



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS D'EFFICIENCE

SOVALDI[®] (sofosbuvir)

Date de validation par la CEESP : 15 avril 2014

Sommaire

Abréviations	4
1. Avis de la CEESP	5
1.1 Objectif et contexte de l'étude	5
1.2 Conformité de l'évaluation économique aux recommandations méthodologiques de la HAS	5
1.2.1 Analyse coût-efficacité	5
1.2.2 Analyse d'impact budgétaire	5
1.3 Conclusion de la CEESP sur l'efficience	5
1.4 Données complémentaires	7
2. Annexe 1 – Contexte de la demande	8
2.1 Objet de la demande	8
2.2 Produit et indication concernés par la demande	8
2.3 Historique d'autorisation de mise sur le marché	8
2.4 Historique du remboursement	8
2.5 Documents support de l'analyse critique	8
3. Annexe 2 - Analyse critique détaillée du modèle d'efficience	10
3.1 Objectif de l'étude économique proposée	10
3.1.1 Objectif tel que proposé par les auteurs	10
3.1.2 Analyse critique de l'objectif	10
3.2 Choix structurants concernant l'évaluation	10
3.2.1 Les choix structurants tels que présentés par les auteurs	10
3.2.2 Analyse critique concernant les choix structurants	13
3.3 La modélisation	14
3.3.1 La modélisation telle que présentée par les auteurs	14
3.3.2 Analyse critique concernant la modélisation	15
3.4 Mesure et valorisation des états de santé	16
3.4.1 Evaluation des résultats de santé telle que présentée par les auteurs	16
3.4.2 Analyse critique de l'estimation des résultats de santé	18
3.5 Mesure et valorisation des coûts	18
3.5.1 Evaluation des coûts telle que présentée par les auteurs	18
3.5.2 Analyse critique de l'évaluation des coûts	20
3.6 Présentation des résultats et analyses de sensibilité	22
3.6.1 Présentation par les auteurs	22
3.6.2 Analyse critique de la présentation des résultats et de l'analyse de sensibilité	23
3.7 Remarques générales	24
4. Annexe 4 – Synthèse de l'analyse critique	25
5. Annexe 5 – Echange avec l'industriel	26
Références	28

Abréviations

AMM..... autorisation de mise sur le marché
ASMR.... amélioration du service médical rendu
ATU.....autorisation temporaire d'utilisation
CCAM ... classification commune des actes médicaux
CEESP.. Commission évaluation économique et de santé publique
CEPS Comité économique des produits de santé
ENCC.... échelle nationale des coûts complets
GHS groupe homogène de séjours
HAS..... Haute Autorité de santé
HCC carcinome hépatocellulaire
IFN interféron
ITT..... intention de traiter
PEG interféron pégylé
PMSI programme médicalisé des systèmes d'information
QALY *quality adjusted life year*
RDCR.... ratio différentiel coût-résultat
RVS..... réponse virale soutenue
VHC.....virus de l'hépatite C
VIH virus de l'immunodéficience humaine

1. Avis de la CEESP

1.1 Objectif et contexte de l'étude

L'étude analysée évalue l'efficacité du sofosbuvir (Sovaldi®) dans le traitement de l'hépatite C chronique chez les adultes, en association avec d'autres médicaments en comparaison à la prise en charge habituelle.

Cette évaluation soutient une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, pour laquelle l'industriel revendique une ASMR de niveau II par rapport à la prise en charge habituelle.

La demande d'inscription répond aux critères énoncés par le décret.

1.2 Conformité de l'évaluation économique aux recommandations méthodologiques de la HAS

1.2.1 Analyse coût-efficacité

La méthode sur laquelle repose le calcul des ratios coût-efficacité du sofosbuvir dans chaque sous-population est considérée comme acceptable bien qu'elle soulève des réserves importantes par rapport aux recommandations méthodologiques de la HAS. Ces réserves ne compromettent pas la validité de l'étude, mais elles augmentent l'incertitude attachée au résultat. Ces réserves portent sur la stratégie évaluée, la validité des données d'efficacité, les analyses de sensibilité et la présentation des résultats et sont détaillées dans l'annexe de l'avis.

La CEESP ne considère pas comme méthodologiquement recevable le calcul d'un ratio coût-efficacité moyen du sofosbuvir dans l'ensemble de la population atteinte d'hépatite C chronique compte tenu de l'existence de comparateurs multiples pour certaines sous-populations et de la forte hétérogénéité des résultats entre les sous-populations.

1.2.2 Analyse d'impact budgétaire

Aucune étude d'impact budgétaire n'était fournie par l'industriel.

1.3 Conclusion de la CEESP sur l'efficacité

La structure du modèle ne permet pas de répondre à l'analyse de l'efficacité du sofosbuvir en fonction des stades de fibrose auquel le traitement est envisagé.

En effet, les recommandations actuelles (Conférence de consensus 2002) préconisent un traitement à partir du stade F2. Le sofosbuvir est envisagé pour un traitement dès le stade F0-F1. Le modèle utilisé ne distinguant pas les stades de fibrose parmi les patients non cirrhotiques (F0 à F3), il ne permet pas de documenter :

- le rapport coût-efficacité du sofosbuvir par rapport aux autres traitements dans le cadre des recommandations actuelles de prise en charge (à partir du stade F2) ;
- le rapport coût-efficacité d'un traitement par le sofosbuvir plus précoce (dès F0-F1) par rapport à un traitement plus tardif (à partir de F2), sachant que des analyses partielles suggèrent que le RDCR pourrait être d'autant plus élevé que le traitement est envisagé à un stade précoce.

Le modèle permet de comparer l'efficacité du sofosbuvir, dans le cadre de son indication, par rapport aux autres traitements de l'hépatite C chronique en fonction des caractéristiques des patients composant les sous-populations sans distinguer les stades de fibrose parmi les patients non cirrhotiques.

Les résultats de l'analyse principale, au prix revendiqué par l'industriel de ████████ € TTC par jour, soit de ████████ € pour un traitement de 12 semaines à ████████ € pour un traitement de 24 semaines, sont présentés dans le tableau ci-dessous. Compte tenu des réserves émises sur l'évaluation, ceux-ci doivent être interprétés avec précaution.

Tableau 1. Résultats de l'analyse principale au prix revendiqué par l'industriel

Population		RDCR (€ / QALY)
Génotype 1	Naïf	27 553 vs télaprévir 21 250 vs bocéprévir 15 705 vs PegINF+RBV
	Naïf Intolérant/inéligible à l'interféron	ND
	Naïf VIH/VHC	29 206
Génotype 2	Naïf éligible interféron	48 033
	Naïf inéligible à l'interféron	7 722
	Expérimenté éligible interféron	7 335
	Expérimenté inéligible interféron	5 866
	Naïf VIH/VHC	75 518
	Expérimenté VIH/VHC	22 276
Génotype 3	Naïf éligible interféron	27 027
	Naïf inéligible à l'interféron	21 360
	Expérimenté éligible interféron	27 970
	Expérimenté inéligible interféron	28 151
	Naïf VIH/VHC	ND
	Expérimenté VIH/VHC	25 655
Génotype 4, 5 et 6	Naïf éligible interféron	21 309

ND : donnée non disponible

Tableau 2. Résultats des analyses de sensibilité concernant la variation du RDCR

Population		Probabilité de 80% d'être inférieur à environ ... € /QALY	Probabilité de 50% d'être inférieur à environ... € /QALY
Génotype 1	Naïf	29 000 vs télaprévir ND vs bocéprévir ND vs PegINF+RBV	22 000 vs télaprévir ND vs bocéprévir ND vs PegINF+RBV
	Naïf Intolérant/inéligible à l'interféron	ND	ND
	Naïf VIH/VHC	41 000	27 000
Génotype 2	Naïf éligible interféron	72 000	46 000
	Naïf inéligible à l'interféron	6 000	9 000
	Expérimenté éligible	14 000	12 000

	interféron		
	Expérimenté inéligible interféron	12 000	11 000
	Naïf VIH/VHC	120 000	60 000
	Expérimenté VIH/VHC	30 000	28 000
Génotype 3	Naïf éligible interféron	37 000	28 000
	Naïf inéligible à l'interféron	28 000	25 000
	Expérimenté éligible interféron	36 000	32 000
	Expérimenté inéligible interféron	36 000	33 000
	Naïf VIH/VHC	ND	ND
	Expérimenté VIH/VHC	34 000	31 000
Génotype 4, 5 et 6	Naïf éligible interféron	29 000	23 000

Les données fournies n'ont pas permis de renseigner l'impact des variations du prix du sofosbuvir sur les RDCR.

Les résultats présentés reposent sur deux hypothèses selon lesquelles :

- l'obtention d'une réponse virale soutenue stoppe l'évolution de la cirrhose au stade de cirrhose non compliquée. Cette hypothèse est susceptible d'être favorable au sofosbuvir et donc de diminuer le RDCR dans l'analyse ; sa validité n'est pas établie et cette incertitude n'a pas été estimée dans une analyse de sensibilité ;
- le risque de rechute après traitement par sofosbuvir est nul. L'analyse de sensibilité n'a pas estimé le RDCR pour un risque de rechute supérieur à 1% des patients traités.

La CEESP souhaite attirer l'attention du CEPS sur le fait que le traitement des « *patients sur la liste d'attente pour une transplantation hépatique et nécessitant un traitement pour éviter une ré-infection par le VHC après la transplantation hépatique ou pour les patients qui ont subi une transplantation hépatique et présentant une récurrence de l'infection par le VHC, agressive, se traduisant par une aggravation de l'atteinte hépatique, avec une espérance de vie inférieure à 12 mois en l'absence de traitement* » (périmètre de l'ATU de cohorte) n'a pas été pris en compte dans cette modélisation.

Enfin, les débats publics au sujet du sofosbuvir font état de la possibilité à terme d'aboutir à l'éradication du virus de l'hépatite C par un traitement précoce des patients. La CEESP souhaite attirer l'attention du CEPS sur le fait que le modèle économique présenté n'évaluait pas une stratégie visant à l'éradication du virus. L'évaluation d'un traitement dans une perspective d'éradication devrait notamment porter une attention particulière aux hypothèses retenues quant au taux de patients diagnostiqués et au risque de recontamination des patients guéris.

1.4 Données complémentaires

Une analyse comparant l'efficience du sofosbuvir aux autres traitements de l'hépatite C chronique et en fonction du stade de fibrose auquel ces traitements sont administrés permettrait de mieux documenter l'efficience du traitement en vie réelle par rapport à la situation actuelle.

2. Annexe 1 – Contexte de la demande

2.1 Objet de la demande

L'évaluation économique du sofosbuvir est déposée auprès de la CEESP par le laboratoire GILEAD dans le cadre d'une première inscription sur la liste des médicaments agréés aux assurés sociaux et à l'usage des collectivités.

La demande entre dans le cadre du décret du 2 octobre n°2012-116 :

- l'industriel revendique une ASMR II ;
- le chiffre d'affaires annuel attendu a été estimé à [REDACTED] € TTC après deux années de commercialisation ;
- l'industriel revendique un impact significatif sur les dépenses de l'Assurance Maladie, à savoir une incidence l'organisation des soins et une incidence sur les conditions de prise en charge de la maladie.

2.2 Produit et indication concernés par la demande

Le sofosbuvir est le 1^{er} agent d'une nouvelle classe thérapeutique : il s'agit du 1^{er} analogue nucléotidique spécifique du VHC, inhibiteur de la polymérase NS5B.

L'étude médico-économique porte sur l'indication suivante : « chez les adultes, dans le traitement de l'hépatite C chronique ».

Dans cette indication, le traitement est administré en dose orale journalière, sur une durée de traitement réduite de 12 à 24 semaines.

Le laboratoire revendique un prix de [REDACTED] € PPTTC (prix public toutes taxes comprises) par jour, soit un prix de [REDACTED] € pour un traitement de 12 semaines à [REDACTED] € pour un traitement de 24 semaines.

2.3 Historique d'autorisation de mise sur le marché

Le sofosbuvir a fait l'objet d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative puis d'une ATU de cohorte depuis le 30 septembre 2013 pour les « patients sur la liste d'attente pour une transplantation hépatique et nécessitant un traitement pour éviter une ré-infection par le VHC après la transplantation hépatique ou pour les patients qui ont subi une transplantation hépatique et présentant une récurrence de l'infection par le VHC, agressive, se traduisant par une aggravation de l'atteinte hépatique, avec une espérance de vie inférieure à 12 mois en l'absence de traitement ». Le sofosbuvir a été reconnu par la HAS comme « médicament présumé innovant » le 24 octobre 2013.

L'autorisation européenne de mise sur le marché de sofosbuvir 400mg (SOVALDI®) dans l'indication concernée par la demande a été accordée le 16 janvier 2014.

2.4 Historique du remboursement

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées aux assurés sociaux et à l'usage des collectivités.

2.5 Documents support de l'analyse critique

Trois documents transmis à la HAS ont permis de documenter l'analyse critique :

- un rapport de présentation, version décembre 2013 ;
- un rapport technique intitulé « SOVALDI® comprimés pelliculés 400mg – Rapport technique de l'étude d'efficience », version décembre 2013 ;
- une version électronique du modèle économique au format Excel, version décembre 2013.

Des documents complémentaires ont également été fournis :

- le dossier soumis à la Commission de la transparence, janvier 2014 ;
- le dossier soumis au CEPS ;
- une annexe bibliographique contenant les sources citées par les auteurs.

Une liste de questions techniques a été adressée à l'industriel. Une réponse écrite a été fournie. L'analyse critique tient compte de ces réponses.

Cette analyse évalue la conformité de l'évaluation économique au regard du guide méthodologique en vigueur (HAS, 2011) ; elle est détaillée dans l'annexe 2.

3. Annexe 2 - Analyse critique détaillée du modèle d'efficacité

3.1 Objectif de l'étude économique proposée

3.1.1 Objectif tel que proposé par les auteurs

L'objectif de cette modélisation économique est d'évaluer le rapport différentiel coût-résultat du traitement par sofosbuvir dans le traitement du VHC, dans le cadre global de son indication.

Afin de refléter la prise en charge réelle des patients en France, les auteurs ont présentés 2 scénarios différents :

- Scénario 1 : fondé sur les données issues de la littérature et des essais cliniques ;
- Scénario 2 : fondé sur les hypothèses d'efficacité des traitements en vie réelle, issues de la cohorte française HEPATHER mise en place par l'INSERM et l'ANRS.

3.1.2 Analyse critique de l'objectif

L'approche choisie d'une analyse coût-résultat répond à l'objectif d'une évaluation de l'efficacité.

L'évaluation économique porte sur le traitement des patients au stade de fibrose et de cirrhose compensée (score Métavir F0-F4), dans les sous-groupes de patients pour lesquels des données sont disponibles.

Aucune évaluation de l'efficacité du traitement dans l'indication de l'ATU (attente de greffe ou traitement post-greffe) n'est proposée.

La présentation de l'évaluation en deux scénarios est justifiée afin de refléter au mieux la prise en charge de l'hépatite C en France.

Néanmoins, il semblerait, d'après le dossier fourni par l'industriel, que le produit soit envisagé dès le stade de fibrose F0 selon le score Métavir, alors que les recommandations actuelles prévoient un traitement à partir du stade F2, sauf recommandations particulières (cf. Conférence de consensus 2002 et poster Leleu *et al.*, AFEF 2013¹). L'évaluation telle qu'elle a été réalisée, en présentant des données agrégées pour les stades de fibrose de F0 à F3 selon le score Métavir, pour le traitement évalué et pour ses comparateurs, ne permet pas d'évaluer l'efficacité d'un traitement plus précoce pour les patients non cirrhotiques.

L'efficacité dépend du statut cirrhotique ou non cirrhotique, ce qui interroge sur une efficacité également variable en fonction du stade de fibrose.

Des données partielles de simulation par stade de fibrose, bien que limitées par l'application d'un taux d'efficacité constant, suggèrent que l'efficacité pourrait varier en fonction du stade auquel le traitement est administré : en effet le RDCR semble d'autant plus élevé que le traitement est mis en œuvre à un stade précoce de fibrose.

3.2 Choix structurants concernant l'évaluation

3.2.1 Les choix structurants tels que présentés par les auteurs

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

L'analyse mise en œuvre est de type coût-utilité prenant le QALY comme critère de résultat de santé. Elle est complétée par une analyse de type coût-efficacité prenant l'année de vie gagnée comme critère de résultat de santé.

¹ Le poster simule la mise en œuvre des nouveaux traitements sur l'épidémiologie de la maladie

D'autres critères sont cités dans les analyses prévues :

- L'espérance de vie brute (utilisée comme critère de jugement secondaire)
- Le nombre de cirrhoses et de cirrhoses décompensées évitées
- Le nombre d'hépatocarcinomes évités
- Le nombre de transplantations hépatiques évitées
- Le nombre de vies sauvées

► La perspective

La perspective retenue est qualifiée de « sociétale » dans le dossier médico-économique. Elle prend en compte l'ensemble des acteurs concernés par le traitement du VHC (patients, médecins, hôpitaux).

► L'horizon temporel et l'actualisation

L'horizon temporel est la « vie entière » pour l'ensemble des traitements.

Le taux d'actualisation des résultats de santé et des coûts est de 4% par an pour les 30 premières années avec une décroissance jusqu'à 2% par an au-delà de 30 ans.

► La population d'analyse

La population d'analyse est constituée des patients adultes avec un diagnostic confirmé d'infection chronique à VHC commençant un traitement quel que soit le stade de fibrose hépatique.

Les auteurs ont réalisé une analyse de sous-groupe dans les populations suivantes :

- Génotype 1 :
 - Patients naïfs de traitement éligibles à l'interféron
 - Patients naïfs de traitement inéligibles à l'interféron
 - Patients naïfs de traitement co-infectés par le VIH
- Génotypes 2 et 3 :
 - Patients naïfs de traitement éligibles à l'interféron
 - Patients naïfs de traitement inéligibles à l'interféron
 - Patients expérimentés éligibles à l'interféron
 - Patients expérimentés inéligibles à l'interféron
 - Patients naïfs co-infectés par le VIH
 - Patients expérimentés co-infectés par le VIH
- Génotypes 4, 5 et 6 :
 - Patients naïfs de traitement éligibles à l'interféron

La répartition des patients intégrés dans le modèle dans les différents sous-groupes est précisée dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2 Paramètres du modèle – Distribution des génotypes des patients de la cohorte et part des patients cirrhotiques

Répartitions des patients (part de patients cirrhotiques dans chaque sous-groupe)	Génotype 1	Génotype 2	Génotype 3	Génotype 4/5/6
Patients naïfs	56.8% (20%)			
Patients naïfs				
Patients naïfs		3.1% (20%)	6.7% (20%)	11.6% (25%)
Patients expérimentés		2.0% (50%)	4.4% (50%)	

Patients naïfs inéligibles à l'interféron		2.5% (20%)	5.5% (20%)
Patients expérimentés naïfs inéligibles à l'interféron		0.4% (50%)	0.7% (50%)
Patients naïfs co-infectés HIV/VHC	4.3% (20%)	0.4% (20%)	0.9% (20%)
Patients expérimentés co-infectés HIV/VHC		0.2% (50%)	0.4% (50%)

► Les stratégies comparées

Le traitement de l'hépatite C repose exclusivement sur le traitement médicamenteux.

Les schémas thérapeutiques reposant sur l'utilisation du sofosbuvir ont été comparés aux traitements de référence actuels.

Tableau 3 Stratégies comparées présentées dans le rapport technique

Génotype	Statut du patient	Traitement actif	Comparateurs
Génotype 1	Naïf	SOF + PEG + RBV 12S	PEG + RBV 48S PEG+ RBV + Telaprevir 24-48S PEG+ RBV + Boceprevir 24-48S
	Naïf Intolérant/inéligible à l'interféron	SOF + RBV 24S	NT
	Naïf VIH /VHC	SOF + PEG + RBV 12S	NT PEG + RBV + IP 48S
Génotype 2	Naïf éligible interféron	SOF + RBV 12S	PEG + RBV 24S
	Naïf inéligible à l'interféron	SOF + RBV 12S	NT
	Expérimenté éligible interféron	SOF + RBV 12S	NT PEG + RBV 48S
	Expérimenté inéligible interféron	SOF + RBV 12S	NT
	Naïf VIH/VHC	SOF + RBV 12S	PEG + RBV 48S
	Expérimenté VIH/VHC	SOF + RBV 24S	NT PEG + RBV 48S
Génotype 3	Naïf éligible interféron	SOF + RBV 24S SOF + PEG + RBV12S	PEG + RBV 24S PEG + RBV 24S
	Naïf inéligible à l'interféron	SOF + RBV 24S	NT
	Expérimenté éligible interféron	SOF + RBV 24S SOF + PEG + RBV 12S	NT PEG + RBV 48S
	Expérimenté inéligible interféron	SOF + RBV 24S	NT
	Naïf VIH/VHC	Pas de données cliniques	PEG + RBV 48S
	Expérimenté VIH/VHC	SOF + RBV 24S	PEG + RBV 48S

Génotype 4, 5 et 6	Naïf éligible interféron	SOF + PEG + RBV 12S	PEG + RBV 48S

IP : Inhibiteur de protéase

NT : pas de traitement

PEG = Interféron pégylé. Les analyses réalisées intègrent l'interféron pégylé 2a (l'efficacité a été jugée par les auteurs comme supérieure à l'interféron pégylé 2b avec un prix sensiblement identique).

3.2.2 Analyse critique concernant les choix structurants

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

L'analyse principale de type coût-utilité complétée par l'analyse coût-efficacité sur les années de vie gagnées sont conformes aux recommandations méthodologiques de la HAS.

Le choix de présenter d'autres analyses complémentaires n'est pas argumenté.

► La perspective

La perspective collective est conforme aux recommandations méthodologiques de la HAS.

► L'horizon temporel et l'actualisation

L'horizon temporel est conforme aux recommandations de la HAS. Les auteurs justifient ce choix par rapport à la pathologie étudiée.

Le taux d'actualisation est conforme aux recommandations de la HAS.

► La population d'analyse

Du fait de l'hétérogénéité de la prise en charge thérapeutique des patients atteints par le VHC (en particulier du choix des comparateurs), notamment liée au génotype du virus, à la co-infection par le VIH, à l'existence d'un traitement antérieur ou à l'éligibilité d'un traitement par interféron, la présentation des RDCR par sous-population est pertinente.

Pour ces mêmes raisons, la présentation d'un ratio global pour l'indication n'est pas pertinente.

Certaines sous-populations éligibles à un traitement ne sont pas analysées :

- GT 1 expérimenté
- GT 3 naïf co-infecté VIH
- GT 4/5/6 expérimentés
- GT 4/5/6 inéligibles à l'interféron

Ces patients non inclus dans le modèle, justifiée par l'absence de données cliniques, représentent 20% des patients avec hépatite C chronique (dont les trois-quarts sont des patients expérimentés et infectés par le virus de génotype 1).

► Les stratégies comparées

Les différentes stratégies sont bien définies, chacune en fonction des caractéristiques des patients composant les sous-groupes.

3.3 La modélisation

3.3.1 La modélisation telle que présentée par les auteurs

► La structure du modèle

Type de modèle

La modélisation proposée par les auteurs est un modèle de Markov.

Description des états de santé

Le modèle de Markov est composé de 9 états de santé qui simulent l'évolution naturelle de l'infection par le VHC :

- Non cirrhotique
- Non cirrhotique avec une réponse virale prolongée
- Cirrhotique
- Cirrhotique avec une réponse virale prolongée
- Décompensation de la cirrhose
- Hépato-carcinome
- Transplantation hépatique
- Post-transplantation hépatique
- Décès

Les patients peuvent entrer dans le modèle soit à l'état cirrhotique compensé soit à l'état non cirrhotique selon la distribution observée dans la population française. L'état non cirrhotique regroupe les stades de fibrose F0 à F3 selon le score Métavir.

Après la fin de la cure de traitement, si l'ARN viral est indétectable à 12/24 semaines de traitement, les patients entrent dans l'état de santé Réponse Virologique Soutenue (RVS) cirrhotique ou non-cirrhotique. Aucun retraitement n'est considéré dans le modèle ; les patients dans un état RVS ne sont plus considérés à risque de complication par le VHC, de réactivation du virus, ou de réinfection. Le risque de décès est alors considéré comme équivalent à la population générale.

En l'absence de réponse virale soutenue, les patients peuvent évoluer dans les stades de cirrhose et de complications.

Principales hypothèses simplificatrices sur la structure et les états de santé

L'état de santé « non cirrhotique » regroupe des patients avec une fibrose légère à modérée (score Métavir F0-F3).

L'état de santé « cirrhose décompensée » ne distingue pas le type de décompensation (ascite, encéphalopathie, syndrome hépatorénal).

Les patients cirrhotiques en réponse virale soutenue sont maintenus dans l'état dans lequel ils se trouvaient avant traitement, sans tenir compte d'une part du fait que les patients dans le stade cirrhose peuvent évoluer vers des complications malgré la guérison de l'infection et, d'autre part, du fait que les patients dans le stade cirrhose peuvent régresser vers des stades de fibrose après un traitement réussi.

Tous les patients avec cirrhose décompensée sont considérés comme éligibles à la transplantation hépatique. La transplantation hépatique n'est pas envisagée pour les patients avec carcinome hépatocellulaire en analyse principale mais elle est intégrée dans le modèle dans une analyse complémentaire.

Les probabilités de décès des patients non cirrhotiques ou avec une cirrhose compensée sont considérées comme équivalentes à la population générale, quel que soit le statut virologique.

Aucune rechute ni ré-infection n'est envisagée après le passage dans un état de réponse virale soutenue dans l'analyse principale. Un taux de 1% de rechute ou de ré-infection est intégré dans une analyse complémentaire, sans modifier de façon significative le RDCR.

Durée des cycles

Dans le modèle de Markov, les cycles sont de 3 mois pour les huit premiers cycles afin de prendre en compte les différentes durées de traitement. A partir du huitième cycle, la durée est de 1 année.

► La population simulée

La population simulée est constituée d'une cohorte de 10 000 patients correspondant à la population d'analyse décrite dans les choix structurants.

► L'estimation des probabilités

Concernant les probabilités d'évolution vers la réponse virale soutenue

La probabilité intégrée dans la simulation est une moyenne pondérée de l'efficacité tenant compte du taux d'arrêt prématuré. Les données sont issues des études cliniques menées dans les différentes populations.

Concernant les probabilités d'évolution de l'hépatite C chronique vers les complications

Ces données sont issues de la littérature. En cas de réponse virale soutenue, les patients restent dans le stade de fibrose ou de cirrhose atteint avant le traitement et leur maladie n'évolue plus.

Concernant les probabilités de décès

Les patients au stade « cirrhose décompensée », « carcinome hépatocellulaire » et « transplantation hépatique » ont un sur-risque de décès pour cause hépatique. Dans tous les autres états de santé, le risque de décès est identique à celui de la population générale.

3.3.2 Analyse critique concernant la modélisation

► La structure du modèle

Type de modèle

Le modèle de Markov est adapté la pathologie chronique étudiée.

Description des états de santé

Les états de santé sont décrits et correspondent à l'histoire naturelle de la maladie et de son évolution après mise en œuvre du traitement, à l'exception du regroupement de l'ensemble des patients non cirrhotiques, qui peut être discuté (cf. ci-dessous).

Principales hypothèses simplificatrices sur la structure et les états de santé

L'état de santé « non cirrhotique » regroupe des patients avec une fibrose légère à modérée (score Métavir F0-F3), ne permettant pas de simuler la mise en œuvre d'un traitement à différents stades de fibrose. Des données partielles, simulées dans des sous-populations à différents stades de fibrose ont été analysées, et suggèrent que le RDCR pourrait augmenter avec la précocité du stade de fibrose auquel le traitement est administré. Par exemple, pour les patients de génotype 1 naïfs de traitement, qui représentent plus de la moitié des patients avec une hépatite C chronique, le ratio vs télaprévir varie de 21 337 € / QALY pour le stade F3 à 60 568 € / QALY pour le stade F0. Néanmoins, cette analyse est limitée dans la mesure où elle considère un taux d'efficacité constant quel que soit le stade de fibrose, pour le sofosbuvir et pour ses comparateurs, ce qui représente sans doute un biais important.

Les auteurs ont fait deux hypothèses simplificatrices importantes : l'absence de régression de la fibrose après traitement, qui est une hypothèse défavorable au sofosbuvir, et l'absence d'évolution des patients avec une cirrhose et une réponse virale soutenue, qui est une hypothèse favorable au sofosbuvir. Les données transmises ne permettent pas d'estimer si ces deux hypothèses se compensent comme le mentionnent les auteurs.

En outre, concernant le taux de rechute ou de ré-infection, le taux de 1% intégré dans une analyse complémentaire n'est pas étayé.

Prise en compte de la dimension temporelle et durée des cycles

La façon dont la dimension temporelle est prise en compte dans le modèle est explicite. La durée des cycles pour le modèle de Markov est précisée. Ces éléments sont justifiés par les auteurs et cohérents par rapport à la pathologie et aux données disponibles.

► La population simulée

La population simulée est décrite et correspond à la population annoncée dans les choix structurants.

► L'estimation des probabilités

Le choix d'appliquer un taux de mortalité identique pour les patients avec fibrose ou cirrhose compensée, quel que soit le statut virologique, n'est pas suffisamment étayé.

Les données cliniques pour estimer le taux de réponse virale soutenue portent parfois sur des effectifs limités (par exemple étude LONESTAR) et/ou sur des données non comparatives (par exemple dans l'étude NEUTRINO) et/ou sur des données en sous-groupes pour lesquelles le nombre de patients n'est pas présenté dans le rapport technique.

Les données utilisées dans le modèle ne permettent pas de savoir si les populations à partir desquelles les taux d'efficacité ont été calculés étaient comparables en termes de stade de fibrose.

Cette incertitude n'est pas discutée. En particulier, dans la mesure où l'efficacité d'un traitement peut dépendre du stade de fibrose auquel il est mis en œuvre (par exemple, l'efficacité est supérieure au stade de fibrose par rapport au stade de cirrhose), la part des patients dans les différents stades de fibrose devrait être comparée entre les études.

3.4 Mesure et valorisation des états de santé

3.4.1 Evaluation des résultats de santé telle que présentée par les auteurs

► Méthode et données

Analyse principale (coût par QALY)

Les données entrant dans la mesure des résultats de santé sont décrites. Les données permettant de valoriser le temps passé dans les états de santé sont issues d'une étude canadienne publiée en 2012 (Hsu *et al.*) et d'un abstract publié en 2012 et (McGreal-Belledone *et al.*) qui concerne les patients co-infectés VHC/VIH en Irlande.

Les données d'utilité associées aux états de la maladie ont été mesurées à partir de l'utilisation de systèmes de classification des états de santé HUI3 pour les patients mono-infectés VHC et EQ5D pour les patients co-infectés VHC/VIH.

Il est précisé que les caractéristiques des patients de l'étude canadienne étaient proches de la population française (absence de précisions concernant les données irlandaises pour les patients co-infectés VHC/VIH).

Les hypothèses mettent en évidence que le niveau de qualité de vie des patients est diminué lorsqu'ils sont sous traitement du fait des événements indésirables. La diminution de l'utilité sous trai-

tement associée au Sofosbuvir a été déterminée en utilisant la baisse de la qualité de vie obtenue avec l'échelle SF6D lors des essais pivots. Pour les comparateurs, la diminution de l'utilité sous traitement a été déterminée à partir des données des essais cliniques.

Analyses complémentaires

Les auteurs ont réalisé des analyses complémentaires en prenant comme critère de résultat de santé :

- le nombre de cirrhoses et de cirrhoses décompensées évitées (pour 10 000 patients) ;
- le nombre d'hépato-carcinomes évités (pour 10 000 patients) ;
- le nombre de transplantations hépatiques évitées (pour 10 000 patients) ;
- le nombre de vies sauvées (pour 10 000 patients).

► Résultats

Analyse principale (coût par QALY)

Tableau 4. Valeur d'utilité pour chaque état de santé (échelle HUI3) – Source : industriel : rapport dossier médico-économique, janvier 2014

Etat de santé	Utilité
Non cirrhotique	0,57
Cirrhotique	0,51
Cirrhose décompensée	0,56
HCC	0,56
Transplantation	0,56
Post transplantation	0,67
Non cirrhotique RVP	0,70
Cirrhotique RVP	0,64

Tableau 5. Valeur d'utilité pour chaque état de santé pour les patients co-infectés VIH/VHC (échelle EQ-5D) – Source : industriel : rapport dossier médico-économique, janvier 2014

Etat de santé	Utilité
Non cirrhotique co-infecté VIH/VHC	0,67
Cirrhotique co-infecté VIH/VHC	0,38
Cirrhose décompensée	0,45
HCC	0,45
Transplantation	0,45
Post transplantation	0,67
Non cirrhotique RVP	0,72
Cirrhotique RVP	0,43

Analyses complémentaires

Les résultats sur les critères proposés en analyse complémentaire n'ont pas été fournis.

3.4.2 Analyse critique de l'estimation des résultats de santé

► Méthode et données

Analyse principale (coût par QALY)

Les études à partir desquelles est mesurée la qualité de vie associée aux résultats de santé ont été conduites dans deux pays différents (Canada pour les mono-infectés et Irlande pour les co-infectés). Pour l'étude canadienne les auteurs précisent que les caractéristiques des patients étaient proches de celles de la population française, sans toutefois le démontrer.

La valorisation des préférences à partir du questionnaire HUI3 (mono infectés) ou EQ5D (co-infectés) ne privilégie pas les scores établis pour la population française, conformément aux recommandations de la HAS. En outre, le fait d'utiliser deux systèmes descriptifs des états de santé différents (HUI3 et EQ5D) est un des éléments qui contribue à rendre inintelligible la notion de RDCR pour l'ensemble de la population atteinte de VHC.

Enfin, aucune précision n'est apportée sur la valorisation de cette diminution d'utilité pour chaque sous-population. L'hypothèse selon laquelle le niveau de qualité de vie des patients était diminué lorsqu'ils sont sous traitement du fait des événements indésirables n'est pas explicitée et peut être variable selon les caractéristiques des patients (par exemple co-infectés VIH/VHC), de leur statut (naïf, expérimenté) et de la durée de traitement. De plus, la fréquence des événements indésirables n'est pas présentée. L'estimation des désutilités peut limiter la validité des résultats car il est posé comme hypothèse que le sofosbuvir était mieux toléré avec une durée de traitement plus courte.

Analyses complémentaires

Les analyses sur les critères complémentaires ne sont pas présentées.

► Résultats

Analyse principale (coût par QALY)

Les résultats présentés montrent que chez les patients mono-infectés, le score d'utilité est plus élevé pour la cirrhose décompensée (0,56) que pour la cirrhose compensée (0,51). Ces résultats contre-intuitifs sont explicités par le fait que les données d'utilité pour les patients en cirrhose décompensée sont issues d'une source différente de l'étude canadienne publiée en 2012 (référence principalement utilisée). Les auteurs montrent en analyse complémentaire que ce choix est défavorable au produit évalué.

Analyses complémentaires

Les résultats ne sont pas disponibles.

3.5 Mesure et valorisation des coûts

3.5.1 Evaluation des coûts telle que présentée par les auteurs

► Coûts pris en compte

Selon les auteurs, l'analyse intègre différents types de coûts qui prennent en compte l'ensemble des financeurs (patients, assurances maladies obligatoires et complémentaires, Etat).

- Les coûts directs
 - Les coûts de traitements
 - Les coûts liés aux événements indésirables des traitements
 - Les coûts de suivi

L'ensemble de ces coûts sont ensuite rapportés à un état de santé dans lequel se trouve un patient et que les auteurs nomment « coût par état de santé ».

- Les coûts indirects

D'après le modèle Excel, ces coûts ont seulement été intégrés dans la perspective sociétale.

D'après les auteurs la perspective sociétale, dont les résultats sont présentés dans le dossier, n'intègre pas les coûts indirects. L'analyse en perspective sociétale, intégrant les coûts indirects n'est pas présentée.

► Mesure, valorisation et calcul des coûts

Mesure des coûts

Les coûts de traitement

Les coûts de traitement ont été obtenus à partir du site du ministère en charge de la santé². Le prix du sofosbuvir correspond au prix sollicité par l'industriel.

Les coûts de traitement des événements indésirables

Une liste des traitements utilisés en fonction des événements indésirables rencontrés est présentée dans le rapport technique. Cette liste est issue du RCP du télaprévir (notice d'AMM), de la littérature (Gao *et al.* 2012) et des recommandations de bonnes pratiques.

Les coûts de suivi

Les auteurs ont estimé les ressources consommées par la valorisation d'un parcours de soins théorique en distinguant les patients cirrhotiques et non-cirrhotiques. Les auteurs se sont basés sur les recommandations de l'*European Association for the Study of the Liver* 2011 et l'Association Française pour l'Etude du Foie 2011.

Les coûts par état de santé

Les coûts ambulatoires et hospitaliers d'un patient VHC en fonction de son état de santé (non cirrhotique, cirrhotique, etc.) proviennent d'une étude française de 2013 (Schwarzinger *et al.* 2013).

Le taux d'hospitalisation par état de santé est issu d'une étude belge (Nevens *et al.* 2012).

Aucun coût de prise en charge n'a été considéré pour les patients non cirrhotiques avec réponse virale prolongée puisqu'ils sont considérés comme guéris de leur infection.

Une étude de valorisation d'un parcours de soins a été réalisée pour évaluer le coût de prise en charge d'un patient cirrhotique avec réponse virale prolongée.

Valorisation des coûts

Les coûts de traitement

La valorisation a été obtenue à partir du prix TTC des molécules utilisées dans le traitement de l'hépatite C pour les produits commercialisés et à partir du prix sollicité par l'industriel pour le sofosbuvir.

Les coûts de traitement des événements indésirables

La valorisation a été obtenue à partir du prix TTC des molécules utilisées dans le traitement des événements indésirables. Concernant le coût de la transfusion sanguine, les auteurs ont utilisé l'échelle nationale des coûts 2010 du GHS Transfusion en Séance (28Z14Z).

² <http://medicprix.sante.gouv.fr>

Les coûts de suivi

Les temps de consultation sont fondés sur avis d'expert. Le coût est fondé sur le salaire brut moyen horaire d'un Praticien Hospitalier / Infirmier Diplômé d'Etat à l'échelon 7 dans le public. Les tarifs utilisés pour les examens complémentaires correspondent aux tarifs de l'Assurance Maladie (CCAM et B). Les tarifs des actes n'ont pas pris en compte les dépassements d'honoraires.

Les coûts par état de santé

Un taux de 4% d'inflation a été utilisé entre 2010 et 2013.

D'après l'étude de Schwarzinger et al. 2013, les données du PMSI 2008-2010 ont été utilisées.

Les tarifs de l'assurance maladie ont été utilisés pour la valorisation des coûts de prise en charge des patients cirrhotiques pour l'étude de microcosting.

Calcul du coût

Les coûts de traitement

Les coûts ont été calculés en prenant en compte la dose individuelle multipliée par les durées moyennes de traitement observées dans les essais cliniques.

Les coûts de traitement des événements indésirables

Les coûts sont calculés à partir de la fréquence des événements indésirables, des quantités de médicaments utilisés (fonction de la dose et la durée de traitement moyenne) et du prix des molécules concernées.

Les coûts de suivi

Les coûts de suivi ont été calculés en se basant sur les différentes durées de suivi d'un patient VHC en fonction de l'état cirrhotique ou non du patient.

Les coûts par état de santé

Les coûts par état de santé sont calculés en prenant en compte un coût moyen ambulatoire et un coût moyen d'hospitalisation (celui-ci étant calculé à partir d'une probabilité annuelle d'hospitalisation) permettant d'obtenir un coût moyen par patient.

► Résultats de l'analyse de coût

Les coûts totaux sont présentés pour chacun des sous-groupes à la fois pour le sofosbuvir et le comparateur de référence retenu.

3.5.2 Analyse critique de l'évaluation des coûts

► Coûts pris en compte

La prise en compte des seuls coûts directs satisfait aux recommandations de la HAS.

L'intégration et la valorisation des coûts indirects ne sont pas présentées dans le rapport d'évaluation.

► Mesure, valorisation et calcul des coûts

Mesure des coûts

La présentation des coûts de traitement et des coûts des événements indésirables est présentée de manière claire et détaillée.

Les tableaux présentant les coûts de suivi dans le traitement de l'hépatite C sont clairs et détaillés. Cependant, les auteurs ne discutent pas de l'application en vie réelle du parcours de soins théorique.

Les coûts ambulatoires et hospitaliers d'un patient VHC en fonction de son état de santé (non cirrhotique, cirrhotique, etc.) ont été estimés par les auteurs à partir de l'étude française de Schwarzinger et al .2013. Cependant, le détail des coûts n'est pas présenté et les résultats sont présentés à partir d'un abstract, ne permettant pas d'analyser avec certitude la qualité des données.

Valorisation des coûts

Les coûts de traitement

La valorisation a été obtenue à partir du prix TTC des molécules utilisées dans le traitement de l'hépatite C. Cependant, le prix TTC de la ribavirine (noms de spécialités REBETOL® et CO-PEGUS®) et du PEGINF2a (nom de spécialité PEGASYS®) semblent différer du prix indiqué dans le rapport technique :

- Prix ribavirine : 222,98 euros au lieu de 217,37 euros
- Prix PEGINF2a : 156,77 euros au lieu de 179,93 euros

Les coûts de traitement des événements indésirables

La valorisation a été obtenue à partir du prix TTC des molécules utilisées dans le traitement des événements indésirables. Cependant, les auteurs présentent une liste de molécules, a priori fondée sur des recommandations existantes sans les justifier.

Les coûts de suivi

La valorisation des examens complémentaires par les tarifs de l'Assurance Maladie répond aux recommandations de la HAS. Le choix de ne pas avoir pris en compte les dépassements d'honoraires pour la valorisation des actes est expliqué et justifié par les auteurs du fait de l'hétérogénéité des pratiques professionnelles.

Selon les auteurs, les temps de consultation sont fondés sur avis d'expert. Cependant aucun détail sur la qualité des experts questionnés n'est mentionné (nombre et qualité des experts interrogés, lieu d'exercice, modalités d'interrogation et de traitement des réponses individuelles.). En effet, l'explication de la différence de temps lors d'une consultation d'initiation entre le temps administratif et le temps médecin semble importante (0,17 temps médecin et 1 temps administratif lors d'une visite d'initiation)

Par ailleurs, les auteurs ont distingué les coûts de suivi en fonction du statut cirrhotique et non-cirrhotique. Ce choix est justifié car le suivi des patients cirrhotiques diffère par des examens spécifiques comme le dosage de l'alfa-fétoprotéine ou encore l'échographie hépatique.

Les coûts par état de santé

Selon les auteurs, l'estimation du coût du séjour hospitalier repose sur les données du PMSI de 2008 à 2010. Cependant aucun détail des GHM utilisés pour estimer le coût des hospitalisations n'a été présenté.

Calcul du coût

Les coûts de traitement

Pour le calcul des coûts de traitement, les durées de traitement utilisées sont des durées moyennes de traitement qui ne se fondent donc pas sur les durées de traitement des recommandations de consensus en fonction des différents génotypes considérés.

Les coûts de traitement des événements indésirables

Les auteurs indiquent que le calcul a été effectué en considérant la fréquence des événements indésirables. Or, dans le rapport technique et dans le modèle Excel, ces informations ne sont pas présentées.

► Résultats de l'analyse de coût

Les coûts totaux sont présentés pour chacun des sous-groupes.

3.6 Présentation des résultats et analyses de sensibilité

3.6.1 Présentation par les auteurs

► Résultats de l'étude économique

Les résultats de l'analyse principale sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 6. Résultats de l'analyse principale au prix revendiqué par l'industriel

Population		RDCR (€ / QALY)	Probabilité de 80% d'être inférieur à environ ... € /QALY	Probabilité de 50% d'être inférieur à environ... € /QALY
Génotype 1	Naïf	27 553 vs télaprévir 21 250 vs bocéprévir 15 705 vs PegINF+RBV	29 000 vs télaprévir ND vs bocéprévir ND vs PegINF+RBV	22 000 vs télaprévir ND vs bocéprévir ND vs PegINF+RBV
	Naïf Intolérant/inéligible à l'interféron	ND	ND	ND
	Naïf VIH/VHC	29 206	41 000	27 000
Génotype 2	Naïf éligible interféron	48 033	72 000	46 000
	Naïf inéligible à l'interféron	7 722	6 000	9 000
	Expérimenté éligible interféron	7 335	14 000	12 000
	Expérimenté inéligible interféron	5 866	12 000	11 000
	Naïf VIH/VHC	75 518	120 000	60 000
	Expérimenté VIH/VHC	22 276	30 000	28 000
Génotype 3	Naïf éligible interféron	27 027	37 000	28 000
	Naïf inéligible à l'interféron	21 360	28 000	25 000
	Expérimenté éligible interféron	27 970	36 000	32 000
	Expérimenté inéligible	28 151	36 000	33 000

	interféron			
	Naïf VIH/VHC	ND	ND	ND
	Expérimenté VIH/VHC	25 655	34 000	31 000
Génotype 4, 5 et 6	Naïf éligible interféron	21 309	29 000	23 000

ND : donnée non disponible.

Un ratio « moyen » pour l'ensemble des patients a été calculé.

► Prise en compte de l'incertitude et analyse de sensibilité

Analyse de sensibilité déterministe

Une analyse de sensibilité déterministe a été réalisée sur certains paramètres, variant généralement de +/-25%, dont les résultats sont présentés pour les paramètres les plus sensibles.

Analyse de sensibilité probabiliste

Une analyse de sensibilité probabiliste a été réalisée, portant sur les valeurs d'utilité, les coûts, l'évolution de la maladie et l'efficacité du traitement.

Analyse des limites et de la validité de l'étude

Les limites de l'étude ne sont pas présentées.

3.6.2 Analyse critique de la présentation des résultats et de l'analyse de sensibilité

► Résultats de l'étude économique

Le RDCR dans l'ensemble des populations atteintes d'hépatite C chronique ne peut pas être retenu compte tenu de la forte hétérogénéité des résultats entre les sous-populations et de l'existence de comparateurs multiples pour certaines sous-populations.

La présentation des résultats par sous-population est confuse dans la mesure où le comparateur n'est pas systématiquement rappelé. En particulier, les situations de dominance dans le cas où plusieurs comparateurs sont intégrés dans l'analyse ne semblent pas avoir été analysées.

Les résultats des analyses complémentaires n'ont pas été fournis.

► Prise en compte de l'incertitude et analyse de sensibilité

Analyse de sensibilité déterministe

Les paramètres testés ne sont pas tous présentés, et la variation de la valeur des paramètres (+/-25%) n'est pas argumentée.

Les graphiques de Tornado concernant les populations du génotype 1 transmis lors de l'échange technique semblent erronés (valeurs du RDCR différentes des valeurs transmises dans le tableau).

Analyse de sensibilité probabiliste

L'analyse de sensibilité probabiliste est correctement décrite. La variation des paramètres d'efficacité des traitements soulève néanmoins des questions dans la mesure où la source des variations n'est pas décrite, et conduit, dans certaines sous-populations à envisager des taux d'efficacité supérieurs à 100%, et atteignant 120%.

Analyse des limites et de la validité de l'étude

L'absence de discussion des limites de l'étude, en particulier sur la validité des données d'efficacité est une limite importante à l'étude réalisée. Concernant la validité des données cliniques, l'impact de la nature non comparative de certaines données n'est pas discuté. De plus, l'intégration de l'incertitude relative à ces données dans l'analyse de sensibilité probabiliste n'est pas correcte.

3.7 Remarques générales

Le dossier est d'une façon générale peu argumenté. De nombreux éléments manquants dans le dossier initial ont dû être demandés au cours de l'échange technique (cf. liste de questions). Les questions posées lors de l'échange technique n'ont porté que sur les éléments jugés les plus importants pour l'analyse critique de l'étude. Pour cette raison, certains éléments considérés comme moins essentiels restent non documentés.

Des réponses ont été apportées aux questions techniques. Néanmoins, ces réponses sont partielles, par la présentation d'un nombre limité de résultats (absence d'analyse sur les données en vie réelle, absence de détails sur la mise à jour des coûts, absence de résultats chiffrés de l'impact de la variation du prix du sofosbuvir sur le RDCR dans la nouvelle modélisation). Certaines données et certains résultats semblent erronés (graphiques de Tornado pour les sous-populations du génotype 1 dont la valeur de référence est différente du résultat présenté par ailleurs, taux d'efficacité atteignant 120% dans l'analyse de sensibilité probabiliste). La transmission sous format électronique du modèle mis à jour aurait été souhaitable. Enfin, des données complémentaires demandées n'ont pas été transmises (annexe sur l'étude de coût, données complémentaires sur les critères d'efficacité).

4. Annexe 4 – Synthèse de l'analyse critique

Les éléments 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 7. Synthèse de l'analyse critique de l'évaluation économique

Libellé de la réserve	-	+	++
Objectif de l'étude			
Absence d'évaluation du traitement en fonction des stades de fibrose		+	
Modélisation			
Agrégation des stades de fibrose en un seul stade F0-F3		+	
Hypothèses simplificatrices favorables au produit évalué (absence d'évolution de la cirrhose après réponse virale soutenue, absence de rechute)		+	
Robustesse des données d'efficacité (données non comparatives et effectifs faibles dans les essais cliniques)		+	
Mesure et valorisation des résultats de santé			
Incohérence des valeurs d'utilité (recours à trois classifications des états de santé différentes)	-		
Absence de précision sur l'intégration de la baisse d'utilité liée aux événements indésirables	-		
Mesure et valorisation des coûts			
Absence d'information sur les experts sélectionnés afin de renseigner les coûts de suivi	-		
Aucun détail des GHM utilisés pour estimer le coût des hospitalisations n'a été présenté (recours à un abstract)	-		
Les auteurs ne discutent pas de l'application en vie réelle du parcours de soins théorique dans la valorisation du suivi	-		
Absence de présentation de l'intégration de la fréquence des événements indésirables et de la justification des molécules retenues pour le traitement des événements indésirables	-		
Présentation des résultats et analyses de sensibilité			
RCDR pour toutes les populations			++
Absence d'analyse des situations de dominance		+	
Absence de présentation des résultats des analyses complémentaires	-		
Absence de mise à jour des résultats du scénario 2	-		
Absence de justification de la variation des paramètres dans l'analyse de sensibilité déterministe		+	
Absence de justification et erreurs dans la variation des paramètres d'efficacité dans l'analyse de sensibilité probabiliste		+	
Absence de discussion des limites de l'étude		+	

5. Annexe 5 – Echange avec l'industriel

La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel. Seules les questions portant sur des éléments jugés susceptibles de modifier de façon significative le résultat obtenu sont posées aux auteurs de l'étude.

L'industriel a adressé des réponses écrites à la HAS.

Les éléments en gras doivent être traités en priorité.

Concernant la modélisation réalisée

Le modèle ne distingue pas les stades de fibrose. Vous citez comme référence le modèle de Bennett *et al.* (1997) à l'appui de ce choix méthodologique, tout en mentionnant l'existence de modèles plus récents distinguant les stades de fibrose (Deuffic-Durban *et al.*, 2008 par exemple).

- 1. Les recommandations actuelles de traitement dépendant notamment du stade de fibrose, il est attendu un modèle distinguant les différents stades de fibrose ou à tout le moins, précisant à quel stade de fibrose les patients sont traités, pour le produit évalué et ses comparateurs. Le cas échéant, une comparaison des stratégies en fonction du stade de fibrose auquel les patients sont traités peut être envisagée.**

Concernant la population simulée dans le modèle

2. La population des patients éligibles à la greffe ou en post-greffe (population pour laquelle le produit a une ATU de cohorte) n'est pas simulée dans le modèle. Quels sont les résultats de l'évaluation économique pour cette population ?

Les sous-groupes suivants ne sont pas considérés :

- GT 1 expérimenté
 - GT 3 naïf co-infecté VIH
 - GT 4/5/6 expérimentés
 - GT 4/5/6 inéligibles à l'IFN
3. Quelle est l'importance de ces 4 sous-populations dans la population française des patients avec une hépatite C chronique ?

Concernant les stratégies comparées

Dans l'analyse principale, pour le génotype 1 co-infecté VHC/VIH, le comparateur est l'association PEG + RBV. Or, les recommandations françaises et européennes (cf. page 14 du rapport technique) préconisent une trithérapie avec inhibiteur de protéase.

4. Quelle est la justification de ce choix méthodologique ?

Concernant les hypothèses simplificatrices

Des hypothèses simplificatrices ont été retenues dans le modèle. Une validation argumentée de ces hypothèses est attendue lorsque ces choix sont susceptibles d'être favorables au sofosbuvir dans l'évaluation.

5. Concernant le choix de ne pas faire évoluer dans le modèle les patients cirrhotiques avec RVS (hors décès autres causes), quel est l'impact de ce choix sur les résultats de l'évaluation ? Cet impact peut être estimé par une documentation plus précise de l'évolution de la maladie (risque d'évolution de la cirrhose, risque de mortalité spécifique, risque de ré-infection, délai de retour à un niveau de risque similaire à la population non-infectée).

Concernant les valeurs d'utilité retenues

Chez les mono-infectés, le score est plus élevé pour la cirrhose décompensée (0,56) que pour la cirrhose compensée (0,51) (page 37 du rapport technique).

6. Comment expliquez-vous ces résultats contre-intuitifs ?

Concernant les coûts de suivi

Une validation argumentée des choix méthodologiques est attendue lorsque ces choix sont susceptibles d'être favorables au sofosbuvir dans l'évaluation. En l'absence de justification, une analyse moins favorable au traitement évalué doit être réalisée.

7. Concernant les coûts de suivi, comment justifiez-vous :

- a. L'application de coûts de suivi (« monitoring ») lorsque le comparateur est l'absence de traitement ?
- b. L'écart du nombre de visites entre le sofosbuvir et le comparateur (par exemple pour 24 semaines de traitement chez un patient non cirrhotique : 10 visites pour le comparateur (S0, S1, S2, S4, S6, S8, S12, S16, S20 et S24) *versus* 7 visites pour sofosbuvir (S0, S1, S4, S8, S12, S16 et S24) ?
- c. L'absence de visites de suivi supplémentaires chez un patient cirrhotique traité par sofosbuvir alors que ces visites sont prévues pour les comparateurs (tableau 35 page 86 du rapport technique : suivi à S10, S14, S18 et S22) ?
- d. L'absence d'examen radiologique à S24 et la fibroscopie à S48 chez les patients cirrhotiques traités par sofosbuvir alors que ces coûts sont intégrés pour les traitements comparateurs ?

Des données n'ont pas été fournies dans le rapport d'évaluation et sont attendues :

- **Les résultats moyens par patient pour chacun des sous-groupes considérés (correspondant aux résultats présentés dans les tableaux 20, 21 et 22 du rapport technique)**
- **Les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes pour chacun des sous-groupes considérés** (en argumentant le choix des paramètres testés et leur variation)
- Les résultats des analyses complémentaires
- Les annexes mentionnées pages 33 (revue systématique de la littérature sur les études) et 66 (revue de la littérature sur la distribution des paramètres)
- Les « données de la littérature » permettant d'estimer les taux d'événements indésirables des comparateurs (page 43 du rapport technique)
- Une copie des références PC Hsu, 2012 et Mcgreal-Bellone *et al.* 2012
- Les rapports des études de micro-costing réalisées
- Le tableau sur la variation du paramètre « taux de réponse prolongée » dans l'analyse de sensibilité probabiliste

Points divers

- A quoi correspondent les flèches grises en pointillés dans la description de la structure du modèle (figure 5 page 22 du rapport technique) ?

Références

- Association Française pour l'Etude du Foie (AFEF). Prise de position de l'Association Française pour l'Etude du Foie (AFEF) sur les trithérapies (Peg-IFN + ribavirine + inhibiteur de protéase) dans la prise en charge des malades atteints d'hépatite chronique C [Internet]. 2011. Available from: http://www.afef.asso.fr/rc/org/afef/htm/Article/2011/htm-20110414-094626-465/src/htm_fullText/fr/reco%20afef%20V2%2030%2011%2011.pdf
- Conférence de consensus « traitement de l'hépatite C. Février 2002. Disponible sur : http://www.infectiologie.com/site/medias/_documents/consensus/Vhc-2002.pdf
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. J Hepatol. 2011 Aug;55(2):245–64.
- Gao X, Stephens JM, Carter JA, Haider S, Rustgi VK. Impact of adverse events on costs and quality of life in protease inhibitor-based combination therapy for hepatitis C. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2012 Jun;12(3):335–43.
- HAS. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. Saint-Denis la Plaine 2011: HAS. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf
- Hsu PC, Federico CA, Krajden M, Yoshida EM, Bremner KE, Anderson FH, et al. Health utilities and psychometric quality of life in patients with early-and late-stage hepatitis C virus infection. J Gastroenterol Hepatol. 2012;27(1):149–57.
- Henri Leleu, Homie Razavi, Chris Estes, Christophe Hezode, Martin Blachier, Francoise Roudot-Thoraval. Modeling the epidemiological impact of upcoming direct antiviral agents in hepatitis C treatment. Washington, DC; 2013.
- McGreal-bellone, Cleary, Farrell, Bergin, Barry, Kieran, HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE IN HIV/HCV CO-INFECTED PATIENTS IN IRELAND. Value in Health, 2012 : 15 (A 277 – A575)
- Nevens F, Colle I, Michielsen P, Robaeys G, Moreno C, Caekelbergh K, et al. Resource use and cost of hepatitis C-related care. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2012 Oct;24(10):1191–8.
- Schwarzinger M, Deuffic-Burban S, Mallet V, Pol S, Pageaux G-P, Canva-Delcambre V, et al. 49 LIFETIME COSTS ATTRIBUTABLE TO CHRONIC HEPATITIS C FROM THE FRENCH HEALTHCARE PERSPECTIVE (ANRS N°12188). J Hepatol. 2013 avril;58, Supplement 1:S21–S22.



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