec dialyse et transplantation. Les économies sur ces postes de coûts sont estimées à environ 132 millions d'euros sur 3 ans. Ces résultats correspondent à l'évitement de 947 dialyses et 585 greffes par rapport à l'environnement sans gliflozine.

Le court horizon temporel de l'analyse d'impact budgétaire permet de capter les coûts évités sur le court terme par la dapagliflozine. Ces coûts associés à la dialyse et à la greffe ne sont cependant pas supprimés sur un horizon temporel plus long, le traitement par la dapagliflozine n'étant pas curatif, mais permettant de retarder le passage dans les états d'IRCT et donc de retarder les coûts liés à cette prise en charge.

### 1.1.4. Conclusion de la commission

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

- Les analyses d'efficience et d'impact budgétaire ne concernent qu'une très petite partie de la population de l'AMM, estimée à 6,6% par l'industriel. Cette restriction s'explique par le fait que la demande de remboursement ne concerne que les patients sélectionnés dans l'essai selon des critères cliniques spécifiques (niveau de DFG et RAC urinaire), alors que l'AMM couvre l'ensemble des patients atteints de MRC sans distinction.
- L'efficience du produit n'est pas démontrée en raison des réserves majeures.
- D'après l'analyse d'impact budgétaire, 134 774 patients seraient traités par des gliflozines sur 3 ans, permettant de réaliser une économie de 68 millions d'euros. Cette économie représente une baisse des dépenses de l'assurance maladie d'environ 1% dans cette indication.
- Ces économies sont liées à l'effet de la dapagliflozine qui permet de retarder l'évolution des patients aux stades de l'IRCT. Le montant de ces économies est conditionné à la proportion de patients qui n'évolueront pas vers ces stades à 3 ans.
- La dapagliflozine n'étant pas un traitement curatif, les coûts de l'IRCT ne sont pas supprimés, mais retardés, et seraient captés sur un horizon temporel plus long.
- Enfin, la CEESP attire l'attention du décideur sur la très faible proportion que représente la population cible estimée par l'industriel, par rapport à la population de l'AMM. Ces résultats d'impact budgétaire ne s'interprètent que pour la seule population décrite par l'industriel, soit 6,6% de la population d'AMM. Si le traitement venait à être prescrit plus largement dans son indication de la maladie rénale chronique, alors ces résultats seraient caduques. Sans donnée sur l'efficacité de la dapagliflozine dans son AMM, et donc sans connaissance de l'évolution de

ces patients vers les stades de l'IRCT, il n'est pas possible d'étendre les résultats de l'impact budgétaire à la population totale de l'AMM.

### 1.1.5. Données complémentaires

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

- L'efficacité de la dapagliflozine sur la survie globale par rapport aux traitements standards ;
- L'efficacité de la dapagliflozine sur le délai jusqu'à la dialyse par rapport aux traitements standards ;
- Les ressources consommées dans la prise en charge de la maladie rénale chronique.

## 1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

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

**Réserve mineure (-)** : élément non conforme aux recommandations en vigueur, mais qui est justifié ou dont l'impact attendu sur les conclusions est négligeable.

**Réserve importante (+)** : élément non conforme aux recommandations en vigueur, avec un impact attendu important sur les conclusions (en particulier en termes d'incertitude).

**Réserve majeure (++)** : élément non conforme aux recommandations en vigueur qui invalide tout ou partie de l'étude économique.

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficacité

Libellé de la réserve	-	+	++
<b>Choix structurants</b>			
Au sein de la population diabétique de type 2, la justification de l'exclusion de la finerenone de la liste des comparateurs sur la base de l'absence de prix n'est pas cohérente avec l'inclusion de la canagliflozine qui ne dispose pas non plus d'un prix publié. Les résultats de la comparaison indirecte incluant la finerenone suggère que son exclusion n'a pas d'impact sur la frontière d'efficacité.	-		
<b>Modélisation</b>			
La réalisation d'un modèle de Markov ne semble pas adaptée à la modélisation de la maladie rénale chronique. De nombreux choix méthodologiques complexes ont dû être réalisés augmentant l'incertitude des résultats. L'industriel n'a pas suffisamment justifié de l'utilisation de ce modèle au regard des autres modèles utilisés dans la littérature.	-		
L'estimation des probabilités de transitions repose sur l'utilisation d'un proxy permettant d'estimer le stade de la MRC en fonction du niveau de DFG, mais les probabilités de transitions ainsi obtenues n'apparaissent pas cohérentes avec l'évolution clinique des patients : possibilité d'amélioration des patients, alors qu'en pratique la maladie n'évolue que vers des stades plus sévères. L'impact de ce choix n'est pas quantifiable en l'absence d'analyse de sensibilité interprétable.	-		
Extrapolation sur 40 ans des données de survie globale spécifiques au traitement observé dans l'essai clinique, alors que ces données ne sont pas matures (4,7% d'événement pour le bras dapagliflozine et 6,8% pour les traitements standards). Ce choix conduit à améliorer la survie des patients traités par la dapagliflozine dans les états de l'IRCT sans que cela ne soit cliniquement démontré.			++
Aucune discussion concernant la durée des EI n'est présentée. Or certains EI peuvent avoir un impact sur les coûts et la qualité de vie au-delà du cycle mensuel (amputation, fracture). Ainsi, l'impact des EIs n'est pas pleinement estimé.	-		

### Validation

Libellé de la réserve	-	+	++
La validation des extrapolations des données de survie globale sur le long terme est insuffisante, dans un contexte où les données mobilisées ne sont pas matures.		+	
La validation interne du modèle est insuffisante, n'ayant pas permis de mettre en évidence une erreur dans la programmation des analyses de sensibilités portant sur l'efficacité. En l'absence d'analyse de sensibilité valide, l'incertitude ne peut pas être convenablement explorée, ne garantissant pas la robustesse du résultat de l'analyse de référence.			++
<b>Mesure et valorisation des états de santé</b>			
La méthode de valorisation des décrets d'utilité relatifs aux EIs ne permet pas de capter correctement leur impact sur la qualité de vie des patients. Le nombre de questionnaires de qualité de vie complétés au moment de la survenue de l'EI n'est pas présenté, ne permettant pas de s'assurer de la validité de la méthode utilisée pour estimer ces décrets. L'impact sur le résultat n'est pas connu.		+	
<b>Résultats et analyses de sensibilité</b>			
L'analyse de sensibilité déterministe n'intègre aucun paramètre d'efficacité, et l'utilisation des intervalles de confiance était attendue lorsque ceux-ci sont disponibles, plutôt qu'une variation arbitraire des paramètres. L'analyse de sensibilité probabiliste n'intègre pas les coefficients de la fonction paramétrique utilisée pour extrapolé la survie globale.	-		

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

Libellé de la réserve	-	+	++
<b>Modélisation</b>			
Pas de présentation d'analyse par sous-populations en fonction du statut diabétique, alors que la prise en charge est différente.	-		
Hypothèse d'une tolérance équivalente entre les gliflozines alors que des données spécifiques à la dapagliflozine et à la canagliflozine sont disponibles, et utilisées dans l'analyse de l'efficacité.	-		

## 2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 3. Contexte administratif\*

Objet	Description
Traitement	Forxiga (dapagliflozine), 30 plaquettes thermoformées aluminium de 1 comprimé Voie orale, 10 mg
Laboratoire	AstraZeneca
Domaine thérapeutique	Néphrologie
Motif de l'examen	Extension
Listes concernées	Spécialités remboursables aux assurés sociaux
Indication de l'AMM	AMM centralisée en date du 09/08/2021 Libellé de l'indication AMM : Patient adultes atteints de maladie rénale chronique
Indication demandée au remboursement	Traitement des patients, en ajout du traitement standard, atteints d'une maladie rénale chronique (MRC), avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) compris entre 25 et 75 mL/min/1,73m <sup>2</sup> et un ratio albumine-créatinine (RAC) urinaire compris entre 200 et 5 000 mg/g et recevant depuis au moins 4 semaines la dose maximale tolérée d'un traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine-II (ARA II).
SMR revendiqué	Important
ASMR revendiquée	Modérée - III
Statut particulier	NA
ATU ou RTU	NA
Prix publié au J.O. (si extension ou renouvellement)	Coût pour une dose de 10 mg : 1,276 € TTC (1,111 € HT) pour la boîte de 30 comprimés ; 1,277 € TTC (1,10 € HT) pour la boîte de 28 comprimés. Coût de traitement annuel équivalent : 484,80 € TTC
Population cible	Population cible : 379 000 patients
Montant remboursable	Montant remboursable dans l'indication : ██████████ d'euros par an
CA annuel	CA toutes indications confondues : ██████████ euros par an TTC, sans compter la nouvelle indication.
Commercialisation et prise en charge à l'étranger dans l'indication, telle que déclarée par l'industriel	Allemagne : non commercialisé Espagne : non commercialisé Italie : non commercialisé Royaume-Uni : non commercialisé

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

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

Tableau 4. Contexte clinique

Objet	Description (source industrielle)
Mécanisme d'action du produit évalué	Le principe actif du Forxiga est la dapagliflozine.

La dapagliflozine est un inhibiteur puissant, sélectif et réversible du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) situé au niveau du tubule rénal contourné proximal.

Bien que les mécanismes de protection rénale par les inhibiteurs du cotransporteur SGLT2 ne soient pas totalement élucidés, une des explications possibles serait liée à l'effet natriurétique. Plus précisément, l'inhibition du cotransporteur SGLT2 augmente la concentration de sodium au contact de la macula densa, induisant une correction du feedback tubuloglomérulaire provoquant in fine une vasoconstriction de l'artériole afférente et une diminution de l'hyperfiltration glomérulaire. Cette vasoconstriction aurait pour conséquence une réduction de la pression intra-glomérulaire qui est un facteur majeur de dégradation de la fonction rénale. Ce mécanisme pourrait ainsi expliquer l'effet néphroprotecteur de la dapagliflozine chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique.

Pathologie concernée	Maladie rénale chronique
Prise en charge thérapeutique	<p>Selon le guide de parcours de soins émis par la HAS en 2012(1), dans le cadre de la prise en charge de la MRC, le patient doit bénéficier avant tout de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Traitements étiologiques : Visant à traiter l'étiologie de la MRC. Les traitements antidiabétiques pour la néphropathie diabétique, les traitements antihypertenseurs pour la néphropathie vasculaire ou hypertensive, les traitements immunosuppresseurs et la corticothérapie pour la prise en charge des glomérulonéphrites.</li> <li>- Traitements de fond : Visant à ralentir la dégradation de la fonction rénale et composés de traitements non-médicamenteux tels que les mesures hygiéno-diététiques et d'adaptation du mode de vie ainsi et les traitements médicamenteux par IEC ou ARA II en cas d'hypertension artérielle et/ou albuminurie.</li> <li>- Traitements des complications : Visant à traiter les complications de la MRC (anémie, troubles phospho-calciques, etc.) et prévenir le risque cardio-vasculaire.</li> <li>- Traitements de suppléance : Visant à substituer les reins en cas de progression vers l'IRCT et mort rénale.</li> </ul> <p>Certains traitements préventifs sont recommandés : le vaccin de la grippe saisonnière est recommandé chez tous les patients. La vaccination contre l'hépatite B chez les sujets séronégatifs ou non protégés contre l'hépatite B peut être recommandée à certains stades de la pathologie. Le risque cardio-vasculaire est également prévenu avec la prise de statines chez les patients présentant une dyslipidémie et le risque thrombotique est évalué. Enfin, une aide médicamenteuse au sevrage tabagique est possible.</p>
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	<p>La dapagliflozine représente une nouvelle modalité de prise en charge chez les patients adultes atteints de MRC :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- avec un DFG compris entre 25 et 75 mL/min/1,73m<sup>2</sup> et un RAC urinaire compris entre 200 et 5 000 mg/g ;</li> <li>- recevant depuis au moins 4 semaines un traitement par IEC/ARA2 à la dose maximale tolérée,</li> </ul> <p>La dapagliflozine est le premier traitement indiqué chez les patients adultes atteints de MRC en ajout d'un traitement standard (IEC ou ARA II).</p>

Tableau 5. Essais cliniques en cours

Nom de l'étude	Schéma de l'étude
DELIVER	Étude internationale de phase III, en double aveugle, randomisée et contrôlée versus placebo visant à évaluer l'effet de la dapagliflozine sur la réduction du décès cardiovasculaire ou l'aggravation de l'insuffisance cardiaque chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque avec une fraction d'éjection préservée (HFpEF).
Études MB10209/D1690C000016 et MB102-138/D1690C00017	<p>MB102091/D1690C000016 : étude clinique pharmacologique de phase 2 à dose unique</p> <p>MB102138/D1690C00017 : étude de phase III, d'une durée de 24 semaines, multicentrique, randomisée en double aveugle, en groupes parallèles avec une période de prolongation de</p>

l'innocuité à long terme de 28 semaines évaluant l'innocuité et l'efficacité de la dapagliflozine 10 mg chez les patients diabétiques de type 2 âgés de 10 à 24 ans.

---

## 3. Complément B. Tableaux de synthèse

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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique de la HAS	Réserve
<b>Objectif</b>		
L'objectif de l'évaluation est d'estimer l'efficacité de la dapagliflozine en ajout du traitement standard, chez les patients atteints d'une MRC, avec un DFG compris entre 25 et 75 mL/min/1,73m <sup>2</sup> et un RAC urinaire compris entre 200 et 5 000 mg/g et recevant depuis au moins 4 semaines la dose maximale tolérée d'un traitement par IEC ou ARA II. L'efficacité chez les patients au stade d'insuffisance rénale terminale n'est pas évaluée dans le présent rapport.	<p>L'objectif de l'analyse est cohérent avec la demande de remboursement et les données cliniques disponibles pour le produit.</p> <p>Cet objectif ne permet pas de connaître l'efficacité de la dapagliflozine dans le périmètre de son AMM. En effet, d'après l'industriel la demande de remboursement ne concerne que 6,6% des patients couverts par l'AMM, qui intègre l'ensemble des patient atteints de MRC sans restriction sur des critères biologiques de DFG ou de RAC urinaire.</p>	Pas de réserve
<b>Choix structurants</b>		
<b>Type d'analyse</b> : ACE + ACU	Conforme	Pas de réserve
<b>Perspective</b> : collective	Conforme	Pas de réserve
<b>Horizon temporel</b> : durée déterminée fixée à 40 ans <i>Analyses de sensibilité : 10, 15, 20 et 30 ans</i>	Acceptable au regard de la chronicité de la maladie, de nombreuses analyses de sensibilité sont disponibles pour discuter de l'impact de ce choix. Elles permettent de mettre en évidence que plus l'horizon temporel est court, plus la dapagliflozine est efficace (diminution des RDCR revendiqués avec des horizons temporels courts). En effet, la dapagliflozine permet de retarder le passage des patients aux stades de l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) qui sont très coûteux. La dapagliflozine n'étant pas un traitement curatif, ces coûts sont donc décalés dans le temps par rapport aux patients sous SoC. Un horizon temporel trop court ne permet pas de capter les coûts de l'IRCT des patients traités par la dapagliflozine.	Pas de réserve
<b>Actualisation</b> : 2,5% puis 1,5% au-delà de 30 ans <i>Analyses de sensibilité : 0% et 4,5%</i>	Conforme	Pas de réserve

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique de la HAS	Réserve
<p><b>Population d'analyse</b> : La population de l'analyse d'efficience correspond à celle du périmètre de remboursement revendiqué et aux critères d'inclusion de l'étude, soit les patients adultes atteints d'une MRC avec un DFG compris entre 25 et 75 mL/min/1,73m<sup>2</sup> et un RAC urinaire compris entre 200 et 5 000 mg/g et insuffisamment contrôlée malgré des thérapeutiques médicamenteuses bien conduites (IEC ou ARA II). L'analyse de référence est constituée de deux populations :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– les patients non diabétiques (non-DT2) atteints d'une MRC</li> <li>– les patients diabétiques (DT2) atteints d'une MRC</li> </ul> <p>Le choix de répartir les patients selon le statut diabétique est justifié par :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– l'existence d'un comparateur indiqué uniquement chez les patients diabétiques ;</li> <li>– la proportion de patients diabétiques (majoritaire) dans l'essai clinique pour exclure un comparateur, qui n'est pas indiqué dans la totalité de la population d'analyse.</li> </ul> <p>Sous-population d'analyse : aucune.</p>	<p>La population d'analyse est plus restreinte que la population de l'AMM, mais cohérente avec celle de la demande de remboursement. Elle correspond à la population incluse dans l'essai pivot venant supporter la demande. L'industriel précise que la population de la demande de remboursement correspond à 6,6% de la population couverte par l'AMM.</p> <p>Le choix de diviser en 2 la population d'analyse est cohérent avec la prise en charge actuelle qui diffère en fonction du statut diabétique.</p> <p>La HAS souligne qu'un effet moindre et non statistiquement significatif a été observé dans l'essai DAPA-CKD chez les patients avec un DFG &lt; 30mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Cette analyse portant sur peu de patients, les résultats ne peuvent être interprétés de façon robuste, mais ajoutent une incertitude non quantifiable quant aux résultats d'efficience dans une sous-population à un stade de la maladie plus sévère.</p> <p>A noter qu'il semblerait que la proportion de patient avec un DFG &lt; 30mL/min/1,73m<sup>2</sup> soit plus importante en pratique courante de soin que dans la population incluse dans l'essai, avec des proportions respectives d'environ 30% et 14%. Ce point est détaillé dans la section de la population simulée.</p>	<p>Pas de réserve</p>
<p><b>Options comparées</b></p> <p>Intervention évaluée : La dapagliflozine en association aux traitements standards</p> <p>Comparateurs inclus:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Population non-DT2 : Traitements standards (SOC pour <i>Standard of Care</i>), composés des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II).</li> <li>– Population DT2 : Traitements standards (IEC et ARA II) et la canagliflozine</li> </ul> <p>Le choix des comparateurs se fonde sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– les recommandations françaises,</li> <li>– la disponibilité des données cliniques dans la population d'indication pour les comparateurs.</li> </ul> <p>La finerenone a été exclue de l'analyse alors que des résultats dans le traitement de la MRC chez les patients diabétiques de type 2 sont publiés. L'industriel justifie son choix d'exclure cette stratégie thérapeutique par l'absence d'AMM et de prix disponibles à ce jour. Une comparaison indirecte ajustée par appariement (ou MAIC pour <i>matching</i>-</p>	<p>La sélection des comparateurs dans la population diabétique est acceptable.</p> <p>En revanche, pour la population diabétique de type 2, la justification de l'exclusion de la finerenone sur la base de l'absence de prix n'est pas cohérente avec l'inclusion de la canagliflozine qui ne dispose pas non plus d'un prix publié. Dès lors, la finerenone aurait pu faire l'objet des mêmes hypothèses en termes de coût que celles faites pour la canagliflozine. Une analyse incluant la finerenone et la canagliflozine aurait pu être, a minima, présentée en sensibilité. Les résultats de la MAIC comparant la dapagliflozine et la finerenone semble toutefois conforter l'hypothèse que son exclusion ne modifierait pas la portée des résultats de façon importante.</p>	<p>Réserve mineure</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique de la HAS	Réserve
<p><i>adjusted indirect comparison</i>) versus dapagliflozine a été conduite afin de connaître l'efficacité relative des 2 produits. Les résultats ressortent non significatifs et en faveur de dapagliflozine sur les critères rénaux. L'industriel estime donc que l'exclusion de ce comparateur n'aura pas d'impact sur le résultat.</p>		
<b>Modélisation</b>		
<p><b>Population simulée</b> : elle correspond à la population de l'essai de phase III DAPA-CKD, randomisé, multicentrique, en double aveugle, évaluant l'efficacité et la tolérance de la dapagliflozine en association aux traitements standards versus traitements standards seuls. Cet essai a inclus 4 304 patients.</p> <p>Les caractéristiques de la population simulée sont détaillées dans le complément C, Tableau 6.</p> <p><b>Analyse de la représentativité</b> : La transposabilité de la population simulée à la population française est discutée au regard de la cohorte française CKD-REIN. Les caractéristiques de ces patients sont détaillées dans le complément C, Tableau 6.</p> <p>L'étude CKD-REIN (Chronic Kidney Disease –Renal Epidemiology and Information Network) est une cohorte française ayant pour objectif de recueillir des informations cliniques et de description du fardeau de la MRC chez des patients adultes présentant une maladie modérée à sévère (stade 3 ou 4). Les patients ainsi sélectionnés ont été suivis pour une durée de 5 ans.</p> <p>L'analyse « DAPA-CKD-like » a été conduite par AstraZeneca afin d'étudier les caractéristiques des patients de la cohorte CKD-REIN répondant aux critères d'inclusion de l'étude DAPA-CKD. Seules les données collectées dans chacune des deux études (DAPA-CKD et CKD-REIN) et qui peuvent donc être comparées sont présentées.</p> <p>D'après l'industriel, les caractéristiques des 2 populations sont proches en termes d'âge, de sexe, de DFG et de pression artérielle systolique.</p>	<p>La population simulée est cohérente avec l'objectif de l'analyse.</p> <p>La comparaison des caractéristiques des patients de l'essai DAPA-CKD à celles de la cohorte française CDK-REIN est pertinente. En revanche, l'industriel ne discute pas les différences observées sur la répartition des patients par niveau de DFG, alors que les résultats de l'essai clinique peuvent laisser sous-entendre une moindre efficacité chez les patients avec un DFG &lt; 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. On note une proportion de patient avec un DFG &lt; 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup> de 30% dans la cohorte française contre 14% dans l'essai. Ce point n'est pas discuté, et l'impact sur les résultats d'efficacité n'est pas présenté. Il semblerait toutefois qu'une plus grande proportion de patients avec un DFG &lt; 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup> serait susceptible d'augmenter le RDCR.</p> <p>On note également une différence importante entre le RAC urinaire de la population de l'essai et celui des patients de la cohorte française. L'impact de cette différence n'est pas non plus discutée.</p>	Pas de réserve
<p><b>Modèle</b> : Markov à 8 états de santé</p> <p><b>États du modèle</b> : 6 états de santé définissent les stades de MRC (stade 1 à 5). Les 2 derniers états de santé représentent le stade terminal de la MRC (Insuffisance Rénale Chronique Terminale IRCT) dont la prise en charge est caractérisée par des traitements de suppléance. Ces états sont donc la dialyse et la transplantation rénale.</p>	<p>La structure du modèle est acceptable au regard de l'évolution des patients. Il semblerait néanmoins que ce choix complexifie la modélisation en intégrant de multiples équations pour lesquelles les données observées dans l'essai ne sont pas suffisantes.</p> <p>D'autres types de modèles ont été retrouvés dans la littérature, notamment des modèles de microsimulations, type DES (<i>discrete event simulation</i>). Ces modèles auraient pu être plus adaptés au regard des hypothèses nécessaires.</p>	Réserve mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique de la HAS	Réserve
<p>Le modèle prend également en compte 2 événements transitoires (ie les patients restent dans ces états de santé pendant un cycle puis retournent dans l'état de santé dans lequel ils étaient avant cet événement) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– l'incidence de l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque</li> <li>– l'insuffisance rénale aiguë (IRA).</li> </ul> <p>Dans le modèle, la classification des différents stades de la MRC (MRC 1 à MRC 5) repose sur la valeur du DFG des patients. Il est fait l'hypothèse que l'état des patients peut s'aggraver ou s'améliorer à chaque cycle.</p> <p>La structure du modèle est présentée dans le complément C, Figure 1.</p> <p>L'industriel justifie l'utilisation de ce modèle au regard d'autres études coût-efficacité ou coût-utilité dans la MRC publiées dans la littérature utilisant la même structure (d'après la revue de Sugrue et al).</p>	<p>Une discussion plus approfondie justifiant l'utilisation d'un modèle de Markov était attendue.</p>	
<p><b>Événements intercurrents</b></p> <p><b>Effets indésirables (EI) :</b> Le modèle prend en compte les EIs d'intérêt particulier d'une fréquence de plus de 1%, de grade 3+, dans l'un des bras de traitements, observés dans l'essai DAPA-CKD pour les patients traités par la dapagliflozine et le SOC (EI liés au traitement), et ceux observés dans l'essai CREDENCE pour les patients traités par canagliflozine (EI toutes causes). L'impact des EI est modélisé sur l'utilité et les coûts à chaque cycle sous traitement.</p> <p><b>Arrêts de traitement :</b> uniquement considérés pour les patients traités par les gli-flozines. Il s'agit des arrêts observés dans l'essai DAPA-CKD, lors de la survenue d'un EI. Suite à l'arrêt de traitement, les patients sont modélisés de la même manière que les patients du bras SoC.</p>	<p>Acceptable</p>	<p>Pas de réserve</p>
<p><b>Gestion de la dimension temporelle</b></p> <p>Durée de simulation : 40 ans</p> <p>Cycles : 1 mois</p> <p>Hypothèses d'extrapolation :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– L'effet traitement relatif n'est pas constant sur l'horizon temporel : hypothèse d'une perte de 50% de l'effet de la dapagliflozine à partir de 3 ans.</li> <li>– Les scores d'utilité sont invariants dans le temps</li> </ul>	<p>La durée de simulation de simulation et les hypothèses d'extrapolations sont acceptables.</p>	<p>Pas de réserve</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique de la HAS	Réserve
<p><i>Analyses de sensibilité : perte de 50% de l'effet traitement à 4 ans ; perte de l'effet du traitement au-delà de 3 ans.</i></p>		
<p><b>Méthodes d'estimation des probabilités de transition dans le modèle de Markov</b></p> <p>Sources de données : Les probabilités de transition entre les différents états de santé sont estimées à partir de l'essai DAPA-CKD, de la publication de Sugrue et al. ainsi que de la MAIC ancree permettant d'évaluer l'efficacité relative de la canaflozine par rapport à la dapagliflozine.</p> <p>Depuis l'essai DAPA-CKD, les données du bras Placebo + SoC sont utilisées pour modéliser les probabilités de transition du SoC dans le modèle. Les données du bras dapagliflozine + SoC sont utilisées pour modéliser les probabilités de transition pour la dapagliflozine.</p> <p>Trois matrices distinctes définissent les transitions : une première pour les quatre premiers mois, une seconde à partir du 4<sup>ème</sup> mois et enfin une 3<sup>ème</sup> simulant une perte d'efficacité de 50% au-delà de 3 ans pour la dapagliflozine.</p> <p>Les gliflozines entrainant une baisse du DFG à l'initiation du traitement, puis une augmentation lors des quatre premiers mois, il a été retenu de définir différentes matrices afin de distinguer ces 2 tendances. L'évolution du DFG dans le temps, observée dans l'essai DAPA-CKD est présentée Figure 2 du complément C.</p> <p>Les transitions pour les états de santé « Dialyse » et « Greffe » reposent sur les données issues de la publication de Sugrue et al. et sont utilisées tout au long de l'horizon temporel.</p> <p>L'intégralité des probabilités de transition de l'analyse de référence sont présentées dans les Tableau 7 et Tableau 8 du complément C.</p> <p><i>Analyses de sensibilité : l'état de santé des patients ne peut que se dégrader ; probabilité de transition issues de la publication de Sugrue et al. pour tous les états.</i></p>	<p>Les méthodes d'estimation des probabilités de transition reposent sur des sources robustes.</p> <p>Concernant l'évolution des patients entre les différents stades de la MRC la HAS souligne que la plausibilité clinique des résultats de l'essai DAPA-CKD est à discuter :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Les données de l'essai DAPA-CKD permettent une amélioration des stades de la MRC au cours du temps. Cependant, le comité scientifique précise qu'une amélioration des stades de la MRC n'est cliniquement pas possible et que la MRC évolue de manière inéluctable. Dans l'essai DAPA-CKD, les stades de la MRC n'étaient pas évalués mensuellement, une approximation utilisant les niveaux de DFG des patients a dû être faite, or le diagnostic du stade de la maladie ne se fonde pas uniquement sur cette constante biologique en pratique courante de soins, ce qui pourrait expliquer les améliorations cliniques observées.</li> <li>– De plus, au sein de la matrice de transition il est possible d'observer que la probabilité de transition d'un patient de faible stade de la MRC a une probabilité plus élevée de transition vers la dialyse qu'un patient de stade plus avancé. Cet artefact observé est lié à la méthode d'analyse Bayésienne réalisée afin de calculer les probabilités de transition. Cette méthode, peu classique et peu documentée au sein du rapport technique est source d'incertitude.</li> </ul> <p>La HAS souligne l'absence de présentation claire des données de la publication de Sugrue ayant été utilisées dans l'analyse de référence.</p> <p>Les différentes analyses de sensibilités menées afin d'estimer l'incertitude entourant ces estimations ne sont pas interprétables, du fait d'une erreur dans la programmation de la VBA. L'impact sur le résultat n'est pas quantifiable.</p> <p>Finalement, l'utilisation d'une proxy permettant d'estimer le stade de la MRC ainsi qu'une méthode d'analyse peu classique questionne la plausibilité clinique de la seule utilisation du DFG issu de l'essai DAPA-CKD comme proxy de l'évolution des patients.</p>	<p>Réserve mineure</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique de la HAS	Réserve
<p><b>Méthode d'estimation de la survie globale</b></p> <p>La survie globale dans le modèle des patients traités par la dapagliflozine et SoC est obtenue à partir de l'extrapolation des données de mortalité toutes causes issues de l'étude DAPA-CKD pour chacune des 2 populations (Non DT2 et DT2). Pour cela, des équations de survie paramétriques ajustées aux caractéristiques des patients lors de leur inclusion ont été calculées à partir des données individuelles des patients de l'essai DAPA-CKD et utilisées pour estimer l'incidence de la mortalité toutes causes des patients des bras dapagliflozine et SoC. Les paramètres de la fonction de survie sont présentés dans le Tableau 9 du complément C. Les courbes de survie obtenue en fonction du traitement et pour chaque population non diabétique et diabétique sont présentées respectivement au Figure 3 et Figure 4 du complément C.</p> <p><b>Estimation relative de l'effet traitement entre les gliflozines</b></p> <p>L'estimation relative de l'effet traitement de la canafiglozine a été estimée à partir d'une MAIC ancrée. Les analyses ont été conduites afin d'évaluer l'efficacité comparative des traitements notamment sur les critères rénaux, cardiaques et sur la mortalité. Les résultats de la comparaison indirecte mettent en avant une tendance à l'amélioration en faveur de la dapagliflozine sur les décès toutes causes confondues (HR=0,831), les hospitalisations pour insuffisance cardiaque (HR=0,912) et sur l'atteinte des patients au stade terminal de la MRC (HR=0,851). Toutefois, en l'absence de différence significative montrée dans cette comparaison indirecte, une analyse de sensibilité reposant sur une hypothèse d'équivalence d'efficacité entre la dapagliflozine et la canagliflozine a été menée.</p> <p><i>Analyse de sensibilité : hypothèse d'efficacité équivalente entre les gliflozines.</i></p> <p><b>Estimation des probabilités associées à la progression des individus dans le modèle pour les événements transitoires</b></p> <p>Les événements transitoires correspondent à l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou insuffisance rénale aiguë. Afin de prédire l'incidence de ces événements pour les patients traités par la dapagliflozine et SoC, des équations d'estimation généralisées</p>	<p>L'extrapolation de la survie globale se fonde sur des données immatures observées dans l'essai (encore 88% des patients en vie). Dans ce contexte, une intégration des données de mortalité spécifique à chaque état de santé issues de la littérature aurait été à privilégier, afin de tenir compte de l'imaturité des données et ainsi pouvoir s'affranchir des données de l'essai. La méthodologie présentée est source d'incertitude dont l'impact sur les résultats ne peut être considéré comme négligeable.</p> <p>Le recours à une comparaison indirecte ajustée sur les données (MAIC ancrée) est justifié dans le dossier. La méthode présentée est acceptable.</p> <p>La méthode d'intégration des événements transitoires dans le modèle est acceptable et convenablement présentée et justifiée.</p>	<p>Réserve majeure</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique de la HAS	Réserve
<p>ont été estimées à partir des données de DAPA-CKD. Ces modèles sont utilisés car l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (IC) et insuffisance rénale aigue (IRA) peuvent être des événements répétés, et ainsi l'impact de la répétition sur la survenue de ces événements est pris en compte.</p>		
<p><b>Méthodes d'estimation des événements intercurrents</b></p> <p>Effets indésirables : Sélection sur la fréquence (&gt;1%) dans l'essai DAPA-CKD pour la dapagliflozine et les traitements standards et dans l'essai CREDENCE pour la canagliflozine. Le modèle applique une probabilité annuelle d'occurrence des EIs à chaque cycle. Cette probabilité annuelle est obtenue à partir des fréquences observées dans le rapport d'essai clinique. Les patients sous dapagliflozine qui arrêtent leur traitement observent la même probabilité de survenue d'un EI que les patients du bras SoC. La liste des EIs et leur fréquence sont présentées dans le complément C, Tableau 10.</p> <p>Arrêt de traitement : Les patients traités par la gliflozine peuvent arrêter leur traitement à chaque cycle pour EI. Les probabilités d'arrêt de traitement sont calculées à partir des données de l'essai clinique DAPA-CKD. Un taux d'interruption constant est appliqué à tous les patients. La probabilité annuelle d'arrêt de traitement est de 0,0617.</p> <p><i>Analyse de sensibilité : Probabilité d'arrêt de traitement la dapagliflozine 0%; Probabilité d'arrêt de traitement la dapagliflozine 10%, Arrêt de la dapagliflozine chez les patients sous dialyse, Absence de prise en compte des EI.</i></p>	<p>La méthode de sélection des EIs est acceptable.</p> <p>Aucune discussion concernant la durée des EI n'est présentée. Or certains EI peuvent avoir un impact sur les coûts et la qualité de vie au-delà du cycle mensuel (amputation, fracture). Ainsi, l'impact des EIs n'est pas pleinement estimé.</p> <p>La méthode d'estimation des arrêts de traitement est acceptable.</p>	<p>Réserve mineure</p>
<p><b>Validation</b></p>		
<p><b>Validation interne</b> : l'industriel explique avoir effectué un contrôle qualité du modèle Excel réalisé par un évaluateur non en charge du développement du modèle (vérification des données d'entrée et validation de la programmation).</p> <p>Un travail de validité interne du modèle a été réalisé afin de garantir que le modèle prédit des résultats conformes à l'essai clinique. Pour cela, l'incidence prédite des événements a été comparée à l'incidence observée dans chaque sous-population.</p> <p><b>Validation externe</b> : Afin de documenter la validité externe du modèle, les résultats produits ont été mis au regard des données cliniques disponibles dans l'indication évaluée, l'étude CKD-REIN.</p>	<p>La validation interne du modèle n'a pas été correctement réalisée par l'industriel, le conduisant à déposer un modèle d'efficacité avec une erreur dans la programmation de certaines analyses de sensibilité portant sur l'efficacité (absence de vérification de la programmation VBA). Cette erreur, soulevée par la HAS, conduisait à la présentation de résultats incohérents où moins le produit était efficace, plus il était efficace. Finalement, le manque d'interprétation des résultats de ces analyses a conduit l'industriel à ne pas voir cette erreur.</p> <p>Les discussions sur la validation externe concernant les données des événements rénaux et cardiovasculaires sont acceptables.</p>	<p>Réserve majeure</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique de la HAS	Réserve
<p>Cette validation a porté sur les données des événements rénaux et cardiovasculaires modélisés selon les choix de l'analyse de référence quel que soit le statut diabétique.</p> <p>Les sorties du modèle concernant les hospitalisations pour IC, les IRA ainsi que la mortalité toutes causes pour le bras traitements standards de l'essai DAPA-CKD ont été comparées aux résultats de l'étude CKD-REIN. Afin de discuter de la comparabilité des résultats, les caractéristiques des patients de cette étude sont présentées au regard de celles des patients de l'essai DAPA-CKD. Cette comparaison est détaillée dans le Tableau 6 du complément C.</p> <p><b>Validation croisée :</b> Aucune donnée de modélisation à ce jour disponible dans la maladie rénale chronique permettant de mener une validation croisée.</p>	<p>En revanche, l'industriel n'apporte aucun élément de validation externe concernant les extrapolations de la SG, alors quelle celles-ci sont traitement-dépendantes et se fondent sur les données de l'essai dans lequel moins de 10% d'événements ont été observés.</p>	Réserve importante

#### Estimation de l'utilité

**Sources de données :** recueil de données au cours de l'essai pivot via le questionnaire EQ-5D-5L. Les scores ont été valorisés sur la matrice française, puis analysés au moyen d'un modèle mixte, permettant de capter la corrélation intra-patient.

Application de scores de désutilité sur les EI : oui

#### Scores d'utilité introduits dans le modèle

État de santé	Utilité	Référence
États de santé (valeurs d'utilité associées aux états de santé)		
MRC 1	0,9061 (0,0039)	DAPA-CKD
MRC 2	0,9061 (0,0039)	
MRC 3a	0,9130 (0,0019)	
MRC 3b	0,9130 (0,0019)	
MRC 4	0,9044 (0,0025)	
MRC 5	0,8890 (0,0071)	
Dialyse	0,8586 (0,0106)	
Greffe	0,8646 (0,0700)	

Les sources de données pour les scores d'utilité ainsi que leur valorisation sont acceptables.

Les décrets d'utilité relatifs aux EIs ont été estimés à partir de l'essai DAPA-CKD. La survenue d'un EI a été intégrée dans le modèle mixte en effet fixe, signifiant que le patient a eu ou non un effet indésirable au cours de la durée totale du suivi, afin de pouvoir estimer le décrement d'utilité associé. Cependant aucune donnée n'a été présentée concernant le nombre de questionnaires complétés au moment de la survenue de l'EI. Dans ce contexte, l'estimation des décrets d'utilité semble avoir été lissée dans le temps. De plus, comme présenté précédemment aucune discussion sur la durée des EIs n'a été réalisée. Ainsi, la méthodologie présentée ne permet pas de capter correctement l'impact des EIs sur la qualité de vie des patients.

Les analyses de sensibilités conduites permettent de discuter l'incertitude associée aux données d'utilité et de présenter un impact non négligeable sur les résultats.

Réserve importante

Évaluation déposée par l'industriel			Analyse critique de la HAS	Réserve
EI (désutilité)				
Déplétion volémique	0,0065 (0,0151)	DAPA-CKD		
Hypoglycémie majeur	0,0100 (0,0010)			
Fracture	0,0400 (0,0257)			
Acidocétose diabétique	0,0100 (0,0100)			
Amputation	0,2434 (0,0399)			
Événements cardiaques/rénaux (désutilité)				
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque	-0,0612 (0,0282)	DAPA-CKD		
Insuffisance rénale aiguë	-0,0792 (0,0209)			
<i>Analyses de sensibilité : mapping des scores issus de l'essai DAPA-CKD en EQ-5D-3L ; utilisation des données de la littérature ; non prise en compte des EI.</i>				

#### Estimation des coûts

La synthèse des choix méthodologiques relatifs aux coûts est présenté dans le complément C, du Tableau 22.

**Coûts d'acquisition :** Les coûts d'acquisition sont exprimés en €2021 et se basent sur les tarifs de l'assurance maladie (Prix Publics Toutes Taxes Comprises - PPTTC, obtenus sur le site Bdm.it de l'Assurance Maladie) (Tableau 12).

**Suivi médical :** Consultations, examens biologiques et radiologiques. Le modèle considère les coûts de suivi liés à la pathologie à chaque stade. La nature et la fréquence des ressources relatives au suivi se basent, en partie, sur le guide de prise en charge de la maladie rénale chronique publié par la HAS en 2012, ainsi que sur les résultats du questionnaire de prise en charge envoyé aux cliniciens. La valorisation a été réalisée via les données disponibles sur Ameli.fr, tarif CCAM et TNB. Concernant le stade terminal de la MRC, à savoir la dialyse et la greffe, la valorisation repose sur le rapport annuel de la Cour des comptes de 2020. En effet, ce rapport présente les dépenses liées à la maladie rénale chronique terminale en 2017 et permet de déduire un coût moyen annuel pour la greffe de rein et la dialyse (Tableau 13 à Tableau 17).

La méthode d'estimation des coûts est acceptable.

Pas de réserve

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique de la HAS	Réserve
<p><b>Événements indésirables</b> : considérés comme étant tous pris en charge à l'hôpital et valorisés via l'ENC 2019. Par son caractère irréversible un coût de suivi a été ajouté pour l'amputation. Un coût de transport aller/retour est appliqué pour chaque EI (Tableau 19).</p> <p><b>Transport sanitaire</b> : Valorisé à partir du rapport de la Cour des comptes de 2020 sur l'application des lois de financement de la sécurité sociale (RALFSS) présentant les dépenses en matière de transport sanitaire à la charge de la Sécurité Sociale en 2017 actualisé en €2021 à partir de l'indice des prix à la consommation pour le poste « Cures thermales, transport sanitaire et location de matériel thérapeutique » (Tableau 20).</p> <p><b>Soins de fin de vie</b> : valorisés via l'ENC 2019. Un coût de transport aller est pris en compte (Tableau 21).</p> <p>La synthèse des hypothèses sur les coûts est présentée dans le complément C, Tableau 22.</p> <p><i>Analyses de sensibilité : NA</i></p>		

#### Analyse de l'incertitude

<p><b>Choix structurants</b> : horizon temporel, taux d'actualisation (cf. ci-dessus pour le détail).</p> <p><b>Hypothèses et choix méthodologiques de modélisation</b> : probabilité d'arrêt de traitement de la dapagliflozine et de la canagliflozine (0, 10%), distribution des lois d'extrapolation, non prise en compte des EI, perte de l'effet du traitement au-delà de 3 ans, perte de 50% de l'effet du traitement au-delà de 4 ans, matrice de transition permettant uniquement une stabilisation ou dégradation des stades de la MRC, matrice de transition permettant uniquement une stabilisation ou dégradation au stade suivant de la MRC, mapping EQ-5D-3L, intégration des données d'utilité issues de la littérature, variation du prix (-5%, -10%).</p> <p><b>Analyse déterministe sur les paramètres</b> : bornes arbitraires (+/- 20%). Variables testées : scores d'utilité, coûts, prise en compte des EIs</p> <p><b>Analyse probabiliste</b> (liste des variables incluses) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Caractéristiques de la population <ul style="list-style-type: none"> <li>• âge, IMC, taux de potassium, PAS, Hémoglobine : distribution Normale</li> <li>• Sexe, type, statut tabagique, répartition des patients au sein des différents stades de la MRC, RAC, antécédents médicaux : distribution Beta</li> </ul> </li> </ul>	<p>L'analyse de sensibilité déterministe n'intègre aucun paramètre d'efficacité. Bien que certains paramètres puissent être corrélés entre eux, les caractéristiques des patients intégrés dans les différentes équations permettant l'estimation des probabilités de transition auraient pu être intégrés.</p> <p>Les intervalles de confiance disponibles pour les scores d'utilité ne sont pas intégrés dans l'analyse déterministe, contrairement à ce qui est recommandé.</p> <p>L'analyse de sensibilité probabiliste n'intègre pas les coefficients de la fonction paramétrique utilisée afin de modéliser la survie globale. Ces paramètres sont attendus lors de la réalisation de l'analyse de sensibilité probabiliste permettant ainsi de présenter l'incertitude globale entourant le résultat.</p>	Réserve mineure
---	--	-----------------

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique de la HAS	Réserve
<ul style="list-style-type: none"><li>- Probabilité de transition entre chaque état de santé : distribution Beta</li><li>- Probabilité des Els : distribution Beta</li><li>- Scores d'utilité et désutilités : distribution Beta</li><li>- Coûts : distribution Gamma</li></ul>		

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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<b>Objectif</b>		
<p>Étudier l'impact sur les dépenses de l'assurance maladie de l'introduction de la dapagliflozine dans l'indication suivante :</p> <p>Le traitement des patients adultes atteints de MRC :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— Avec un DFG compris entre 25 et 75 mL/min/1,73m<sup>2</sup> et un RAC urinaire compris entre 200 et 5 000 mg/g ;</li> <li>— Recevant depuis au moins 4 semaines la dose maximale tolérée d'un traitement par IEC ou ARA II.</li> </ul>	<p>Le scénario avec la dapagliflozine intègre également la canagliflozine. Dans ce contexte la CEESP requalifie l'objectif de l'analyse d'impact budgétaire.</p> <p>« Étudier l'impact sur les dépenses de l'assurance maladie de l'introduction des gliflozines dans l'indication suivante :</p> <p>Le traitement des patients adultes atteints de MRC :</p> <p>Avec un DFG compris entre 25 et 75 mL/min/1,73m<sup>2</sup> et un RAC urinaire compris entre 200 et 5 000 mg/g et recevant depuis au moins 4 semaines la dose maximale tolérée d'un traitement par IEC ou ARA II. »</p>	Pas de réserve
<b>Perspective</b>		
Assurance maladie obligatoire (AMO)	Conforme	Pas de réserve
<b>Horizon temporel</b>		
<p>Analyse de référence : 5 ans</p> <p>Analyse complémentaire : 3 ans</p>	<p>Acceptable.</p> <p>Au regard de l'instabilité de la prise en charge et de l'arrivée prochaine de produits concurrents (ex : Jardiance) et afin de limiter l'incertitude générée par un horizon temporel de 5 ans, l'analyse complémentaire à un horizon temporel de 3 ans, qui permet de documenter l'incertitude et de limiter les extrapolations sur l'efficacité est préférée par la HAS.</p>	Pas de réserve
<b>Population cible</b>		
<p>La population cible de la dapagliflozine dans son extension d'indication correspond à l'ensemble des patients adultes atteints de MRC :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— présentant un DFG compris entre 25 et 75 mL/min/1,73m<sup>2</sup> et un RAC urinaire compris entre 200 et 5 000 mg/g</li> <li>— recevant depuis au moins 4 semaines un traitement par IEC/ARA II à la dose maximale tolérée.</li> </ul> <p>Le détail du calcul est présenté au sein du complément D, Tableau 23</p>	Acceptable	Pas de réserve

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve												
<p>La population cible est supposée augmenter, en lien avec :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Le vieillissement de la population, estimé selon les projections de l'INSEE</li> <li>– L'amélioration du diagnostic de la MRC notamment due à la mise en place d'une ROSP (Rémunération sur objectifs de santé publique) concernant le dépistage de la MRC chez les patients hypertendus ou diabétiques (population à risque qui représente 50% des patients MRC aujourd'hui).</li> </ul> <p><b>Estimation de la population cible</b></p> <table border="1" data-bbox="147 472 1059 579"> <thead> <tr> <th></th> <th>Année 1</th> <th>Année 2</th> <th>Année 3</th> <th>Année 4</th> <th>Année 5</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Type I</td> <td>379 000</td> <td>416 689</td> <td>479 318</td> <td>553 917</td> <td>641 746</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Analyse en scénario : baisse de 10% et augmentation 10%</i></p>		Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Type I	379 000	416 689	479 318	553 917	641 746		
	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5									
Type I	379 000	416 689	479 318	553 917	641 746									
<b>Identification des comparateurs</b>														
<p>Environnements comparés :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Environnement sans gliflozine : traitements standards seuls</li> <li>– Environnement avec gliflozines : Dapagliflozine, canagliflozine et traitements standards</li> </ul> <p><i>Analyse en scénario :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Dapagliflozine et traitements standards (environnement dans lequel canagliflozine n'arriverait pas sur le marché).</li> </ul>	<p>La définition des environnements est conforme.</p> <p>Cependant, une limite concernant la cohérence de l'intégration de la canagliflozine est à discuter. En effet, la canagliflozine n'est à ce jour pas présente sur le marché français. Il aurait été intéressant de réaliser en analyse de référence une absence de la canagliflozine au sein des 2 environnements. Toutefois, une analyse de sensibilité a été réalisée et montre un faible impact sur les résultats.</p> <p>La HAS interprètera donc les résultats de l'analyse de référence comme l'impact de l'introduction des gliflozines, sans distinction entre la dapagliflozine et la canagliflozine.</p>	Pas de réserve												
<b>Estimations des parts de marché</b>														
<p>Sources : hypothèses de l'industriel (prévisions internes), étude de marché sur les intentions de prescription et description de l'utilisation de la dapagliflozine. Concernant les traitements standards, la répartition est de 1/3 pour les IEC et 2/3 pour les ARA II.</p> <p><b>Parts de marché de l'analyse de référence dans le scénario sans gliflozine</b></p>	Les hypothèses d'évolution des parts de marché sont acceptables.	Pas de réserve												

Évaluation déposée par l'industriel						Analyse critique SEESP	Réserve
Scénario sans gliflozine	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5		
Part de marché du SoC	100%	100%	100%	100%	100%		
Part de marché des IEC	33,33%	33,33%	33,33%	33,33%	33,33%		
Part de marché des ARA II	66,67%	66,67%	66,67%	66,67%	66,67%		
Total	100%	100%	100%	100%	100%		
<b>Parts de marché de l'analyse de référence dans le scénario avec les gliflozines</b>							
Scénario avec gli-flozines	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5		
Part de marché de la dapagliflozine	0,2%	3,2%	17,2%	27,5%	28,6%		
Part de marché de la canagliflozine	0,4%	3,2%	4,9%	6,4%	7,3%		
Part de marché du SoC	99,4%	93,6%	77,9%	66,1%	64,1%		
Part de marché des IEC	33,33%	33,33%	33,33%	33,33%	33,33%		
Part de marché des ARA II	66,67%	66,67%	66,67%	66,67%	66,67%		
Total	100%	100%	100%	100%	100%		

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<p><i>Analyses de sensibilité en scénario : Variation de +/- 30 points de pourcentage des parts de marché</i></p>		
<b>Coûts pris en compte</b>		
<p>Les postes de coûts considérés sont identiques à ceux considérés dans l'analyse d'efficacité.</p> <p>Les coûts ont été valorisés à partir des données de l'Assurance Maladie, conformément à la perspective Assurance Maladie de l'AIB.</p>	Acceptable	Pas de réserve
<b>Modélisation</b>		
<p><b>Population simulée</b></p> <p>L'analyse d'impact budgétaire est réalisée sur l'ensemble de la population (non-DT2 et DT2)</p> <p><b>Intégration des données cliniques</b></p> <p>Les données cliniques nécessaires au calcul des coûts de l'impact budgétaire sont issues de l'essai clinique DAPA-CKD. Il s'agit de la proportion annuelle d'événements chez l'ensemble de la population c'est à dire :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La baisse d'au moins 50% du DFG permettant de tenir compte de l'évolution des patients (évolution mesurée dans le modèle d'efficacité par le passage d'un stade à un autre – CKD 1 à CKD 5)</li> <li>- L'IRCT</li> <li>- L'hospitalisation pour insuffisance cardiaque</li> <li>- L'insuffisance rénale aiguë</li> <li>- Le décès toutes causes confondues</li> <li>- Les événements indésirables de grade 3+ d'intérêt particulier</li> </ul> <p>De la même manière que pour l'analyse de l'efficacité, l'intégration de la canagliflozine repose, sur une comparaison indirecte ajustée par appariement (MAIC). Ainsi, les <i>point estimates</i> de la comparaison indirecte ont été retenus afin d'établir l'efficacité comparative entre la canagliflozine et la dapagliflozine.</p> <p><b>Tolérance</b></p> <p>Le modèle prend en compte les EIs d'intérêt particulier d'une fréquence de plus de 1%, de grade 3+, dans l'un des bras de traitements, observés dans l'essai DAPA-CKD.</p>	<p>Dans la mesure où les comparateurs sont différents par population et qu'une différence d'efficacité peut être attendue entre les 2 sous-populations. La contrainte technique avancée n'est pas recevable dans la mesure où le modèle d'efficacité a été réalisé selon le statut diabétique. Une modélisation selon le statut diabétique aurait été pertinente, a minima en analyse de scénario.</p> <p>La valorisation des coûts relatifs aux effets indésirables est conforme. Toutefois, l'incidence de survenue des EIs pour la canagliflozine a été jugée comme équivalente à celle de survenue des EIs pour la dapagliflozine. Or, les données de tolérance de la canagliflozine sont disponibles à partir de l'essai CREDENCE et ont bien été intégrées dans l'analyse de l'efficacité. Dans ce contexte, la prise en compte des EIs dans l'AIB n'est pas correctement implémentée.</p>	<p>Réserve mi-neure</p> <p>Réserve mi-neure</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<b>Analyses de sensibilité</b>		
<b>Analyse de sensibilité déterministe</b> Variation de +/-20% : – Sur les coûts liés aux évènements transitoires, de greffe, de dialyse et de décès. – Sur les taux d'évènements <i>Analyse de sensibilité en scénario : Sur le prix d'acquisition de la dapagliflozine (-5 et - 10%), la population cible (+/-10%), l'inclusion de la canagliflozine, sur les parts de marché.</i>	Les analyses de sensibilité sont correctement réalisées et conformes.	Pas de réserve

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

#### Résultats de l'analyse d'impact budgétaire – Analyse à 3 ans

##### Population rejointe

	Traitement	Année 1 (patients)	Année 2 (patients)	Année 3 (patients)	Cumul (patients-année)
Population cible		379 000	416 689	479 318	1 275 007
<b>Scénario SANS gliflozines</b>					
Population rejointe	SoC	379 000	416 689	479 318	1 275 007
<b>Scénario AVEC gliflozines</b>					
Population rejointe	Dapagliflozine	705	13 371	82 526	96 602
	Canagliflozine	1 438	13 401	23 333	38 172
	SoC	376 857	389 917	373 459	1 140 232

##### Impact budgétaire

Postes de coûts	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
Coûts d'acquisition et de suivi de la maladie	1 130 906 €	14 025 131 €	54 787 458 €	69 943 495 €

<b>Coûts des EI</b>	10 435 €	130 356 €	515 443 €	656 234 €
<b>Coûts des événements rénaux</b>	-1 581 762 €	-22 292 804 €	-108 809 188 €	-132 683 754 €
<b>Coûts des événements cardiaques</b>	-47 444 €	-603 280 €	-2 454 120 €	-3 104 844 €
<b>Décès</b>	-25 588 €	-433 205 €	-2 450 769 €	-2 909 562 €
<b>Total</b>	-513 453 €	-9 173 802 €	-58 411 176 €	-68 098 431 €

### Analyse de l'incertitude – analyse à 3 ans

#### Analyse déterministe

Paramètre	Analyse de référence	Analyse de scénario	Impact budgétaire	Variation de l'impact budgétaire
Impact budgétaire de l'analyse de référence = -68 098 431 €				
<b>Événements indésirables</b>	Prise en compte	Non inclus dans l'analyse	-68 754 664 €	-1%
<b>Inclusion canagliflozine</b>	Prise en compte dans l'analyse de référence	Non inclus dans l'analyse	-71 256 869 €	-4,6%
<b>Taux de mortalité</b>	2,2% pour la dapagliflozine et 3,1% pour SoC	1,5% pour la dapagliflozine et 2,2% pour SoC	-67 200 432 €	+0,1%
		4,1% pour la dapagliflozine et 5,2% pour SoC	-68 227 996 €	-1,3%
<b>Population cible</b>	379 000 en année 1	+10%	-68 358 193 €	< -0,4%
		-10%	-67 838 668 €	< 0,4%
<b>Parte de marché</b>	Part de marché de l'analyse de référence	+30%	-82 458 330 €	-21,1%
		-30%	-53 738 531 €	21,1%

### Analyse sur le prix des gliflozines

	PPTTC	Impact budgétaire	Variation de l'impact budgétaire
Analyse de référence	483,80 €	-68 098 431 €	/
Diminution de 5%	459,61 €	-71 358 623 €	-4,8 %
Diminution de 10%	435,42 €	-74 618 816 €	-9,6 %

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

### 4.1. Modélisation

#### 4.1.1. Population simulée

Tableau 6: Caractéristiques des patients simulés dans l'analyse de référence selon le statut diabétique et dans la population totale de l'essai DAPA-CKD (source : rapport technique de l'industriel, version de septembre 2021)

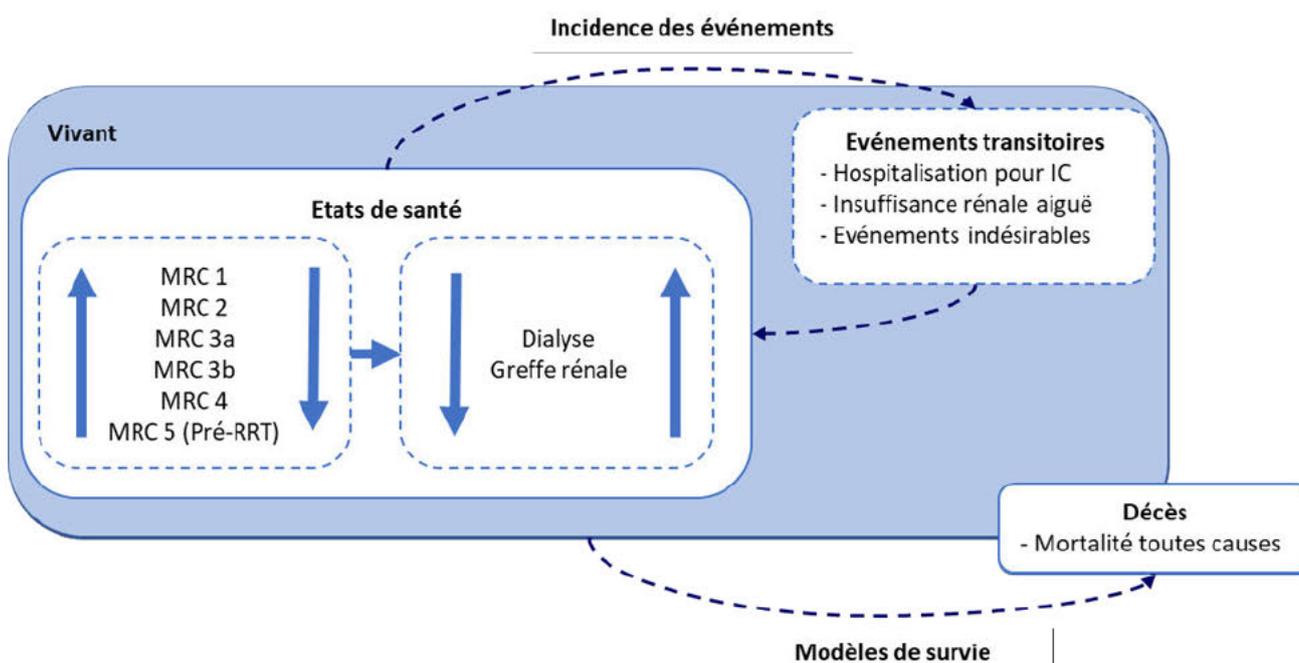
	Patients français « DAPA-CKD-like » (N=503)	Patients de l'essai DAPA-CKD (N=4 304)
<b>Age, années</b>		
Moyenne	63,9	61,8
Ecart-type	13,6	12,1
Minimum	21	18
Maximum	90	93
<b>Catégories d'âge, n (%)</b>		
≤65 ans	233 (46)	2486 (57,8)
>65 ans	270 (54)	1818 (42,2)
<b>Sexe, n (%)</b>		
Homme	373 (74)	2879 (66,9)
<b>DFG, mL/min/1,73 m<sup>2</sup></b>		
Moyenne	36,5	43,1
Ecart-type	9,1	12,4
Minimum	25	19
Maximum	68,6	86
<b>Nombre (%) de patients présentant un DFG</b>		
<30 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	158 (31)	624 (14,5)
30-<45 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	250 (50)	1898 (44,1)
45-<60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	88 (17)	1328 (30,9)
≥60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	7 (1)	454 (10,5)
<b>RAC, mg/g</b>		
Médiane	575,8	949,3
Minimum	200,4	23
Maximum	4972,8	11905
<b>Nombre (%) de patients présentant un RAC</b>		

>1 000 mg/g	131 (26)	2079 (48,3)
<b>Nombre (%) de patients présentant un DT2</b>		
Oui	261 (52)	2906 (67,5)
<b>PAS, mmHg</b>		
Moyenne	145,4	137,1
Ecart-type	21,4	17,4
Minimum	85	82
Maximum	227	217
Source	Rapport DAPA-CKD-like	CSR DAPA-CKD

### 4.1.2. Structure du modèle

#### Type de modèle et états modélisés

Figure 1. Structure du modèle (source : rapport technique, septembre 2021)

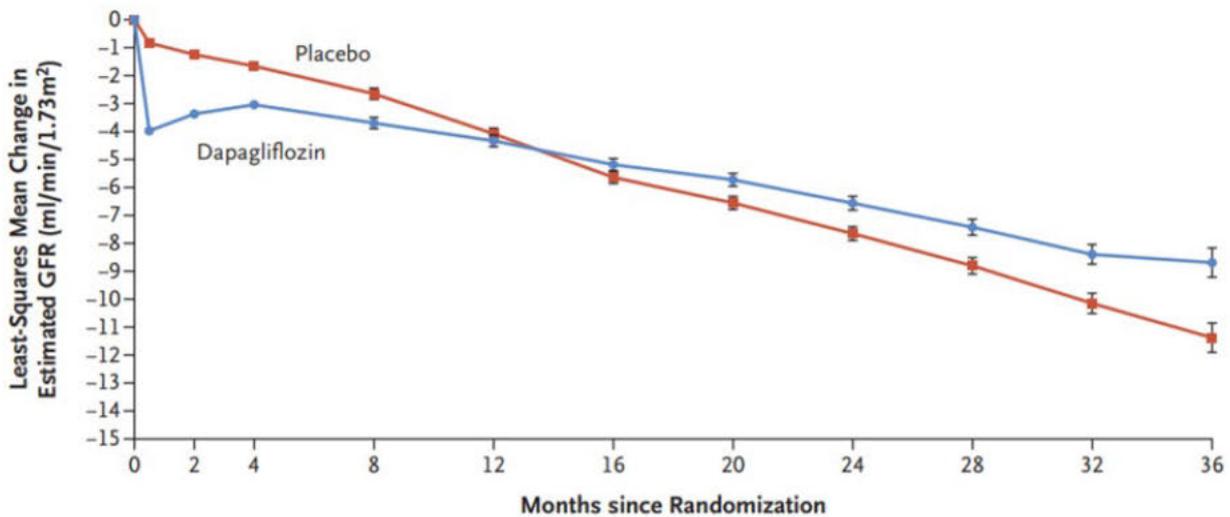


### 4.1.3. Estimation des probabilités de transitions

#### Sources de données

Les probabilités de transition entre les stades de MRC pour la dapagliflozine et le SoC sont calculées via l'évolution du DFG dans l'essai DAPA-CKD.

Figure 2 Évolution de la valeur du DFG observé dans l'étude DAPA-CKD (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2021)



### Données introduites dans le modèle

Tableau 7 : Matrice de transition des patients traités par la dapagliflozine pour l'analyse de référence (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2021)

	MRC 1	MRC 2	MRC 3a	MRC 3b	MRC 4	MRC 5	Dialyse	Grefe	Reference
<b>0 à 4 mois – probabilités de transition (standard error - SE)</b>									
<b>MRC 1</b>	0,586 (0,076)	0,219 (0,064)	0,049 (0,033)	0,049 (0,033)	0,024 (0,024)	0,024 (0,024)	0,024 (0,024)	0,025 (0,024)	DAPA-CKD
<b>MRC 2</b>	0,018 (0,005)	0,709 (0,016)	0,246 (0,015)	0,019 (0,005)	0,003 (0,002)	0,003 (0,002)	0,001 (0,001)	0,001 (0,001)	
<b>MRC 3a</b>	0,001 (0,001)	0,079 (0,006)	0,749 (0,009)	0,162 (0,008)	0,008 (0,002)	0	0	0	
<b>MRC 3b</b>	0,001 (0,000)	0,005 (0,001)	0,079 (0,004)	0,812 (0,006)	0,102 (0,005)	0,001 (0,000)	0	0	
<b>MRC 4</b>	0,001 (0,001)	0,003 (0,001)	0,006 (0,002)	0,143 (0,008)	0,843 (0,008)	0,004 (0,001)	0,001 (0,001)	0,001 (0,000)	
<b>MRC 5</b>	0,063 (0,060)	0,125 (0,080)	0,062 (0,058)	0,124 (0,080)	0,375 (0,118)	0,125 (0,080)	0,063 (0,059)	0,062 (0,059)	
<b>Dialyse</b>	0	0	0	0	0	0	0,995 (0,0995)	0,005 (0,0005)	Sugrue et al. 2019
<b>Grefe</b>	0	0	0	0	0	0	0,007 (0,0007)	0,993 (0,0993)	
<b>4 mois et plus</b>									
<b>MRC 1</b>	0,891 (0,017)	0,070 (0,014)	0,009 (0,005)	0,015 (0,007)	0,006 (0,004)	0,003 (0,003)	0,003 (0,003)	0,003 (0,003)	DAPA-CKD
<b>MRC 2</b>	0,005 (0,001)	0,909 (0,004)	0,078 (0,004)	0,006 (0,001)	0,002 (0,001)	0	0	0	

<b>MRC 3a</b>	0,001 (0,000)	0,025 (0,001)	0,913 (0,003)	0,059 (0,002)	0,002 (0,000)	0	0	0	
<b>MRC 3b</b>	0	0,001 (0,000)	0,025 (0,001)	0,938 (0,002)	0,035 (0,001)	0	0	0	
<b>MRC 4</b>	0	0	0,001 (0,000)	0,035 (0,002)	0,952 (0,002)	0,010 (0,001)	0,001 (0,000)	0	
<b>MRC 5</b>	0,001 (0,001)	0,002 (0,001)	0,002 (0,001)	0,001 (0,001)	0,027 (0,005)	0,920 (0,008)	0,045 (0,006)	0,002 (0,001)	
<b>Dialyse</b>	0	0	0	0	0	0	0,995 (0,0995)	0,005 (0,0005)	Sugrue et al. 2019
<b>Grefe</b>	0	0	0	0	0	0	0,007 (0,0007)	0,993 (0,0993)	

Tableau 8 : Matrice de transition des patients traités par Standard of Care (SoC) pour l'analyse de référence (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2021)

	MRC 1	MRC 2	MRC 3a	MRC 3b	MRC 4	MRC 5	Dialyse	Grefe	Refe- rence
<b>0 à 4 mois – probabilités de transition (SE)</b>									
<b>MRC 1</b>	0,375 (0,084)	0,313 (0,081)	0,156 (0,064)	0,031 (0,030)	0,031 (0,030)	0,031 (0,030)	0,031 (0,030)	0,031 (0,030)	DAPA- CKD
<b>MRC 2</b>	0,009 (0,003)	0,770 (0,014)	0,195 (0,013)	0,016 (0,004)	0,004 (0,002)	0,002 (0,002)	0,002 (0,002)	0,001 (0,001)	
<b>MRC 3a</b>	0,002 (0,001)	0,070 (0,005)	0,774 (0,009)	0,149 (0,007)	0,004 (0,001)	0,000 (0,000)	0	0	
<b>MRC 3b</b>	0,002 (0,001)	0,004 (0,001)	0,084 (0,005)	0,826 (0,006)	0,082 (0,005)	0,001 (0,001)	0,001 (0,000)	0	
<b>MRC 4</b>	0,001 (0,001)	0,002 (0,001)	0,005 (0,002)	0,127 (0,008)	0,856 (0,009)	0,007 (0,002)	0,001 (0,001)	0,001 (0,001)	
<b>MRC 5</b>	0,043 (0,041)	0,174 (0,077)	0,043 (0,042)	0,044 (0,042)	0,175 (0,077)	0,348 (0,097)	0,130 (0,068)	0,043 (0,041)	
<b>Dia-lyse</b>	0	0	0	0	0	0	0,995 (0,0995)	0,005 (0,0005)	Sugrue et al. 2019
<b>Grefe</b>	0	0	0	0	0	0	0,007 (0,0007)	0,993 (0,0993)	
<b>4 mois et plus</b>									
<b>MRC 1</b>	0,884 (0,020)	0,075 (0,016)	0,015 (0,007)	0,011 (0,006)	0,004 (0,004)	0,004 (0,004)	0,004 (0,004)	0,004 (0,004)	DAPA- CKD
<b>MRC 2</b>	0,004 (0,001)	0,915 (0,004)	0,072 (0,004)	0,008 (0,001)	0,002 (0,001)	0	0	0	
<b>MRC 3a</b>	0	0,023 (0,001)	0,910 (0,003)	0,064 (0,002)	0,003 (0,001)	0	0	0	
<b>MRC 3b</b>	0	0,001 (0,000)	0,026 (0,001)	0,931 (0,002)	0,041 (0,001)	0	0	0	

<b>MRC 4</b>	0	0,001 (0,000)	0,001 (0,000)	0,028 (0,001)	0,954 (0,002)	0,014 (0,001)	0,002 (0,000)	0	
<b>MRC 5</b>	0,001 (0,001)	0,001 (0,001)	0,001 (0,001)	0,002 (0,001)	0,038 (0,005)	0,910 (0,008)	0,044 (0,005)	0,003 (0,002)	
<b>Dia-lyse</b>	0	0	0	0	0	0	0,995 (0,0995)	0,005 (0,0005)	Sugrue et al. 2019
<b>Greffe</b>	0	0	0	0	0	0	0,007 (0,0007)	0,993 (0,0993)	

#### 4.1.4. Estimation des probabilités associées à la progression des individus dans le modèle pour la survie globale

La survie globale dans le modèle des patients traités par dapagliflozine et SoC est obtenue à partir de l'extrapolation des données de mortalité toutes causes issues de l'étude DAPA-CKD. Des équations de survie paramétriques ont été calculées à partir des données individuelles des patients de l'essai DAPA-CKD et utilisées pour estimer l'incidence de la mortalité toutes causes des patients des bras dapagliflozine et SoC. Les coefficients de la fonction de survie retenue sont présentés dans le tableau ci-dessous. Pour chaque population, diabétique et non diabétique, des courbes de survie en fonction du traitement sont extrapolées à partir des paramètres de l'équation de survie.

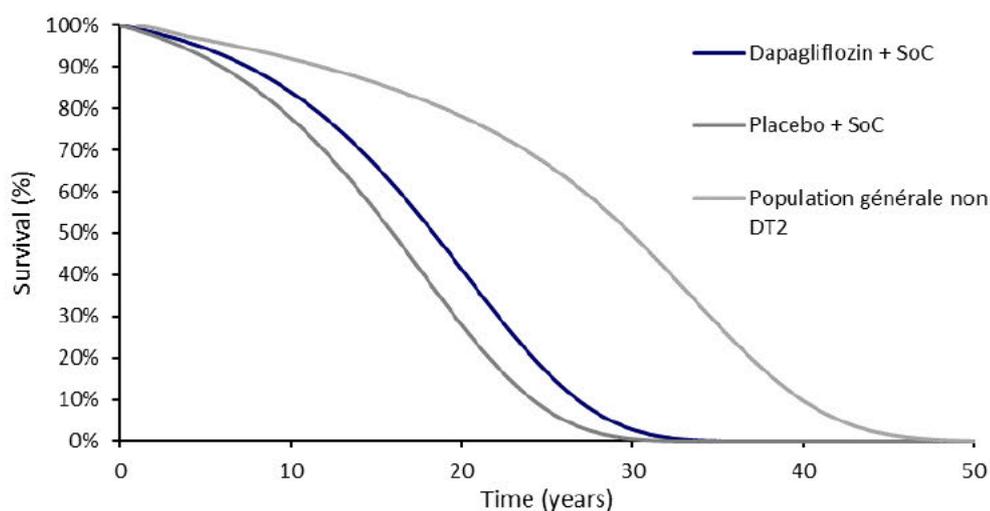
Tableau 9 : Paramètres de l'équation de survie globale retenue dans l'analyse de référence (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2021)

Covariables	Coefficient (IC95%)	p-value
Gompertz		
Paramètre 1	0,00026 (-0,00 ; 0,00)	0,216
Paramètre 2	0,00069 (0,00 ; 0,01)	0,357
Dapagliflozine	-0,36597 (-0,62 ; -0,11)	0,005
Age	0,03436 (0,02 ; 0,05)	<0,001
Female	-0,36049 (-0,64 ; -0,08)	0,012
Type : africain	0,63375 (-0,04 ; 1,30)	0,064
Type : caucasien	0,81962 (0,43 ; 1,21)	<0,001
Type : autres	0,84351 (0,36 ; 1,33)	0,001
IMC	-0,02235 (-0,05 ; 0,00)	0,065
DFG < 15	1,47894 (0,76 ; 2,20)	<0,001
DFG 15-30	0,53771 (-0,04 ; 1,12)	0,069
DFG 30-60	0,28160 (-0,28 ; 0,84)	0,322
Hémoglobine	-0,22982 (-0,31 ; -0,15)	<0,001
Glomerulonéphrite	-0,45994 (-1,03 ; 0,11)	0,112
Pression artérielle systolique	-0,00930 (-0,02 ; -0,00)	0,011
Potassium	-0,16838 (-0,39 ; 0,05)	0,136

Antécédent insuffisance cardiaque	0,81752 (0,51 ; 1,13)	<0,001
Antécédent infarctus du myocarde	0,37557 (0,03 ; 0,72)	0,031
Antécédent AVC	0,47429 (0,08 ; 0,87)	0,018

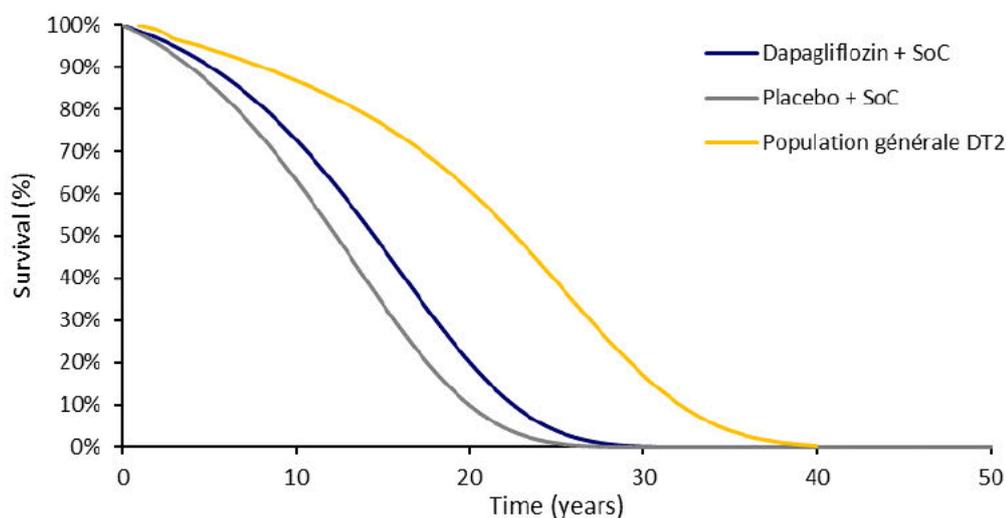
## Population non diabétique

Figure 3 : Extrapolation paramétrique de la survie globale dans la population non diabétique – fonction Gompertz (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2021)



## Population Diabétique

Figure 4 : Extrapolation paramétrique de la survie globale dans la population diabétique – fonction Gompertz (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2021)



### 4.1.5. Estimation d'occurrence des événements intercurrents

#### Événements indésirables

Tableau 10: Probabilités annuelles de survenue des EI

EI	Dapagliflozine	SoC	Canagliflozine
----	----------------	-----	----------------

Déplétion volémique	0,0016 (0,0009)	0,0025 (0,0011)	0
Hypoglycémie majeur	0,0019 (0,0009)	0,0027 (0,0011)	0,0433
Fractures	0,0041 (0,0014)	0,0025 (0,0011)	0,0117
Acidocétose diabétique	0	0,0002 (0,0003)	0,0022
Amputation	0,0054 (0,0016)	0,0046 (0,0015)	0,0122
Source	Etude DAPA-CKD		Etude CREDENCE
Cause des EI	Liés au traitement		Toutes causes

#### 4.1.6. Synthèse des hypothèses et choix méthodologiques concernant la modélisation

Tableau 11: Synthèse des hypothèses et des choix de modélisation

Libellé	Hypothèses	Justification/référence	Analyse de sensibilité
<b>Modélisation</b>			
Modélisation des probabilités de transition	Trois matrices de probabilités de transition : Une matrice entre 0 et 4 mois Une matrice à partir du 4ème mois Une matrice à partir de 3 ans pour simulant une perte d'efficacité de 50% de la dapagliflozine	Les iSGLT2 sont associés à une diminution initiale rapide du DFG lors de l'initiation du traitement, suivie d'une augmentation au cours des quatre premiers mois. Au-delà de 4 mois, une diminution continue est observée.	Matrice ne montrant pas d'amélioration des patients  Matrice ne montrant pas d'amélioration, et la dégradation se fait uniquement au stade suivant.
<b>Intégration des données cliniques dans le modèle</b>			
Survie globale (SG) dans la population diabétique	Ajustement par une équation de survie paramétrique utilisant la fonction de Gompertz	Coefficients AIC et inspection visuelle	Gamma
Survie globale (SG) dans la population non diabétique	Ajustement par une fonction de survie paramétrique utilisant la fonction de Gompertz	Coefficients AIC et inspection visuelle	Gamma
Intégration de la canagliflozine	Hypothèse d'équivalence entre la canagliflozine et la dapagliflozine	Comparaison indirecte ajustée par appariement	/

## 4.2. Mesure et valorisation des coûts

### Coût d'acquisition des traitements

Tableau 12: Prix public toutes taxes comprises des traitements comparés (source : rapport technique de l'industriel, juin 2021)

Ressource	Conditionnement	PPTTC par boîte	PPTTC par boîte + honoraires	Coût annuel
Dapagliflozine	Boîte de 30 comprimés	38,29 €	39,82 €	484,80 €
Canagliflozine	Hypothèse d'équivalence avec la dapagliflozine			484,80 €
SoC	Boîte de 90 comprimés	10,85 €	14,12 €	57,24 €

## Coût de suivi de la pathologie

Le tableau ci-dessous détaille les hypothèses de consommations de soins du modèle.

Tableau 13: Consommations de ressources pour le suivi médical des patients (source : rapport technique de l'industriel, juin 2021)

Ressource	Fréquence des ressources consommées (par an)				Source
	Stade 1 à 3a	Stade 3b	Stade 4	Stade 5	
<b>Consultations médicales</b>					
Médecin généraliste	3 fois par an	4 fois par an	4 fois par an	4 fois par an	Guide HAS sur la MRC + Avis d'expert
Néphrologue	1 fois par an	2 fois par an	2 à 3 fois par an	4 à 6 fois par an	
Cardiologue	1 fois par an	1 fois par an	1 fois par an	1 fois par an	
Endocrinologue	1 fois par an	2 fois par an	2 fois par an	2 fois par an	
Diététicien	1 fois par an	1 fois par an	2 fois par an	2 fois par an	
<b>Actes techniques</b>					
Electrocardiogramme	1 fois par an	1 fois par an	1 fois par an	1 fois par an	Guide HAS sur la MRC + Avis d'expert
Echographie rénale	1 fois au diagnostic	1 fois au diagnostic	1 fois au diagnostic	1 fois au diagnostic	
<b>Actes de biologie médicale</b>					
Débit de filtration glomérulaire (DFG)	1 fois par an	2 fois par an	2 à 4 fois par an	4 à 12 fois par an	Guide HAS sur la MRC + Avis d'expert
Albuminurie	1 fois par an	2 fois par an	2 à 4 fois par an	2 à 4 fois par an	
Albuminémie	/	1 fois par an	2 fois par an	2 fois par an	
Créatinine	1 fois par an	2 fois par an	2 à 4 fois par an	4 à 12 fois par an	
Hémogramme	1 fois par an	1 à 2 fois par an	2 à 4 fois par an	4 à 12 fois par an	
Ferritine sérique, fer sérique et transferrine	1 fois par an	1 à 2 fois par an	2 à 4 fois par an	4 à 12 fois par an	

Uricémie	1 fois par an	1 à 2 fois par an	2 à 4 fois par an	4 à 12 fois par an	
Chlore	1 fois par an	1 à 2 fois par an	2 à 4 fois par an	4 à 12 fois par an	
Potassium	1 fois par an	1 à 2 fois par an	2 à 4 fois par an	4 à 12 fois par an	
Sodium	1 fois par an	1 à 2 fois par an	2 à 4 fois par an	4 à 12 fois par an	
Bicarbonates	1 fois par an	1 fois par an	1 fois par an	1 fois par an	
Hématurie + Leucocyturie	1 fois par an	1 fois par an	1 fois par an	1 fois par an	
Cytologie urinaire quantitative	1 fois par an	1 fois par an	1 fois par an	1 fois par an	
Glycémie à jeun	1 fois par an	1 fois par an	1 fois par an	1 fois par an	
Dosage de la vitamine D	-	-	-	-	
Parathormone	-	2 fois par an	2 à 4 fois par an	2 à 4 fois par an	
Créatinine urinaire	1 fois par an	2 fois par an	2 à 4 fois par an	2 à 4 fois par an	
Urée urinaire	-	2 fois par an	2 à 4 fois par an	2 à 4 fois par an	
<b>Bilan lipidique</b>					
Cholestérol total	1 fois par an	1 fois par an	1 fois par an	1 fois par an	Guide HAS sur la MRC+ Avis d'expert
LDL	1 fois par an	1 fois par an	1 fois par an	1 fois par an	
HDL	1 fois par an	1 fois par an	1 fois par an	1 fois par an	
Triglycérides	1 fois par an	1 fois par an	1 fois par an	1 fois par an	
<b>Autres</b>					
Test viral Hépatite B	-	-	1 fois par an	2 fois par an	Guide HAS sur la MRC+ Avis d'expert

Les tableaux ci-dessous détaillent les méthodes de valorisation des actes médicaux inclus dans la modélisation.

Tableau 14: Valorisation des consultations médicales

Médecin	Nombre total d'actes réalisés - 2018	Honoraires totaux - 2018	Coût moyen calculé par consultation (en € 2018)	Coût actualisé (en € 2021), sans transport
Médecin généraliste	214 067 148	6 823 065 998,06 €	31,87 €	31,89 €
Néphrologue	2 450 767	96 698 060,48 €	39,46 €	40,21 €
Cardiologue	14 112 226	1 051 024 532,92 €	74,48 €	75,89 €
Endocrinologue	1 705 061	84 608 062,30 €	49,62 €	50,56 €

Diététicien

259 335

8 726 721,87 €

33,65 €

34,29 €

Tableau 15: Valorisation des actes techniques

Acte	Libellé	Code acte	Tarif (en €)
<b>Electro-cardiogramme</b>	Électrocardiographie sur au moins 12 dérivations	DEQP003	14,26 €
<b>Echographie rénale</b>	Echographie-doppler transcutanée unilatérale ou bilatérale du rein et de ses vaisseaux	JAQM002	69,93 €

Tableau 16: Valorisation des actes biologiques

Acte de biologie	Code NABM	Cotation	Tarif (en €)
Hémogramme	1104	25B	6,75 €
Urée urinaire/Créatininurie	0627	6B	1,62 €
Albuminurie	1133	14B	3,78 €
Débit de filtration glomérulaire	0592	6B	1,62 €
Hématurie + Leucocyturie	0221	25B	6,75 €
Cytologie urinaire quantitative	0219	25B	6,75 €
Uricémie	0532	6B	1,62 €
Glycémie à jeun (non T2D)	0552	5B	1,35 €
Sodium + Potassium + Chlore	1637	20B	5,40 €
Bicarbonates	0571	6B	1,62 €
Hémoglobine	1118	20B	5,40 €
Test viral Hépatite B	4500	150B	40,50 €
Albuminémie	1806	6B	1,62 €
Ferritine	1213	21B	5,67 €
Vitamine D	1139	33B	8,91 €
Parathormone	0983	60B	16,20 €
Cholestérol+LDL+HDL+Triglycérides	0996	17B	4,59 €
Forfait sécurité pour le traitement d'un échantillon sanguin (FSES)	9105	5B	1,35 €
Forfait de prise en charge pré-analytique du patient (FPP)	9005	17B	4,59 €
Prélèvement par ponction veineuse directe (Guide infirmiers libéraux : AMI 1,5)	-	AMI 1,5	4,725 €

Tableau 17: Coûts associés au stade terminal de la maladie rénale chronique

Evénements	Coût moyen annuel (€ 2017)	Coût moyen annuel actualisé €2021
------------	----------------------------	-----------------------------------

<b>Greffe de rein*</b>	69 140,00 €	67 272,86 €
<b>Surveillance de greffe**</b>	13 952,00 €	13 575,22 €
<b>Dialyse</b>	62 140,00 €	60 461,90 €

Le coût d'un aller-retour est de 115,58 €. Ainsi, un coût de transport de 18 030,48 € par an pour la dialyse est ajouté, et un coût de 1 386,96 € est ajouté au coût de suivi de greffe dans le modèle.

### Coûts liés à la prise en charge des EI et des événements cardiaques et rénaux

Tableau 18: Valorisation des événements liés à la maladie rénale chronique

Événements liés à la maladie	Code CIM 10	Libellé	Coût moyen (€ 2018)	Coût moyen actualisé €2021	Coût (€ 2021) + coûts de transport
<b>Insuffisance cardiaque</b>	I509	Insuffisance cardiaque, sans précision	3 848,91 €	3 799,15 €	3 914,73 €
<b>Insuffisance rénale aiguë</b>	N179	Insuffisance rénale aiguë, sans précision	3 757,03 €	3 708,46 €	3 824,04 €

Tableau 19: Valorisation des événements indésirables (EI) d'intérêt

Événements indésirables	Code CIM 10	Libellé	Coût moyen (€ 2018)	Coût moyen actualisé €2021	Coût (€ 2021) + coûts de transport
<b>Événement hypoglycémique majeur</b>	E162	Hypoglycémie, sans précision	1 790,92 €	1 767,77 €	1 883,35 €
<b>Amputation</b>	-	Amputation pour troubles circulatoires	8 964,61 €	8 848,72 €	8 964,29 €
<b>Acidocétose diabétique</b>	E141	Diabète sucré, sans précision, avec acidocétose	3 485,14 €	3 440,09 €	3 555,66 €
<b>Fractures</b>	S2230 S9290	Fractures des côtes et des pieds (les plus fréquents)	2 508,22 €	2 475,79 €	2 591,37 €
<b>Déplétion volémique</b>	E86	Hypovolémie	3 537,89 €	3 492,15 €	3 607,73 €

Au regard du caractère irréversible de l'amputation, les coûts de suivi lié à la prise en charge de cet événement ont été ajoutés. Ainsi, le coût lié au suivi de l'amputation intégré dans le modèle est de 23,035,71 € par an, soit 1 919,64 € par mois.

### Coût de transport

Les données publiées dans le rapport de la cour des comptes de 2020 sur l'application des lois de financement de la sécurité sociale (RALFSS) sur les dépenses en matière de transport sanitaire à la charge de la Sécurité Sociale en 2017 ont été utilisées pour calculer le coût du transport.

Tableau 20: Coût de transport

N transports effectués en 2017	Montants remboursés en 2017	Coût moyen d'un trajet en €2017	Coût actualisé en €2021	Coût aller-retour €2021
87 000 000	5 000 000 000 €	57,47 €	57,79 €	115,58 €

## Coût de soins de fin de vie

Tableau 21: Valorisation des coûts liés à la fin de vie (soins palliatifs)

GHM associé au code C911	N séjours Scansanté 2019, Public	N séjours Scansanté 2019, Privé	Coût complet hors structure, Public (€2018)	Coût complet hors structure, Privé (€2018)
23Z02Z Soins Palliatifs, avec ou sans acte	72 943	22 722	7 874,76 €	7 583,51 €
23Z02T Soins Palliatifs, avec ou sans acte, très courte durée	6 445	1 249	631,32 €	636,55 €
Coût moyen agrégé €2018	7 066,38 €			
Coût moyen agrégé actualisé €2021	7 022,15 €			
Coût moyen agrégé actualisé avec transport €2021	7 079,94 €			

## Synthèse des hypothèses et choix méthodologiques concernant la mesure et la valorisation des coûts

Tableau 22: Synthèse des hypothèses et choix méthodologiques concernant la mesure et la valorisation des coûts.

Libellé	Hypothèse/Choix Méthodologique	Justification/Discussion	Analyse de sensibilité
Acquisition	Le calcul du coût d'acquisition des traitements est basé sur les doses des RCP  Pour la canagliflozine, hypothèse d'équivalence avec la dapagliflozine	La canagliflozine ne dispose pas de prix en France	Pour la dapagliflozine: scénario sur le prix à -5% et -10%
Coûts de suivi	Consommation des ressources liées à la prise en charge de la pathologie et son suivi	La consommation des soins de suivi médicaux et des traitements a été estimée à partir d'un questionnaire clinicien car elle n'est pas suffisamment renseignée par la littérature	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Variation de 20% de la valeur des coûts de suivi en analyse de sensibilité déterministe (ASD)</li> <li>- Coût pris en compte dans l'analyse de sensibilité probabiliste (ASP)</li> </ul>
Coûts des Els	Les El de grade 3+ sont associés à une prise en charge hospitalière. Le coût de la prise en charge est estimé à partir de l'ENCC 2019 selon la distribution des séjours entre les établissements publics et privés	/	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Variation de 20% de la valeur des coûts de prise en charge en ASD</li> <li>- Coût pris en compte dans l'ASP</li> </ul>

<b>Coûts de transport</b>	Les coûts liés au transport sont ajoutés directement aux différents postes de coûts	Chaque hospitalisation s'accompagne d'un transport sanitaire du patient.  Le rapport de la Cour des comptes de 2020 sur l'application des lois de financement de la sécurité sociale (RALFSS) (45) présente les dépenses en matière de transport sanitaire	Non
<b>Coûts des soins liés à la mortalité toutes causes</b>	Les soins de fin de vie/mortalité toutes causes des patients correspondent aux coûts associés aux GHM de soins palliatifs	Absence de données spécifiques à l'indication	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Variation de 20% de la valeur des coûts de prise en charge en ASD</li> <li>- Coût pris en compte dans l'ASP</li> </ul>

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

## 5.1. Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire

### Population d'analyse et population cible

Tableau 23: Calcul de la population cible pour l'année 1

Population cible avant l'arrivée du nouveau produit	Année 1	Source
Population ayant une MRC en France	5,7 millions (10% de la population française)	ATLAS de l'insuffisance rénale chronique terminale en France, IRDES 2018
Prévalence des adultes IRC (RAC urinaire supérieur à 3 mg/mmol ou DFGe inférieur à 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) en France	3 millions	HAS. Guide de parcours de soins : Maladie Rénale Chronique de l'adulte
Proportion diagnostiquée parmi les personnes atteintes	2,19 millions (73%)	Etude qualitative réalisée auprès de néphrologues avec la Société IQVIA
Proportion de la population concernée par l'indication dans la population diagnostiquée (RAC compris entre 200 et 5000mg/g)	722 700 (33%)	Analyse DAPA-CKD-like réalisée avec la cohorte CKD-REIN
Proportion des patients traités	542 025 (75%)	Panel LPD IQVIA MG CMA juin 2020
Proportion de patients chez qui le traitement par IEC ou sartan est sous-optimal	30%	HAS. Avis de la Commission de la transparence pour FORXIGA le 24 mars 2021. Disponible en ligne : <a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18989_FORXIGA_PIC_EI_AvisDef_CT18989.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18989_FORXIGA_PIC_EI_AvisDef_CT18989.pdf</a>
Effectif de la population cible en année T0	379 000	Calcul $3\,000\,000 \times 0,73 \times 0,33 \times 0,75 \times 0,70$

## 5.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude (analyse à 5 ans)

### Résultats de l'analyse d'impact budgétaire – Analyse à 5 ans

#### Population rejointe

	Traitement	Année 1 (patients)	Année 2 (patients)	Année 3 (patients)	Année 4 (patients)	Année 5 (patients)	Cumul (patients-année)
Population cible		379 000	416 689	479 318	553 917	641 746	2 470 670
<b>Scénario SANS gliflozine</b>							
Population rejointe	SoC	379 000	416 689	479 318	553 917	641 746	2 470 670
<b>Scénario AVEC gliflozines</b>							
Population rejointe	Dapagliflozine	705	13 371	82 526	152 308	183 524	432 434
	Canagliflozine	1 438	13 401	23 333	35 617	46 721	120 511
	SoC	376 857	389 917	373 459	365 992	411 501	1 917 725

#### Impact budgétaire

Postes de coûts	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumul
Coûts d'acquisition et de suivi de la maladie	1 130 906 €	14 025 131 €	54 787 458 €	97 129 513 €	119 072 394 €	286 145 403 €
Coûts des EI	10 435 €	130 356 €	515 443 €	915 032 €	1 121 094 €	2 692 360 €
Coûts des événements rénaux	-1 581 762 €	-22 292 804 €	-108 809 188 €	-245 678 174 €	-392 198 341 €	-770 560 269 €

<b>Coûts des événements cardiaques</b>	-47 444 €	-603 280 €	-2 454 120 €	-4 370 082 €	-5 347 070 €	-12 821 997 €
<b>Décès</b>	-25 588 €	-433 205 €	-2 450 769 €	-4 495 117 €	-5 430 691 €	-12 835 370 €
<b>Total</b>	-513 453 €	-9 173 802 €	-58 411 176 €	-156 498 828 €	-282 782 614 €	-507 379 872 €

## Analyse de l'incertitude

### Analyse déterministe

Paramètre	Analyse de référence	Analyse de scénario	Impact budgétaire	Variation de l'impact budgétaire
Impact budgétaire de l'analyse de référence = -507 379 872 €				
<b>Événements indésirables</b>	Prise en compte	Non inclus dans l'analyse	-510 072 232 €	-0,5%
<b>Horizon temporel</b>	5 ans	3 ans	-68 098 431 €	86,6%
<b>Taux de mortalité</b>	2,2% pour la dapagliflozine et 3,1% pour SoC	1,5% pour la dapagliflozine et 2,2% pour SoC	-507 828 859 €	-0,1%
		4,1% pour la dapagliflozine et 5,2% pour SoC	-499 647 324 €	+1,5%
<b>Inclusion canagliflozine</b>	Prise en compte dans l'analyse de référence	Non inclus dans l'analyse	-509 761 661 €	-0,5%
<b>Population cible</b>	379 000 en année 1	+10%	-507 827 228 €	< -0,1%
		-10%	-506 932 517 €	< 0,1%
<b>Part de marché</b>	Part de marché de l'analyse de référence	+30%	-609 124 186 €	-20,1%
		-30%	-405 635 558 €	20,1%

### Analyse sur le prix des gliflozines

	PPTC	Impact budgétaire	Variation de l'impact budgétaire
Analyse de référence	483,80 €	-507 379 872 €	/
Diminution de 5%	459,61 €	-520 755 612 €	-2,6 %
Diminution de 10%	435,42 €	-534 131 351 €	-5,3 %

# Table des annexes

---

Annexe 1.	Documents supports	49
Annexe 2.	Échange technique avec l'industriel	50

## Annexe 1. Documents supports

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

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

- Rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (dépôt le 23/06/2021) ;
- Rapport technique de l'analyse d'efficience et d'impact budgétaire (version du 23/06/2021) ;
- Version électronique des modèles économiques au format Excel (version du 23/06/2021)

Dossier actualisé suite à l'échange technique :

- Rapport technique des modèles d'efficience et d'impact budgétaire (version actualisée du 10/09/2021) ;
- Version électronique des modèles économique au format Excel (version du 10/09/2021) ;
- Réponses aux questions techniques adressées le 10/09/2021.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Bibliographies du rapport de présentation et du rapport technique.
- Annexes.

## Annexe 2. Échange technique avec l'industriel

La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel. L'industriel a adressé des réponses écrites à la HAS et a sollicité un échange lors du groupe technique du 28/09/2021.

À la suite du projet d'avis validé le 12/10/2021 l'industriel a souhaité présenter ses commentaires lors d'une audition qui a eu lieu le 09/11/2021.

---

### Avertissements

L'échange technique est à l'initiative du SEESP et n'a pas vocation à être systématique. Il a pour objectif de questionner certains choix méthodologiques retenus par l'industriel, sans visée d'exhaustivité à ce stade de l'expertise.

Ce point d'étape du processus d'expertise du dossier par le service n'a pas valeur de validation des choix et hypothèses retenus par l'industriel.

Les approches recommandées par la CEESP sont développées dans les guides méthodologiques dédiés à l'évaluation économique et à l'analyse d'impact budgétaire.

Les éléments en gras doivent être traités en priorité. Lorsque des modifications de l'analyse de référence sont demandées dans le modèle d'efficience ou les modèles d'impact budgétaire, l'ensemble des analyses de sensibilité doivent être mises à jour.

Le(s) rapport(s) technique(s) et le(s) modèle(s) mis à jour suite à l'échange technique doit(ent) être fourni(s). Le rapport technique est mis à jour **en identifiant clairement les éléments modifiés**.

Tout dossier incomplet entraînera sa suspension

---

### Analyse d'efficience

Les questions développées plus loin invitent les auteurs à expliquer ou justifier certains choix méthodologiques et, le cas échéant, à les modifier faute d'arguments solides.

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

---

### Questions d'ordre général

1. La place de la dapagliflozine dans la prise en charge des patients diabétiques nécessite une discussion plus approfondie. En effet, la dapagliflozine est indiquée en 2<sup>ème</sup> intention chez les patients atteints de diabète de type 2, il se pose alors 2 questions :
  - Quelle est la place de la dapagliflozine dans la MRC chez les patients qui seraient déjà traités par la dapagliflozine dans le cadre de la prise en charge de leur diabète de type 2 ?
  - Quelle est la proportion de ceux qui vont recevoir la dapagliflozine dans le cadre de leur MRC alors qu'ils ne seraient pas éligibles de le recevoir dans la prise en charge de leur diabète de type 2 ?

Au regard des réponses aux 2 questions il est attendu que ces éléments soient intégrés et discutés dans le rapport technique.

2. Lors de l'envoi du document de réponse aux questions, merci de fournir le rapport DAPA-CKD-like sur la cohorte CKD-REIN afin d'avoir plus d'éléments pour évaluer la transposabilité de la population DAPA-CKD à la population française.
3. Il est attendu le rapport statistique interprété, notamment avec la présentation des limites des méthodes utilisées sur chacune des équations présentées dans le présent rapport (équation de survie paramétrique, équation d'estimation généralisée).
4. Merci de vérifier le modèle médico-économique et de corriger le cas échéant les points suivants :
  - Dans le modèle DT2, il est observé dans le scénario modélisant une absence d'amélioration des stades de la MRC un RDCR de 16 171€/QALY et non de 17 087€/QALY comme rédigé dans le rapport technique.
  - Il est observé lors des analyses en scénario testant au sein des 2 sous-populations une perte de l'effet du traitement au-delà de 3 ans, que la dapagliflozine est dominante et non un RDCR de 4 279€/QALY et 15 883€/QALY respectivement au sein des populations non-DT2 et DT2 comme rédigé dans le rapport technique.
  - Selon le tableau 45 il est attendu une analyse en scénario modélisant une absence d'arrêt de traitement pour Invokana (canagliflozine) et conserver la proportion d'arrêt de traitement observée au sein de l'essai DAPA-CKD pour la dapagliflozine, or l'analyse en scénario présentée au sein du tableau 58 présente une absence d'arrêt de traitement pour la canagliflozine et la dapagliflozine.
5. Merci de vérifier le modèle d'impact budgétaire et de corriger le cas échéant les points suivants :
  - Les coûts relatifs aux effets indésirables sont estimés en perspective collective, merci de mettre les coûts estimés en perspective assurance maladie dans le modèle ainsi que dans le rapport technique.
6. **Les résultats du modèle d'efficience et de l'impact budgétaire semblent être dirigés par le nombre d'évènements évités. En effet, le coût de traitement annuel de la dapagliflozine représente 0,6% du coût d'un patient ayant subi une greffe et 0,8% d'un patient sous dialyse. Au sein des modèles, les probabilités de passer au stade IRCT sont constantes dans le temps. Ainsi, chaque mois la dapagliflozine permet d'éviter la mise sous traitement de suppléance. Il n'est pas estimé dans l'essai clinique que la dapagliflozine permette d'éviter le passage au stade IRCT mais il semblerait qu'elle permette de retarder le passage au stade IRCT. Ainsi, les coûts relatifs aux traitements de suppléance sont simplement décalés dans le temps. Dans ce contexte, il est attendu que le délai moyen avant la mise en place du traitement de suppléance soit présenté pour chaque stade de la maladie. Ainsi, il sera possible de juger de la plausibilité clinique d'une réduction de ces évènements sur un horizon temporel restreint, en effet la réduction de ces évènements au sein de l'AIB génère une économie non négligeable. De plus la robustesse de ces estimations à partir de l'essai DAPA-CKD est à discuter (cf Q.16).**

## Objectifs

7. L'objectif de cette évaluation est d'estimer l'efficience de la dapagliflozine dans le traitement de la MRC, considérant toutes les options thérapeutiques actuellement utilisées. Il semble important de préciser l'objectif au sein du rapport technique « Analyser l'efficience de Forxiga (dapagliflozine), en ajout du traitement standard, chez les patients atteints d'une maladie rénale chronique, avec un DFG compris entre 25 et 75 mL/min/1,73m<sup>2</sup> et un RAC urinaire compris entre 200 et 5 000 mg/g et recevant depuis au moins 4 semaines la dose maximale tolérée d'un

traitement par IEC ou ARA II ». De plus, il semble important de préciser que l'efficacité chez les patients au stade d'insuffisance rénale terminale n'est pas évaluée dans le présent rapport.

- 8. L'analyse portant sur l'évaluation de l'efficacité de la dapagliflozine au sein de la population diabétique semble ne pas répondre à l'objectif. En effet en faisant une hypothèse d'équivalence totale entre la dapagliflozine et la canagliflozine vous évaluez l'efficacité des gliflozines en ajout du traitement standard et non l'efficacité de la dapagliflozine. Au regard des réponses aux questions (Q.24 Q.25 Q.27) portant également sur cette hypothèse d'équivalence ce point est à discuter, clarifier et l'analyse de référence est à modifier le cas échéant.**

---

## Choix structurant de l'évaluation

### Actualisation

9. Au regard du guide méthodologique de la HAS, il est recommandé qu'au-delà de 30 ans « le taux s'abaisse progressivement jusqu'à un plancher fixé à 1,5 % ». Dans le modèle, cette décroissance de 1,5 % semble avoir été pleinement appliquée au-delà de 30 ans. Merci de modifier cet élément en adéquation avec la recommandation du guide, en décrivant l'approche utilisée en analyse de référence.

### Population d'analyse

10. La population d'analyse correspond à celle du périmètre de remboursement revendiqué et aux critères d'inclusion de l'étude, soit les patients adultes atteints d'une MRC avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) compris entre 25 et 75 mL/min/1,73m<sup>2</sup> et un rapport albumine / créatinine urinaire compris entre 200 et 5 000 mg/g et insuffisamment contrôlée malgré des thérapeutiques médicamenteuses bien conduites (inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II (sartans ou ARA II)). Or, l'AMM concerne les patients atteints d'une MRC sans distinction selon le niveau de DFG, la demande de remboursement semble concerner seulement un sous-groupe de la population de l'AMM.
  - Il est donc attendu une discussion spécifique sur ce point.
  - Merci de préciser à quelle part de la population de l'indication de l'AMM correspond la population de remboursement en France (c.à.d. proportion de patient avec un DFG compris entre 25 et 75 mL/min/1,73m<sup>2</sup> et un rapport albumine / créatinine urinaire compris entre 200 et 5 000 mg/g et insuffisamment contrôlée malgré des thérapeutiques médicamenteuses bien conduites parmi les patients atteints de MRC).
11. Sur le forest plot (figure 9) il semblerait que chez les patients avec un DFG<30 mL/min/1,73m<sup>2</sup> l'effet traitement soit non statistiquement significatif. Une analyse en sous-groupe serait intéressante chez ces patients, d'autant plus qu'elle avait été suggérée lors de la rencontre pré-dépôt.

### Comparateurs

12. Concernant la population diabétique, il est précisé que la finirénone n'est pas un comparateur cliniquement pertinent en raison de sa place attendue au sein de la prise en charge thérapeutique. Merci de présenter de façon plus détaillée les raisons de son exclusion au regard des critères d'inclusion de l'essai FIDELIO-DKD. De plus, bien que la finirénone soit indiquée chez les patients atteints d'une rétinopathie diabétique, la dapagliflozine n'est pas contre-indiquée chez ces patients, ainsi la finirénone peut donc être un comparateur pertinent au sein d'une sous-population de la population diabétique. Merci de préciser la proportion de patients atteints de rétinopathie diabétique au sein de la population de remboursement de la dapagliflozine et

de documenter l'impact potentiel de la non-inclusion de la finirénone comme comparateur pertinent.

---

## Choix de modélisation

### Population simulée

- 13. Il est attendu que les caractéristiques des patients de l'essai soient comparées à celles de la population française de la cohorte CKD-REIN ou tout autre source de données adéquate. Cette comparaison pourra être présentée sous forme d'un tableau qui sera discuté.**

### Modèle

- 14. Un modèle semi-Markov à 8 états de santé a été réalisé, un modèle semi-markovien implique que la probabilité de rester dans un état peut dépendre de la durée passée dans cet état. Or il est présenté au sein des tableaux 13 et 14 des probabilités de transition mensuelles qui semblent fixes dans le temps. Merci d'apporter plus d'éléments afin de justifier la réalisation d'un modèle semi-markovien et le cas échéant modifier la terminologie si un modèle de markov classique a été réalisé. Il est rappelé dans le guide méthodologique que « le choix du modèle retenu est argumenté sur la base d'une analyse des options possibles. Le type de modèle le plus adapté est choisi principalement en considérant les éléments suivants : la manière dont le modèle intègre le temps (durée de simulation, possibilité de récurrence, mode discret ou continu de progression dans le temps) ».**
- 15. De plus, le NHS a évalué l'efficacité de la canagliflozine à l'aide d'un DES, il est attendu une discussion sur la place de ce modèle dans l'évaluation de l'efficacité de la dapagliflozine.**

### Sources des données d'efficacité

- 16. L'analyse de référence actuelle, utilise les données de l'essai DAPA-CKD afin de modéliser les probabilités de transition entre les différents stades de la MRC. Au regard, des avis d'experts la cohérence et la plausibilité clinique de ces données est à discuter.**
  - Les données de l'essai DAPA-CKD permettent une amélioration des stades de la MRC au cours du temps. Or, le comité scientifique précise qu'une amélioration des stades de la MRC n'est cliniquement pas possible et que la MRC évolue de manière inéluctable. De plus, le scénario utilisant les données ne permettant pas d'amélioration montre une augmentation du RDCR de +335,7%, ainsi le choix réalisé en analyse de référence ne semble pas être conservateur. Afin de s'assurer de la plausibilité clinique des résultats il est attendu que l'amélioration des stades de MRC au cours du temps soit discutée et appuyée par la littérature scientifique.**
  - Concernant la matrice de transition intégrant une possibilité d'amélioration au cours du temps, et au regard de l'avis des experts il se pose la question de la plausibilité clinique de réduire la gravité de la maladie en passant plusieurs stades de la maladie au cours d'un seul cycle (par exemple la probabilité mensuelle de passer de l'état MRC 4 à l'état MRC 1 est de 0,031). Merci de clarifier et de documenter ce point à l'aide de la littérature scientifique.**
  - Au sein de la matrice de transition il est possible d'observer que la probabilité de transition du stade MRC 1 vers la dialyse ou la greffe est supérieure à la probabilité de transition de passer du stade MRC 3 vers la dialyse ou la greffe. La cohérence clinique de ces résultats est à discuter, en effet il ne semble pas logique cliniquement**

parlant qu'un patient moins grave ait moins de risque d'avoir une dialyse qu'un patient plus grave.

- Il est attendu une discussion sur les probabilités équivalentes à 0 et leur plausibilité clinique. Des transitions non-observées dans l'essai sont-elles susceptibles d'être observées en pratique courante ?
  - Enfin, afin de pouvoir juger de la robustesse des estimations il est attendu un tableau présentant le nombre d'observations ayant permis l'estimation de chacune des transitions.
  - Il est attendu une interprétation du tableau 12 puisqu'il n'est pas précisé à quelle date correspond la répartition des effectifs présentés (à l'inclusion, à la fin de la période d'observation, autres ?). Il est attendu la présentation de la répartition des patients entre les états de santé à l'entrée du modèle. Une justification devra être apportée si cette répartition est différente de celle à l'inclusion dans l'essai.
17. La publication de Sugrue et al. a été utilisée afin d'intégrer les probabilités de transition entre l'état dialyse et transplantation.
- Merci d'ajouter des éléments de discussion concernant la transposabilité de cette étude à ce qui est observé en France grâce à l'étude CKD-REIN.
  - De plus, l'étude de Sugrue et al. présente également les probabilités annuelles de transitions entre les différents stades de la maladie, il est attendu l'intégration et la discussion de ces résultats au sein du rapport technique afin de valider les résultats de la modélisation du bras SoC.
  - Si les données de l'étude de Sugrue et al. sont suffisantes, un scénario les utilisant pourra être présenté. L'effet traitement pourrait être intégré via, par exemple, un risque relatif.

## Intégration des données cliniques

### Survie globale

18. Au regard de la structure du modèle ainsi que de l'immaturation des données de l'essai sur la survie globale, il est attendu une modélisation de la mortalité spécifique pour chaque état de santé permettant ainsi de s'affranchir des données de l'essai.
19. Concernant l'équation de survie globale, il est précisé qu'elle dépend des caractéristiques initiales des patients et notamment du statut diabétique, pourquoi ne voit-on pas ce critère dans le tableau 17 ? Sauf argumentation contraire, il est attendu que le statut diabétique soit un paramètre de cette équation paramétrique de survie.
20. Il est attendu que la plausibilité et la validité des résultats issus de l'équation de survie développée soit discutés. Les courbes de survie obtenues avec le bras SoC doivent être discutées avec les données de la littérature.
21. De plus, l'intégration des caractéristiques à l'inclusion des patients au sein de l'équation de survie est à discuter au regard de l'impact de l'évolution de ces caractéristiques sur la survie globale.

### Progression de la maladie et événements transitoires

22. Il est fait l'hypothèse que la progression de la maladie entre les différents états de santé ne diffère pas entre la population de patients diabétiques et la population de patients non diabétiques. Cette hypothèse est basée sur la faisabilité méthodologique dont l'objectif est d'assurer une robustesse dans l'estimation des probabilités de transition. Afin de s'assurer de la cohérence clinique merci d'appuyer également cette hypothèse sur la littérature scientifique. De plus,

ce point n'apparaît pas cohérent avec la justification d'une survie globale différente par population.

- 23. L'estimation des probabilités associées à la progression des individus dans le présent modèle pour les événements transitoires est réalisée à partir d'équations d'estimation généralisées. Il est attendu une discussion plus approfondie autour de l'utilisation des équations d'estimations généralisées, notamment la présentation d'éléments (cliniques et/ou statistiques) permettant de justifier la qualité des projections sur le long terme. En effet, il est important de réussir à modéliser le surrisque associé à la récurrence des événements transitoires, la probabilité de survenue d'un événement transitoire dépend du nombre d'évènement passé. Ainsi une discussion concernant la prise en compte de ces évènements répétés dans l'équation d'estimation généralisée est attendue.**

### Comparaison indirecte

24. Concernant la comparaison indirecte réalisée permettant d'évaluer l'efficacité de la dapagliflozine par rapport à la canagliflozine différents points sont à discuter et clarifier.
- Il est précisé au sein de la section 5.4.1.3 (p63), que l'efficacité entre la dapagliflozine et la canagliflozine est dérivée à partir d'une méta-analyse en réseau. Il semblerait au regard des éléments exposés dans le rapport technique et l'annexe 2 que l'efficacité ai été dérivée au travers d'une MAIC ancrée et non d'une méta-analyse en réseau. Ce point est à clarifier dans le rapport technique.
  - Lors de la rencontre pré-dépôt, le SEESP attendait une discussion sur la composition du bras SoC de l'essai CREDENCE au regard de celle de l'essai DAPA-CKD au sein du présent dossier. Ainsi une discussion concernant le bras SoC de l'essai CREDENCE est attendue d'autant plus que le SoC est le point d'ancrage permettant la réalisation de la comparaison indirecte.
  - L'identification des variables d'appariement pertinentes repose sur une revue de la littérature ainsi que l'avis d'experts. Merci de fournir plus d'information concernant la revue de la littérature réalisée. De plus différents scenarii ont été réalisés au sein du rapport de la MAIC, il est attendu de préciser si la liste proposée dans le tableau 21 représente l'ensemble des variables pertinentes. Les variables d'appariement doivent être discutées au regard de cette liste et une discussion est attendue sur l'incertitude associée au résultat du fait de la non prise en compte de toutes ces variables.
  - **La comparaison multiple réalisée permet de réaliser la comparaison de la dapagliflozine, la canagliflozine et SoC, ainsi la présentation de la frontière d'efficacité intégrant les 3 traitements est attendue.**
25. Concernant les patients traités par la canagliflozine, il est fait une hypothèse d'équivalence de tolérance avec la dapagliflozine. Au regard de la disponibilité des données de tolérance de la canagliflozine pourquoi ne pas avoir utilisé les données de l'essai CREDENCE ? En l'absence d'argument contraire il est attendu que le profil de tolérance de la canagliflozine soit celui observé à partir de l'essai CREDENCE.

### Hypothèses et extrapolations

26. Concernant l'extrapolation de l'effet traitement, il est fait l'hypothèse d'un maintien de l'effet traitement tout au long de l'horizon temporel. Il est testé en analyse de sensibilité une perte de l'effet du traitement au-delà de 3 ans.
- **Merci de décrire la façon dont est implémenté la perte de l'effet traitement dans le modèle.**

- **Au regard de la durée de l'horizon temporel par rapport à la durée de suivi de l'essai il est suggéré de réaliser en analyse de référence une perte de l'effet traitement sur l'intégralité des paramètres à 3 ans ou a minima une diminution de 50% de l'effet traitement à 3 ans.**
  - Le modèle permet également de tester l'impact sur les résultats de l'arrêt du traitement lorsque le patient initie la dialyse. Il serait intéressant de présenter également cette analyse en scénario étant donné l'impact potentiel sur les résultats.
27. Il est précisé que l'extrapolation de la survie globale a été réalisée à partir de modèle dépendant au sein de la sous-population diabétique. Il est spécifié qu'il est fait une hypothèse d'équivalence d'efficacité entre INVOKANNA et la dapagliflozine or il est mentionné que le HR issu de la comparaison indirecte est appliqué.
- Ce point est à clarifier. En effet, certaines incohérences sur ce point sont présentes au sein du rapport. Le tableau 11 ainsi que le paragraphe spécifique à l'estimation des probabilités associées à la progression des individus dans le modèle pour les événements transitoires (p61) précisent qu'une hypothèse d'équivalence entre la canagliflozine et la dapagliflozine a été réalisée. Or comme présenté précédemment, il est mentionné l'application du HR issue de la MAIC afin d'estimer la survie globale de la canagliflozine. De plus, il est demandé de présenter afin d'évaluer l'efficacité de la dapagliflozine et non des gliflozines une analyse intégrant la différence d'efficacité estimée à partir de la MAIC (bien que non statistiquement significative) entre la canagliflozine et la dapagliflozine.
28. Merci de présenter l'intégralité des différentes fonction paramétriques sur les figures 14 à 17 ainsi que le tableau des AIC pour la population diabétique.

## Identification, mesure et valorisation des utilités

### Sources de données

29. **Afin de pouvoir juger la robustesse des données d'utilité estimées à partir de l'essai DAPA-CKD merci de fournir plus d'éléments sur les points suivants :**
- Les taux de complétion du questionnaire EQ-5D-5L aux différents temps et notamment permettant l'estimation des désutilités liées aux EIs
  - Le modèle mixte réalisé
  - Au regard de la qualité des données d'utilité il serait pertinent de réaliser une analyse de sensibilité à partir des données d'utilités publiées et de discuter de l'impact de cette analyse sur le résultat.

### Intégration des données d'utilité

30. Une hypothèse d'équivalence d'utilité a été réalisée entre les stades 3a et 3b. Ce point est à discuter et justifier au regard de l'avis des experts qui ont mentionné une dégradation de l'utilité à partir du stade 3b.
31. Merci de documenter la manière dont sont intégrées les désutilités relatives aux effets indésirables. En effet, au regard du caractère irréversible de l'amputation ce point est à spécifier.

## Identification, mesure et valorisation des coûts

### Intégration des données économiques

32. Pourquoi existe-t-il 2 conditionnements de la dapagliflozine de 28 et 30 comprimés ? merci de justifier l'utilisation d'un conditionnement plutôt qu'un autre via vos données de ventes/commercialisations et non par rapport à la durée des cycles.
  33. Le coût de l'amputation correspondant au coût de l'hospitalisation. Au regard du caractère irréversible de cet effet indésirable est-il prévu d'intégrer les coûts de suivi relatif à la prise en charge après l'amputation (ex : prothèse) ?
  34. Lors du comité scientifique, les experts ont mentionné une sous-estimation du coût de suivi post-greffe. Actuellement le coût présenté est de 13 575€, les experts parlent d'un coût de 18 000€. Merci d'apporter une discussion sur ce point.
  35. Les coûts de transport ne sont pas pris en compte pour les patients en dialyse et pour le suivi post-greffe, or il semblerait que ces coûts ne soient pas intégrés dans le forfait considéré dans le modèle. D'après le rapport de la Cour de Comptes, l'intégration des coûts de transport est recommandé d'ici 2023 (cf page 23 du rapport, 1<sup>re</sup> recommandation). Il est attendu une clarification sur ce point, et l'ajout de ces coûts de transport le cas échéant.
  36. Tout comme pour la qualité de vie, le regroupement des stades 1 à 3a est à justifier étant donné qu'il n'est pas en accord avec l'avis des experts.
  37. **Il est attendu que les coûts issus du rapport de la cour des comptes soit comparés et discutés avec les coûts estimés à partir du rapport de la HAS « Évaluation médico-économique des stratégies de prise en charge de l'insuffisance rénale chronique terminale en France ».**
  38. **Pourquoi aucune analyse sur les bases de données spécifiques n'a été à ce jour conduite dans cette indication ?**
- 

## Validation

39. Certaines incohérences sont présentes au sein du rapport technique. Il est mentionné dans la partie 5.1 que les patients de l'essai et de la cohorte CKD-REIN sont similaires or dans la partie 5.8.3 il est précisé que la comparaison est difficile à faire en raison d'une différence entre les patients en précisant que les patients de la cohorte CKD-REIN sont plus graves. De plus dans la partie 2.3, il est présenté et précisé que l'analyse DAPA-CKD-like permet d'assurer la transposabilité des résultats de l'essai DAPA-CKD à la pratique courante française. Afin de s'assurer de la transposabilité de la population de l'essai DAPA-CKD à la population française ainsi que de la validité des résultats ce point est à discuter. Enfin, afin de faciliter la lecture un tableau présentant les caractéristiques des 2 populations est attendu.
  40. Par ailleurs il est attendu une validation des courbes de la survie obtenue avec les données de la littérature. De plus, une comparaison graphique des extrapolations sur tout l'horizon temporel avec les données de la cohorte CKD-REIN est attendue.
- 

## Analyse de sensibilité

41. En plus des analyses de sensibilité déjà présentées, les scénarios listés dans le Tableau 1 ci-dessous sont attendus (liste non exhaustive, l'ajout d'un scénario, si jugé pertinent par l'industriel n'est pas à exclure) :

## Analyses de sensibilité

Paramètre	Scénario
DFG	Sous-population chez les patients avec un DFG < 30 mL/min/1,73m <sup>2</sup>
Probabilités de transition	Utilisation des données issues de la publication de Sugrue pour tous les états de santé
Efficacité relative entre la dapagliflozine et la canagliflozine	Présenter une analyse intégrant les résultats de la MAIC indiquant des efficacités différentes (bien que non significatives) entre la canagliflozine et la dapagliflozine.
Durée de l'effet traitement	Arrêt de l'effet traitement à 3 ans et diminution de 50% à 3 ans.
Arrêt de traitement	Intégration d'un arrêt de traitement lors de la mise sous dialyse
Données d'utilité	Intégration des données d'utilité identifiées dans la littérature

**Les résultats pourront être présentés dans un seul tableau, reprenant les coûts totaux, les années de vie totale, le RDCR et la variation par rapport à l'analyse de référence.**

42. Concernant l'analyse de sensibilité déterministe pourquoi avoir fait varier les paramètres d'utilité à partir d'une variation arbitraire et non des intervalles de confiance estimés ?
43. Pourquoi aucune ASD n'a été faite sur les paramètres d'efficacité ? Il est attendu que ces paramètres soient intégrés à l'analyse afin que celle-ci soit interprétable.
44. Pourquoi les paramètres de la fonction de survie ne sont pas testés dans l'ASP ?

---

## Analyse d'impact budgétaire

---

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

### Population

45. Merci de faire référence dans la partie 3.3.1 du rapport technique de l'AIB à la partie 1.5 du rapport technique de l'efficacité permettant de documenter l'estimation de la population cible.
46. Merci de clarifier le calcul de la population cible à l'aide d'un graphique ou d'un tableau récapitulatif.
47. Merci de présenter et de documenter de façon précise l'augmentation de l'incidence de la population en lien avec le vieillissement de la population et l'augmentation du dépistage.

### Horizon temporel

48. L'analyse principale retient un horizon temporel de 5 ans. Au regard de l'instabilité de la prise en charge et de l'arrivée prochaine d'autres comparateurs (ex : Jardiance) et afin de limiter l'incertitude générée par un horizon temporel de 5 ans merci de réaliser en analyse complémentaire un horizon temporel de 3 ans permettant par ailleurs de limiter les extrapolations sur l'efficacité.

### Comparateurs et part de marché

49. Il est demandé en analyse de référence d'évaluer l'impact budgétaire de l'arrivée des gli-flozines. En effet, la canagliflozine n'est pas utilisée actuellement en France. Les comparateurs du monde « sans dapagliflozine » ne sont représentés que par le SoC.

## Données cliniques

50. Les données de décès implémentées dans l'AIB semblent être implémentées à partir de l'essai DAPA-CKD à l'aide d'un taux annuel fixe. Au regard de la durée de suivi de l'étude (2,4 ans) et de l'horizon temporel retenu (5 ans), merci d'explicitier pourquoi les données extrapolées du modèle médico-économique n'ont pas été appliquées. A minima une analyse avec ces données est attendue.

## Coûts

51. L'estimation du coût du SoC repose sur la répartition des patients sous IEC et ARA II. Cette répartition est celle observée au sein de l'étude DAPA-CKD dans le modèle médico-économique, représentant 1/3 de patients traités par IEC et 2/3 de patients traités par ARA II. Pourquoi cette répartition est-elle différente au sein du modèle AIB reposant sur 50,9% de patients traités par IEC et 49,1% de patients traités par ARA II ? Merci de clarifier ce point au sein du rapport technique et le cas échéant au sein du modèle AIB.
52. L'estimation du coût de suivi de la maladie fait référence à une annexe qui n'est pas disponible. Est-il possible d'avoir accès à cette annexe ? Enfin, il est attendu plus de détails concernant l'estimation de ce poste de coût.

## Résultats et analyses de sensibilité

53. Il est attendu une présentation des résultats en fonction du statut diabétique.

L'analyse de sensibilité déterministe fait varier les paramètres à l'aide d'une variation (+/- 10%) merci afin d'être cohérent avec le modèle médico-économique de faire une variation des paramètres de +/- 20%.

# Table des illustrations et des tableaux

---

## Table des figures

Figure 1. Structure du modèle (source : rapport technique, septembre 2021)	32
Figure 2 Évolution de la valeur du DFG observé dans l'étude DAPA-CKD (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2021)	33
Figure 3 : Extrapolation paramétrique de la survie globale dans la population non diabétique – fonction Gompertz (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2021)	36
Figure 4 : Extrapolation paramétrique de la survie globale dans la population diabétique – fonction Gompertz (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2021)	36

## Table des tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience	8
Tableau 2. Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire	9
Tableau 3. Contexte administratif*	10
Tableau 4. Contexte clinique	10
Tableau 5. Essais cliniques en cours	11
Tableau 6: Caractéristiques des patients simulés dans l'analyse de référence selon le statut diabétique et dans la population totale de l'essai DAPA-CKD (source : rapport technique de l'industriel, version de septembre 2021)	31
Tableau 7 : Matrice de transition des patients traités par la dapagliflozine pour l'analyse de référence (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2021)	33
Tableau 8 : Matrice de transition des patients traités par Standard of Care (SoC) pour l'analyse de référence (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2021)	34
Tableau 9 : Paramètres de l'équation de survie globale retenue dans l'analyse de référence (source : rapport technique de l'industriel, septembre 2021)	35
Tableau 10: Probabilités annuelles de survenue des EI	36
Tableau 11: Synthèse des hypothèses et des choix de modélisation	37
Tableau 12: Prix public toutes taxes comprises des traitements comparés (source : rapport technique de l'industriel, juin 2021)	38
Tableau 13: Consommations de ressources pour le suivi médical des patients (source : rapport technique de l'industriel, juin 2021)	38
Tableau 14: Valorisation des consultations médicales	39
Tableau 15: Valorisation des actes techniques	40
Tableau 16: Valorisation des actes biologiques	40
Tableau 17: Coûts associés au stade terminal de la maladie rénale chronique	40
Tableau 18: Valorisation des événements liés à la maladie rénale chronique	41

Tableau 19: Valorisation des évènements indésirables (EI) d'intérêt	41
Tableau 20: Coût de transport	42
Tableau 21: Valorisation des coûts liés à la fin de vie (soins palliatifs)	42
Tableau 22: Synthèse des hypothèses et choix méthodologiques concernant la mesure et la valorisation des coûts.	42
Tableau 23: Calcul de la population cible pour l'année 1	44

# Références bibliographiques

---

Cour des Comptes. 20200225-03-Tome1-insuffisance-renale-chronique-terminale.pdf [Internet]. Disponible sur: <https://www.ccomptes.fr/system/files/2020-02/20200225-03-Tome1-insuffisance-renale-chronique-terminale.pdf>

Cour des Comptes. RALFSS-2019-06-transports-programmes-secteurs-sanitaire-medicosocial.pdf [Internet]. Disponible sur: <https://www.ccomptes.fr/system/files/2019-10/RALFSS-2019-06-transports-programmes-secteurs-sanitaire-medicosocial.pdf>

Cour des Comptes. Rapport public annuel 2020. L'insuffisance rénale chronique terminale : une prise en charge à réformer au bénéfice des patients. [www.ccomptes.fr](http://www.ccomptes.fr).

HAS. Guide de parcours de soins : Maladie Rénale Chronique de l'adulte. Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide\\_parcours\\_de\\_soins\\_mrc\\_web.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parcours_de_soins_mrc_web.pdf).

HAS. Guide méthodologique : Choix méthodologiques pour l'analyse de l'impact budgétaire à la HAS [Internet]. 2016. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-12/guide\\_methodologique\\_\\_choix\\_methodologiques\\_pour\\_lanalyse\\_de\\_limpact\\_budgetaire\\_a\\_la\\_has\\_.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-12/guide_methodologique__choix_methodologiques_pour_lanalyse_de_limpact_budgetaire_a_la_has_.pdf)

HAS. Guide méthodologique : Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS [Internet]. 2020. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-07/guide\\_methodologique\\_evaluation\\_economique\\_has\\_2020\\_vf.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-07/guide_methodologique_evaluation_economique_has_2020_vf.pdf)

Heerspink HJL, Stefansson BV, Chertow GM, Correa-Rotter R, Greene T, Hou F-F, et al. Rationale and protocol of the Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. 1 févr 2020;35(2):274-82.

IRDES - Agence de biomédecine 2018, C Le Neindre et al. ATLAS de l'insuffisance rénale chronique terminale en France. <https://www.irdes.fr/recherche/ouvrages/004-atlas-de-l-insuffisance-renale-chronique-terminale-en-france.pdf>

Rapport Rein 2018 - Agence de Biomédecine [Internet]. Disponible sur: [https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport\\_rein\\_2018\\_v2.pdf](https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport_rein_2018_v2.pdf)

Sugrue DM, Ward T, Rai S, McEwan P, van Haalen HGM. Economic Modelling of Chronic Kidney Disease: A Systematic Literature Review to Inform Conceptual Model Design. *Pharmacoeconomics*. 2019;37(12):1451-68

# Abréviations et acronymes

---

<b>AMM</b>	Autorisation de mise sur le marché
<b>ARAI</b>	Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II
<b>ASMR</b>	Amélioration du service médical rendu
<b>ATU</b>	Autorisation temporaire d'utilisation
<b>AV</b>	Année de vie
<b>CCAM</b>	Classification commune des actes médicaux
<b>CEESP</b>	Commission d'évaluation économique et de santé publique
<b>DT2</b>	Diabétique de type 2
<b>EI</b>	Événement indésirable
<b>ENC</b>	Échelle nationale des coûts
<b>HAS</b>	Haute Autorité de santé
<b>HT</b>	Hors taxe
<b>IC</b>	Insuffisance cardiaque
<b>IEC</b>	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
<b>IRA</b>	Insuffisance rénale aiguë
<b>IRCT</b>	Insuffisance rénale chronique terminale
<b>MAIC</b>	Matching-adjusted indirecte comparison
<b>MRC</b>	Maladie rénale chronique
<b>NA</b>	Non approprié
<b>QALY</b>	Quality-adjusted life year (i.e. année de vie pondérée par la qualité)
<b>RAC</b>	Ratio albumine créatinine
<b>RDCR</b>	Ratio différentiel coût-résultat
<b>SMR</b>	Service médical rendu
<b>SoC</b>	Standard of care – traitements standards
<b>TTC</b>	Toutes taxes comprises

---

Retrouvez tous nos travaux sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

---

