



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS D'EFFICIENCE

Exviera[®] (dasabuvir)

Date de validation par la CEESP : 9 juin 2015

Sommaire

Abréviations	4
1. Avis de la Commission Evaluation Economique et de Santé Publique	5
1.1 Objectif et contexte de l'étude	5
1.2 Conformité de l'étude médico-économique aux recommandations méthodologiques de la HAS.....	5
1.2.1 Analyse coût-efficacité.....	5
1.2.2 Analyse d'impact budgétaire	6
1.3 Conclusion de la CEESP sur l'efficience.....	6
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	9
3. Annexe 2 - Analyse critique détaillée de l'étude médico-économique	10
3.1 Objectif de l'étude médico-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'étude médico-économique	10
3.2.1 Les choix structurants tels que présentées par les auteurs	10
3.2.2 Analyse critique concernant les choix structurants.....	11
3.3 La modélisation	12
3.3.1 La modélisation telle que présentée par les auteurs	12
3.3.2 Analyse critique concernant la modélisation	19
3.4 Mesure et valorisation des états de santé.....	20
3.4.1 Evaluation des résultats de santé telle que présentée par les auteurs	20
3.4.2 Analyse critique de l'estimation des résultats de santé	22
3.5 Mesure et valorisation des coûts.....	22
3.5.1 Evaluation des coûts telle que présentée par les auteurs	22
3.5.2 Analyse critique de l'évaluation des coûts	29
3.6 Présentation des résultats et analyses de sensibilité	30
3.6.1 Présentation par les auteurs.....	30
3.6.2 Analyse critique de la présentation des résultats et de l'analyse de sensibilité	37
3.7 Commentaires généraux	38
4. Annexe 3 – Synthèse de l'analyse critique	39
5. Annexe 5 – Echange avec l'industriel	40
Bibliographie	45

Abréviations

AMM.....	autorisation de mise sur le marché
ASMR....	amélioration du service médical rendu
BOC	bocéprévir
CEESP..	Commission évaluation économique et de santé publique
CEPS	Comité économique des produits de santé
DCV	daclatasvir
DSV.....	dasabuvir
ENCC....	échelle nationale des coûts complets
GT.....	génotype
HAS.....	Haute Autorité de santé
LDV	ledipasvir
OBV	ombitasvir
PMSI	programme médicalisé des systèmes d'information
PPTTC ..	prix public toutes taxes comprises
PR	interféron pégylé + ribavirine
PTV	paritaprévir
QALY	quality adjusted life year
R	ribavirine
RCP	résumé des caractéristiques du produit
RDCR....	ratio différentiel coût-résultat
RTV.....	ritonavir
RVS.....	réponse virologique soutenue
SMV	siméprévir
SOF.....	sofosbuvir
TVR.....	télaprévir

1. Avis de la Commission Evaluation Economique et de Santé Publique

1.1 Objectif et contexte de l'étude

L'étude analysée évalue l'efficacité du dasabuvir (Exviera®) avec l'association fixe ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir (Viekirax®) dans le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1, chez les adultes, en comparaison aux autres stratégies envisageables.

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

La demande d'inscription répond aux critères énoncés par le décret n° 2012-1116 du 02 octobre 2012.

Ce produit entre dans le champ de l'article 3 de la Loi de financement de la sécurité sociale pour 2015 prévoyant la possibilité pour le CEPS de conclure avec l'industriel un accord de type clause de sauvegarde plafonnant les dépenses annuelles des traitements médicamenteux de l'hépatite C.

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

1.2.1 Analyse coût-efficacité

Dans le génotype 1 chez les patients cirrhotiques, la méthode sur laquelle repose l'étude médico-économique relative au dasabuvir avec l'association fixe ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir dans le traitement de l'hépatite C chronique réalisée par les auteurs **n'est pas conforme aux recommandations méthodologiques de la HAS**, en raison d'une réserve majeure qui invalide l'étude et l'ensemble des résultats et conclusions soumis à la CEESP.

Cette réserve majeure porte sur l'absence d'analyse de sensibilité dans les analyses par stade de fibrose, considérées comme les analyses de référence par la CEESP.

Dans le génotype 1 chez les patients non cirrhotiques, la méthode sur laquelle repose l'étude médico-économique relative au dasabuvir avec l'association fixe ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir avec ou sans dasabuvir dans le traitement de l'hépatite C chronique **est considérée comme acceptable bien qu'elle soulève des réserves importantes** par rapport aux recommandations méthodologiques de la HAS.

En outre, dans le génotype 1, l'évaluation économique soulève également des réserves importantes par rapport aux recommandations méthodologiques de la HAS.

Ces réserves portent sur :

- le choix des comparateurs ;
- les analyses de sensibilité.

La CEESP rappelle que pour les traitements de l'hépatite C chronique, l'analyse de référence doit être effectuée par stade de fibrose, compte tenu d'une part des recommandations de traitement différenciées selon le stade de fibrose, et de l'hétérogénéité des stratégies thérapeutiques envisageables selon les stades de fibrose. Par conséquent, elle ne considère pas comme méthodologiquement recevable le calcul d'un ratio coût-efficacité moyen du dasabuvir avec l'association fixe ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir dans l'ensemble de la population atteinte d'hépatite C chronique (F0-F4) de génotype 1.

L'ensemble des réserves est détaillé dans l'annexe de l'avis.

1.2.2 Analyse d'impact budgétaire

Une évaluation économique doit impérativement être déposée par l'industriel pour que le dossier soit recevable et qu'une conclusion de la CEESP en termes d'efficacité puisse être formulée. En revanche, le choix d'intégrer dans le dossier une analyse d'impact budgétaire est laissé à l'appréciation de l'industriel. Dans le cadre de ce dossier, aucune analyse d'impact budgétaire n'a été fournie par l'industriel.

1.3 Conclusion de la CEESP sur l'efficacité

La CEESP considère que la réserve méthodologique dans le génotype 1 chez les patients cirrhotiques invalide les résultats tels que présentés par les auteurs dans l'analyse de référence.

Considérant la réserve méthodologique majeure énoncée, la CEESP conclut que l'efficacité du dasabuvir avec l'association fixe ombitasvir/paritaprévir/ritonavir n'est pas démontrée.

Ainsi, les seuls résultats présentés concernent les patients de génotype 1 non cirrhotiques.

Dans l'analyse de référence, chez les patients de génotype 1 non cirrhotiques, au prix revendiqué par l'industriel de ████████ € TTC par jour, soit environ ████████ € TTC pour un traitement de 12 semaines :

- aux stades F0-F1, chez les patients naïfs de traitement, le RDCR de la stratégie évaluée est de 91 954€ par QALY *versus* la combinaison ledipasvir/sofosbuvir ;
- aux stades F2-F3, chez les patients naïfs, la stratégie évaluée est dominée ;
- aux stades F0-F1, chez les patients pré-traités, le RDCR de la stratégie évaluée est de 23 881€ par QALY *versus* l'absence de traitement ;
- aux stades F2-F3, chez les patients pré-traités, le RDCR de la stratégie évaluée est de 10 975€ par QALY *versus* la stratégie TVR + PR.

Les analyses de sensibilité déterministes dans le génotype 1 chez les patients non cirrhotiques montrent une grande sensibilité du résultat aux taux de RVS pour le produit évalué et les comparateurs quels que soient les sous-groupes.

Les résultats des analyses de sensibilité probabilistes sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1 : Résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste dans le génotype 1

Sous-population	La stratégie évaluée ne maximise le BN dans aucune simulation pour une DAP/QALY inférieure à (€/QALY)	La stratégie évaluée maximise le BN à partir d'une DAP/QALY d'environ (€)	La stratégie évaluée maximise le BN dans 50% des simulations à partir de (€/QALY)	La stratégie évaluée maximise le BN dans 80% des simulations à partir de (€/QALY)
naïfs, F0-F1	20 000	50 000 et plus	70 000	NA
pré-traités, F0-F1	10 000	44 000 et plus	44 000	NA
pré-traités, F2-F3	0	12 000 et plus	18 000	20 000

BN : bénéfice net ; DAP : disposition à payer ; RDCR : ratio différentiel coût-résultat, QALY : quality adjusted life year ; NA : Non applicable(la courbe n'atteint pas la probabilité mentionnée)

Des analyses en scénario sur le prix, chez les patients de génotype 1 naïfs montrent que :

- aux stades F0-F1, le RDCR de la stratégie évaluée varie de 33 921€ par QALY (-13% du prix revendiqué, soit ████████ € HT pour 12 semaines de traitement) à 46 996€ par QALY (-4% du

prix revendiqué, soit [REDACTED] € HT pour 12 semaines de traitement) *versus* 91 954€ par QALY au prix revendiqué initialement, soit [REDACTED] € HT;

- aux stades F2-F3, la stratégie est dominée à un prix de -4% par rapport au prix revendiqué (soit [REDACTED] € HT pour 12 semaines de traitement). Le RDCR varie de 11 431€ par QALY (-13% du prix revendiqué soit [REDACTED] € HT pour 12 semaines de traitement) à 14 643€ par QALY (-9% du prix revendiqué soit [REDACTED] € HT pour 12 semaines de traitement).

Aucune analyse de variation de prix n'a été réalisée chez les patients pré-traités.

La CEESP attire l'attention du CEPS sur :

- le RDCR élevé **chez les patients naïfs** aux stades F0-F1 avec un RDCR de 91 954€ par QALY ;
- la stratégie dominée **chez les patients naïfs** aux stades F2-F3 ;
- l'efficacité non démontrée **chez les patients naïfs** au stade F4 ;
- les **résultats hétérogènes du produit en termes d'efficacité chez les patients pré-traités** selon le stade de fibrose : incertitude forte autour du RDCR aux stades F0-F1, RDCR de 10 975€ par QALY aux stades F2-F3 et efficacité non démontrée au stade F4.

La CEESP souligne que l'absence d'analyses de sensibilité au stade cirrhotique dans le génotype 1 est d'autant plus rédhibitoire que les analyses de référence indiquent une très grande hétérogénéité des RDCR selon le stade de fibrose et que les stratégies industrielles visent à traiter les patients à un stade de plus en plus précoce par rapport aux recommandations en vigueur

La CEESP souligne que les analyses ont été réalisées sur les prix en ATU du daclatasvir et du siméprévir, susceptibles d'être plus élevés que les prix déterminés en vue du remboursement, ce qui défavorise ces produits dans l'analyse ; les analyses de sensibilité n'ont pas intégré une variation suffisante de ces prix.

Enfin, la CEESP souhaite préciser que les RDCR obtenus pour le produit évalué sont fortement dépendants des prix simulés pour les nouveaux antiviraux d'action directe, et en particulier du prix du sofosbuvir, qui rend fréquemment les stratégies à base de sofosbuvir non efficaces à l'inverse des stratégies plus anciennes. Un prix inférieur du sofosbuvir modifierait la liste des stratégies sur la frontière d'efficacité et leurs niveaux de RDCR.

De façon plus générale, compte tenu des nombreuses évolutions récentes dans la prise en charge de l'hépatite C, la CEESP recommande une réévaluation de l'efficacité de l'ensemble des traitements de l'hépatite C.

1.4 Données complémentaires

Il est attendu, à terme, une réévaluation économique du dasabuvir avec l'association fixe ombitasvir/paritaprévir/ritonavir dans la stratégie thérapeutique, corrigeant l'ensemble des limites détaillées dans l'annexe technique ci-après et intégrant les données disponibles sur l'usage des traitements en pratique courante.

Par ailleurs, compte tenu des enjeux financiers des traitements de l'hépatite C, une analyse d'impact budgétaire des traitements est attendue.

2. Annexe 1 – Contexte de la demande

2.1 Objet de la demande

L'évaluation économique du dasabuvir (Exviera®) avec l'association fixe ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir (Viekirax®) est déposée auprès de la CEESP par le laboratoire AbbVie dans le cadre d'une première inscription sur la liste des médicaments agréés aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

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

- l'industriel revendique une ASMR II pour son indication ;
- le chiffre d'affaires annuel attendu a été estimé à [REDACTED] TTC après 2 années de commercialisation ;
- l'industriel revendique un impact significatif sur les dépenses de l'Assurance Maladie, à travers une incidence sur l'organisation des soins et sur les conditions de prise en charge des malades.

2.2 Produit et indication concernés par la demande

Le dasabuvir est un inhibiteur non nucléosidique de la protéine NS5B. Il est actif seulement sur la réplication du virus de génotype 1.

Le traitement est administré en une dose orale journalière d'un comprimé de 250mg deux fois par jour (matin et soir) sur une durée de traitement de 12 ou 24 semaines.

Le produit est indiqué dans le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1 avec l'association fixe ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir.

Le laboratoire revendique un prix de [REDACTED] € HT, soit [REDACTED] € TTC, pour une boîte de 56 comprimés, qui correspond pour 12 semaines de traitement, à un coût de [REDACTED] € HT, soit [REDACTED] € TTC et pour 24 semaines de traitement, à un coût de [REDACTED] € HT, soit [REDACTED] € TTC.

2.3 Historique d'autorisation de mise sur le marché

Le dasabuvir en association avec ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir a fait l'objet d'une ATU de cohorte le 16 décembre 2014 dans l'indication :

- traitement de l'hépatite C chronique due au VHC de génotype 1 chez des patients adultes présentant une maladie à un stade avancé (avec fibrose hépatique F3 ou cirrhose compensée ou présentant des manifestations extra-hépatiques du VHC) ;

Le produit a été proposé à titre gracieux jusqu'au 15 mars 2015 dans le cadre de l'ATU.

Le dasabuvir a reçu un avis positif du CHMP le 21 novembre 2014 à l'issue d'une procédure d'évaluation accélérée.

L'autorisation européenne de mise sur le marché du dasabuvir dans l'indication concernée par la demande a été accordée le 15 janvier 2015.

2.4 Historique du remboursement

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

2.5 Documents support de l'analyse critique

L'analyse critique est fondée sur trois documents, communs aux produits Viekirax® et Exviera®, transmis par l'industriel à la HAS :

- Un rapport de présentation ;
- Un rapport technique et ses annexes ;
- Une version électronique du modèle médico-économique ;

Une liste de questions techniques a été adressée à l'industriel. Une réponse écrite a été fournie, et un échange technique entre la HAS et l'industriel a eu lieu. L'analyse critique tient compte de ces réponses.

L'analyse critique détaillée est jointe en annexe (annexe 2 : analyse critique de l'étude médico-économique, annexe 3 : synthèse de l'analyse critique, annexe 4 : liste des questions techniques).

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Le dossier du CEPS,
- Le dossier de la Commission de la transparence.

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

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

3.1 Objectif de l'étude médico-économique proposée

3.1.1 Objectif tel que proposé par les auteurs

L'étude a pour objectif d'évaluer l'efficacité du dasabuvir avec l'association fixe ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec ou sans ribavirine chez les patients de génotype 1 par rapport aux autres stratégies thérapeutiques envisageables.

3.1.2 Analyse critique de l'objectif

L'objectif d'une évaluation de l'efficacité dans l'indication demandée est cohérent avec les recommandations de la HAS.

3.2 Choix structurants concernant l'étude médico-économique

3.2.1 Les choix structurants tels que présentés par les auteurs

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

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

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

► La perspective

L'analyse adopte une perspective collective (Assurance maladie et patients).

► L'horizon temporel et l'actualisation

L'horizon temporel retenu dans l'ensemble des analyses est la vie entière.

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

► La population d'analyse

La population d'analyse correspond aux patients infectés par le VHC de génotype 1. Ces patients correspondent à la population des essais cliniques de phase III.

Afin de tenir compte des différentes situations cliniques, les auteurs ont réalisé des analyses dans différentes sous-populations, différenciées selon :

- le sous génotype du génotype 1, G1a ou G1b ;
- le stade de la maladie : patients cirrhotiques (F4) et non cirrhotiques (F0, F1, F2 ou F3) ;
- le statut du patient : naïf et en échec de traitement.

Compte tenu des données cliniques disponibles (études de phase II) chez les patients co-infectés VIH-VHC et chez les patients transplantés hépatiques, ces patients n'ont pas été intégrés dans la modélisation.

► Les stratégies comparées

Les stratégies thérapeutiques retenues par les auteurs dans l'analyse de référence sont celles pour lesquelles des données cliniques de phase II et III, pour la population d'analyse, sont disponibles.

Les stratégies évaluées sont regroupées dans le tableau ci-dessous :

Tableau 2. Génotype 1

Génotype 1 mono-infecté		
Population considérée (F0-F4)	Stratégie analysée	Stratégies comparatives
Naïf de traitement	OBV/PTV/RTV + DSV 12S (GT1b) (F0-F3) OBV/PTV/RTV + DSV + R 12S (GT1a) (F0-F3) OBV/PTV/RTV + DSV + R 12S (GT1b) (F4) OBV/PTV/RTV + DSV + R 24S (GT1a) (F4)	Pas de traitement SOF + LDV 8S (F0-F3) SOF + LDV 12S (F0-F4) SOF + LDV 24S (F4) SMV 12S + PR 24S SOF + PR 12S PR 48S BOC 24S + PR 28 à 48S TVR 12S + PR 48S SOF + R 24S SOF + DCV 12S (F0-F3) SOF + DCV 24S (F4) SOF + SMV 12S
En échec de traitement	OBV/PTV/RTV + DSV 12S (GT1b) (F0-F3) OBV/PTV/RTV + DSV + R 12S (GT1a) (F0-F3) OBV/PTV/RTV + DSV + R 12S (GT1b) (F4) OBV/PTV/RTV + DSV + R 24S (GT1a) (F4)	Pas de traitement SOF + LDV 12S (F0-F4) SOF + LDV 24S (F0-F4) SMV 12S + PR 24S SMV 12S + PR 48S PR 48S BOC 32S + PR 36 à 48S TVR 12S + PR 48S SOF + DCV 12S (F0-F3) SOF + DCV 24S (F4) SOF + SMV 12S

BOC : bocéprévir, DCV : daclatasvir, DSV : dasabuvir, LDV : ledipasvir, PR : interféron pégylé + ribavirine, OBV : ombitasvir, PTV : paritaprévir, R : ribavirine, RTV : ritonavir, SMV : siméprévir, SOF : sofosbuvir, TVR : télaprévir.

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 est conforme aux recommandations méthodologiques de la HAS.

► La perspective

La perspective collective est conforme aux recommandations de la HAS.

► L'horizon temporel et l'actualisation

L'horizon temporel vie entière est adapté au caractère chronique de la maladie et conforme aux recommandations de la HAS.

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

► La population d'analyse

Les populations d'analyse retenues par les auteurs sont conformes au périmètre de l'évaluation (génotype 1) et aux recommandations de la HAS, dès lors que des résultats différents sont attendus selon les sous-groupes (distinction par stade de fibrose et par statut du patient [naïf ou en échec de traitement]).

Le choix des auteurs de ne pas évaluer l'efficacité du traitement chez les patients co-infectés VIH-VHC, du fait de l'absence d'essais de phase III, est recevable mais limite la portée des résultats.

► Les stratégies comparées

De nombreuses stratégies envisageables ont été intégrées dans la modélisation.

Cependant, certaines stratégies n'ont pas été retenues du fait de l'absence de données de RVS publiées. Elles sont décrites ci-dessous.

- Patient naïf F4 :
 - stratégie DCV + SOF 12S
 - stratégie DCV + SOF + R 12S
 - stratégie DCV + SOF + R 24S
 - stratégie SOF + PR 24S
 - stratégie SMV + SOF +/- R 24S
 - stratégie SMV + SOF + R 12S
- Patient en échec de traitement F0-F3:
 - stratégie SOF + R 24S
 - stratégie SOF + PR 12S
 - stratégie SOF + PR 24S
 - stratégie SOF + DCV 24S
- Patient en échec de traitement F4 :
 - stratégie SOF + R 24S
 - stratégie SOF + PR 12S
 - stratégie SOF + PR 24S
 - stratégie SMV + SOF +/- R 24s
 - stratégie DCV + SOF + R 24S
 - stratégie SMV + SOF + R 12S

L'analyse des RCP des nouveaux antiviraux d'action directe rend compte du fait que certaines recommandations de traitement reposent parfois sur des données d'efficacité d'essais de phase II ou sur l'extrapolation de données de phase III d'un génotype à l'autre.

Des hypothèses d'efficacité de traitement auraient pu être formulées afin de réduire l'incertitude en simulant l'ensemble des stratégies envisageables.

Ainsi, l'évaluation faite ici par les auteurs est entourée d'une grande incertitude au vu de l'absence de nombreux comparateurs.

3.3 La modélisation

3.3.1 La modélisation telle que présentée par les auteurs

► La structure du modèle

Type de modèle

Le modèle utilisé est un modèle de type Markov couplé à un arbre de décision qui simule le devenir d'une cohorte de patients sur un horizon temporel vie entière.

Le premier cycle simule la phase de traitement et les cycles suivants l'évolution naturelle de la maladie hépatique ou l'absence d'évolution de la maladie.

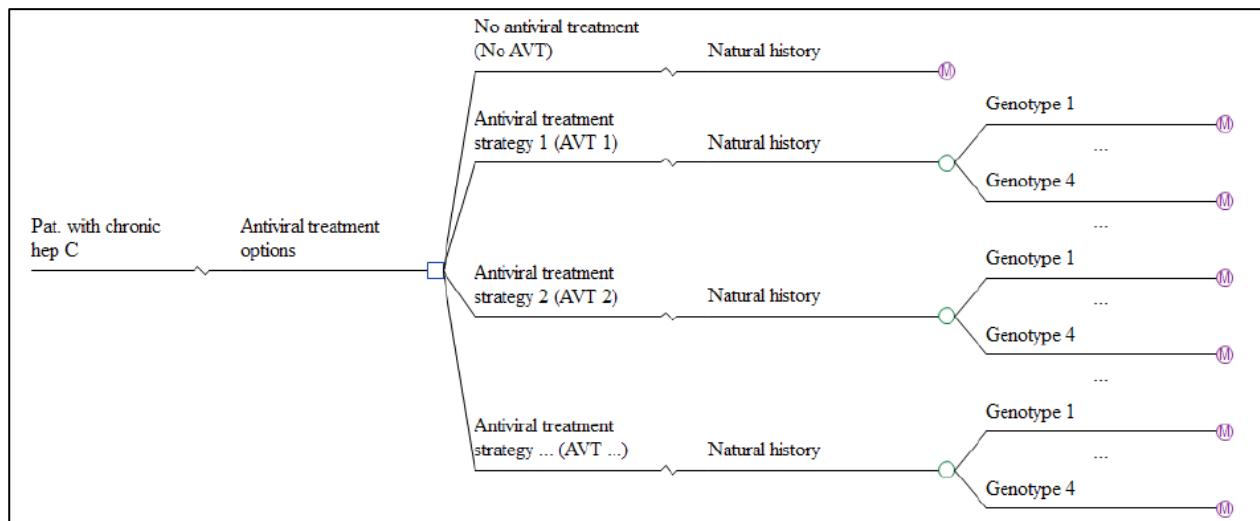
Le modèle peut être paramétré pour simuler le devenir de la cohorte en fonction :

- du sous-génotype (1a ou 1b) ;
- du statut naïf ou en échec de traitement du patient ;
- du statut cirrhotique (F4) ou non cirrhotique (F0-F1, F2 ou F3) du patient.

Description des états de santé

Le modèle débute tout d'abord par un arbre de décision, représenté dans la figure ci-dessous (la figure est commune aux deux dossiers évalués simultanément).

Figure 1 : Arbre de décision selon la stratégie de traitement choisie (source : industriel)



Deux décisions sont prises : soit l'absence de traitement soit l'initiation d'un traitement antiviral. Ces deux choix conduisent à un nœud de Markov avec 27 états de santé (décrits ci-dessous).

Quatre états de santé sont accessibles lors du premier cycle, qui concerne la phase de traitement, en fonction du score Métavir du patient :

- Hépatite légère ARN+ Traitement (F0-F1),
- Hépatite modérée ARN+ Traitement (F2),
- Hépatite modérée ARN+ Traitement (F3),
- Cirrhose compensée ARN+ Traitement (F4).

Les états de santé « Traitement » se décomposent pour tenir compte des résultats en termes de RVS (orientation vers les états ARN+ ou ARN-) en fin de traitement et en fin de suivi.

Pour la stratégie « pas de traitement », les patients sont directement affectés aux états de santé liés à l'évolution de la maladie.

Cinq états de santé sont accessibles aux patients ayant atteint une RVS en fin de traitement, en fonction de leur score Métavir :

- Hépatite légère rémission spontanée ARN- (F0-F1)¹,
- Hépatite légère ARN- (F0-F1)
- Hépatite modérée ARN- (F2),
- Hépatite modérée ARN- (F3),
- Cirrhose compensée ARN- (F4).

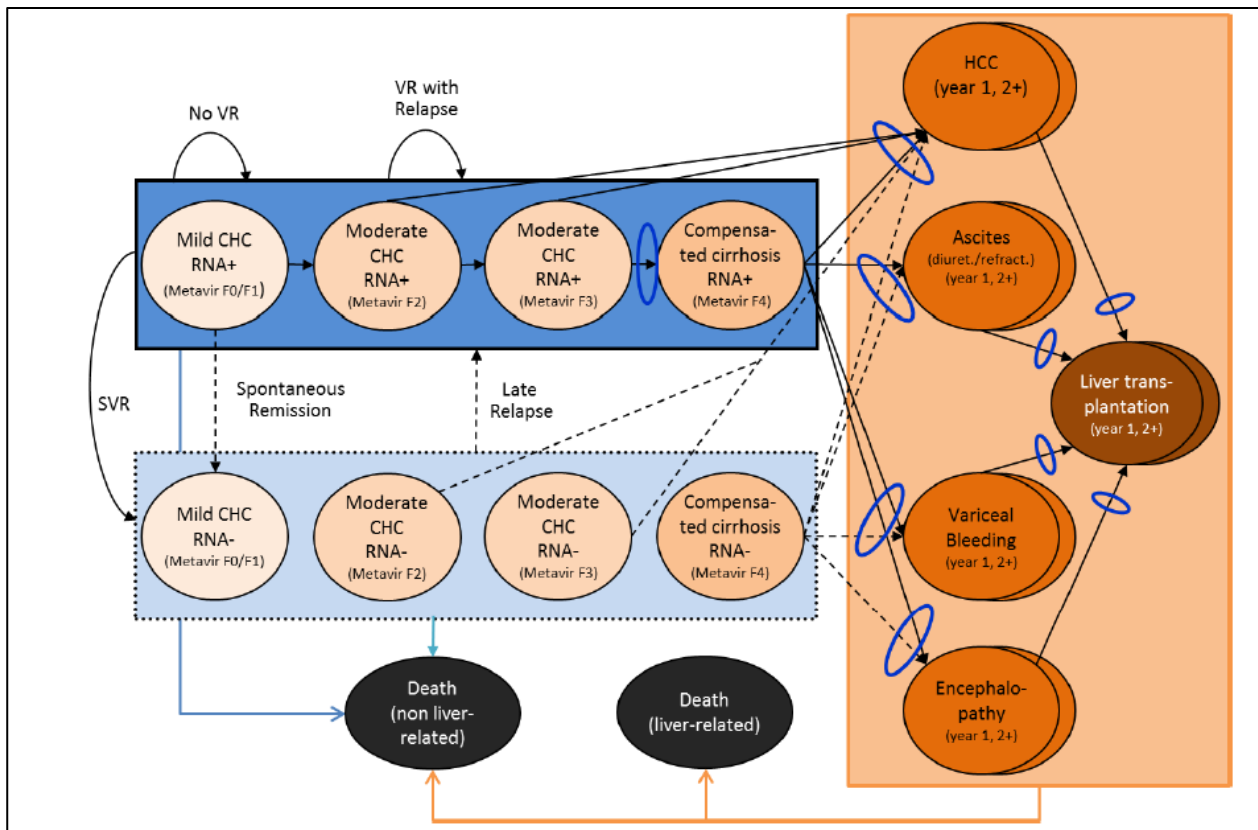
Seize états de santé concernent l'évolution de la maladie hépatique après échec du traitement (ou en l'absence de traitement) :

¹ Cet état correspond aux rémissions spontanées en l'absence de traitement ou après un échec de traitement, y compris à distance du traitement et uniquement dans les stades F0-F1.

- Hépatite légère ARN+ (F0-F1)
- Hépatite modérée ARN+ (F2),
- Hépatite modérée ARN+ (F3),
- Cirrhose compensée ARN+ (F4)
- Ascites sensibles aux diurétiques, première année,
- Ascites sensibles aux diurétiques, années suivantes,
- Ascites réfractaires aux diurétiques, première année,
- Ascites réfractaires aux diurétiques, années suivantes,
- Encéphalopathie hépatique, première année,
- Encéphalopathie hépatique, années suivantes,
- Hémorragie de varices œsophagiennes, première année,
- Hémorragie de varices œsophagiennes, années suivantes,
- Carcinome hépatocellulaire, première année,
- Carcinome hépatocellulaire, années suivantes,
- Transplantation hépatique, première année,
- Transplantation hépatique, années suivantes,

Deux états décès absorbant correspondent aux décès liés à la pathologie ou non.

Figure 2 : Structure du modèle de Markov (source : industriel)



Les ovals bleus correspondent à des calculs d'incidences spécifiques liés à l'état de la simulation.

Les flèches en pointillés représentent des probabilités de transition particulières. Elles concernent :

- les progressions plus lentes pour les patients ayant atteint l'état RVS ;
- les rémissions spontanées des patients aux stades F0/F1 ;
- les rechutes tardives des patients ayant atteint l'état RVS (pour les états F0 à F3).

Les patients présentant une RVS aux stades F2 et F3 continuent d'évoluer vers l'état carcinome hépatocellulaire avec une cinétique inférieure à celle des patients non-RVS.

Les patients présentant une RVS au stade F4 continuent d'évoluer vers l'état carcinome hépatocellulaire et les états de cirrhose décompensée (ascite, hémorragie des varices œsophagiennes et encéphalopathie hépatique) avec une cinétique inférieure à celle des patients non-RVS.

Concernant les complications de la cirrhose, l'entrée dans la complication « ascite » se fait toujours par une ascite sensible aux diurétiques. Celle-ci peut évoluer en ascite réfractaire aux diurétiques à partir de la deuxième année.

Principales hypothèses simplificatrices sur les états de santé

Le modèle décompose les stades F0-F1, F2 et F3. Les auteurs ont fait le choix de regrouper dans l'analyse de référence les stades F2 et F3 dans la présentation des résultats.

Les patients avec une charge virale négative (ARN-) aux stades F0-F1 (patients avec RVS ou patients ayant eu une rémission spontanée), F2 et F3 (patients avec RVS) ne progressent pas vers les stades F3 et F4 respectivement mais peuvent faire une rechute tardive et passer dans des états de santé avec une charge virale positive (ARN+) à partir desquels ils pourront progresser dans la maladie.

Le modèle ne tient pas compte de la probabilité de régression de la fibrose chez les patients après RVS.

La possibilité de progression et de décès est exclue pendant la phase de traitement (cycle 1).

Lors de la cirrhose, le patient ne peut évoluer dans le modèle que vers une seule complication : le carcinome hépatocellulaire, l'ascite, l'hémorragie des varices œsophagiennes ou l'encéphalopathie ; chacune d'entre elles peut conduire à la transplantation hépatique ou au décès. Les auteurs précisent néanmoins que les paramètres documentant chacune des complications (probabilité de décès et utilités) ont été recueillis sans contrôler les éventuelles « co-complications » et tiennent donc implicitement compte de la présence simultanée de plusieurs complications.

Le modèle ne prend pas en compte le risque de réinfection considérant qu'il est identique d'un traitement à l'autre.

La durée des cycles

Les cycles du modèle durent 1 an afin de prendre en compte les durées de traitement envisagées jusqu'à 48 semaines.

► La population simulée

Les patients simulés dans le modèle sont définis selon l'âge moyen à l'inclusion, le génotype, le sexe, le poids moyen, le stade de fibrose (F0, F1, F2, F3 et F4) et l'antériorité de traitement (patient naïf de traitement ou pré-traité).

Les données détaillées sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 3. Caractéristiques des patients simulés dans le modèle (source : industriel)

Caractéristiques de la population		Moyenne	Source
GT1 et GT4 naïfs de traitement			
Age (années)	moyen	51	HEPATHER, 2014
	F0-F1	49	Deuffic-Burban, 2014
	F2-F3	55	
	F4	59	
Classification	F0	33	Sthetos, 2014

histologique (%)	F1	38	
	F2	17	
	F3	6	
	F4	6	
Sexe masculin (%)		62	INVS, 2007
Génotype (%)	1	61,1	INVS, 2007
	1a	35,6	
	1b	64,4	
	4	9,1	
Poids corporel (kg)	Hommes	78,4	INED, 2002-2003
	Femmes	61,4	
GT1 et GT4 en échec de traitement			
Age (années)	moyen	58	HEPATHER, 2014
	F0-F1	49	Deuffic-Burban, 2014
	F2-F3	55	
	F4	59	
Classification histologique (%)	F0	0	Sthetos, 2014
	F1	15	
	F2	29	
	F3	24	
	F4	32	
Sexe masculin (%)		62	INVS, 2007
Génotype (%)	1	61,1	INVS, 2007
	1a	35,6	
	1b	64,4	
	4	9,1	
Poids corporel (kg)	Hommes	78,4	INED, 2002-2003
	Femmes	61,4	
Historique de traitement antiviral (%)	Rechuteur antérieur	39,47	Sthetos, 2014
	Répondeur nul	21,05	
	Répondeur partiel	39,47	

Dans l'analyse de référence, le modèle prévoit de simuler deux situations cliniques dépendantes du génotype et du statut du patient vis-à-vis du traitement (naïf ou en échec de traitement) :

- Patients de génotype 1 naïf de traitement
- Patients de génotype 1 en échec de traitement

► L'estimation des probabilités

Progression de l'hépatite C chronique entre les stades F0-F4 chez les patients non RVS

Les probabilités de transition des états de Markov ont été calculées à partir de la méta-analyse de Thein et al (2008). Les probabilités de transition sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Tableau 4. Probabilité de transition entre les stades de fibrose F0-F1, F2-F3 et F4 (source : industriel)

De	A	Probabilité annuelle moyenne	Source
F0-F1	F0-F1 rémission spontanée	0,002	Yousuf et al. 1992
F0-F1	F2	0,051	Thein et al. 2008
F2	F3	0,121	
F3	F4	0,115	

Progression de l'hépatite C chronique vers les états « complications » et « décès » des patients non RVS

Les probabilités de transition pour les états « complications » et « décès » sont issues de différentes sources et sont présentées dans les tableaux ci-dessous :

Tableau 5. Probabilités de transition vers les complications de cirrhose, la transplantation hépatique et le décès lié à la pathologie chez les patients non RVS (source : industriel)

De	A	Valeur	Source
F2/F3	Carcinome hépatocellulaire	0,0142	Yu et al. 2006
F4	Ascites sensibles aux diurétiques	0,027	Alazawi et al. 2010
F4	Encéphalopathie hépatique	0,005	Alazawi et al. 2010
F4	Hémorragie de varices œsophagiennes	0,006	Alazawi et al. 2010
F4	Carcinome hépatocellulaire	0,034	
Cirrhose décompensée	Transplantation hépatique	0,017	Razavi et al. 2013
Carcinome hépatocellulaire	Transplantation hépatique	0,040	Lang et al. 2009
Ascites sensibles aux diurétiques	Ascites réfractaires aux diurétiques	0,067	Salerno et al. 1993
Ascites sensibles aux diurétiques (1 ^{ère} année)	Décès	0,11	Moreau et al. 2004 Salerno et al. 1993
Ascites sensibles aux diurétiques (années suivantes)	Décès	0,028	
Ascites réfractaires aux diurétiques (1 ^{ère} année)	Décès	0,48	Moreau et al. 2004
Ascites réfractaires aux diurétiques (années suivantes)	Décès	0,13	
Hémorragie de varices œsophagiennes (1 ^{ère} année)	Décès	0,21	El-Serag 2000

année)			
Hémorragie de varices œsophagiennes (années suivantes)	Décès	0,148	
Encéphalopathie hépatique (1 ^{ère} année)	Décès	0,580	Bustamante <i>et al.</i> 1999 Christensen <i>et al.</i> 1989
Encéphalopathie hépatique (années suivantes)	Décès	0,260	Bustamante <i>et al.</i> 1999
Carcinome hépatocellulaire (1 ^{ère} année)	Décès	0,41	CanQues 2014
Carcinome hépatocellulaire (années suivantes)	Décès	0,19	
Transplantation hépatique (1 ^{ère} année)	Décès	0,117	Thuluvath <i>et al.</i> 2010, 2007
Transplantation hépatique (années suivantes)	Décès	0,056	

Probabilités de transition chez les patients RVS

Les probabilités de transition entre le stade de fibrose modérée (F2 et F3) et le stade carcinome hépatocellulaire et entre le stade de fibrose F4 et le stade carcinome hépatocellulaire ont été estimées en appliquant le risque relatif de progression entre ces stades (observé dans l'étude de Yu *et al.* 2006) à la probabilité annuelle de transition de la fibrose modérée et de la fibrose sévère au stade carcinome hépatocellulaire chez les patients non traités.

Les probabilités de transition entre le stade de fibrose F4 chez les patients RVS et les complications (encéphalopathie hépatique, ascite sensible aux diurétiques et hémorragie de varices œsophagiennes) ont été estimées en multipliant les probabilités annuelles moyennes pondérées par un facteur fondé sur la distribution des états décompensés parmi la population sans RVS.

La probabilité de rechute tardive a été estimée à partir de l'étude de Koh *et al.* qui a suivi 103 patients avec RVS sur une période allant jusqu'à 23 ans.

L'ensemble des probabilités de transition sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Tableau 6. Probabilités de transition de la cirrhose à la cirrhose décompensée chez les patients RVS (source : industriel)

De	A	Valeur	Source
F2/F3	Carcinome hépatocellulaire	0,0035	Yu <i>et al.</i> 2006
F4	Carcinome hépatocellulaire	0,0138	Yu <i>et al.</i> 2006
F4	Ascites sensibles aux diurétiques	0,004	Singal 2010 Veldt 2004
F4	Hémorragie de varices œsophagiennes		Cardoso <i>et al.</i> 2010 Alemann 2013
F4	Encéphalopathie hépatique		Alberti <i>et al.</i> 2011
Risque de rechute tardive après RVS		0,0039	Koh <i>et al.</i> 2013

Probabilité de décès dans la population générale

Le taux de mortalité toutes causes par âge et sexe est documenté par les données de l'INED.

Réponse virologique soutenue

Les taux de RVS retenus dans la modélisation sont issus des essais de phase II et III des différentes stratégies comparatives. Pour trois stratégies les seules données disponibles proviennent des essais de phase II (SOF + R, SOF + SIM +/- R et SOF + DCV +/- R).

Les taux de RVS sont présentés selon le sous-génotype 1a ou 1b et le statut du patient (naïf ou en échec de traitement). Dans chacun des cas les taux de RVS sont présentés selon les stades de fibrose.

3.3.2 Analyse critique concernant la modélisation

► La structure du modèle

Type de modèle

Le modèle est adapté au caractère chronique de la maladie, au mode d'action du traitement et à l'évolution de la maladie après traitement.

Description des états de santé

Les états de santé sont clairement décrits.

L'existence d'une rémission spontanée (chez les patients F0-F1) est susceptible de favoriser l'absence de traitement ou les traitements les moins efficaces. Néanmoins, compte tenu du taux très faible de rémission spontanée, l'impact de ce choix est minime.

En cas d'échec de la thérapie antivirale, les patients continuent à progresser dans la maladie à partir du stade auquel le traitement a été entrepris.

Principales hypothèses simplificatrices sur les états de santé

Le modèle ne tient pas compte de la probabilité de régression de la fibrose chez les patients F4 après RVS, ce qui est défavorable au produit le plus efficace.

Le modèle ne permet à un individu de progresser que dans une seule complication de cirrhose parmi quatre au cours sa maladie. Cependant, les autres complications sont indirectement prises en compte dans les probabilités de transition et dans les coûts.

La durée des cycles

La durée des cycles est adaptée à la pathologie, à l'effet du traitement et à l'évolution de la maladie après traitement.

► La population simulée

Les caractéristiques des patients reposent sur les données issues de la cohorte HEPATHER ainsi que sur le modèle de Deuffic-Burban *et al.* (2014).

Les auteurs ont correctement documenté la comparabilité des patients de ses essais cliniques avec les caractéristiques de la population simulée.

La comparabilité des patients issus des essais cliniques des comparateurs par rapport à la population simulée n'a pas été évaluée.

► L'estimation des probabilités

Les probabilités de transition vers la greffe hépatique sont nettement plus faibles que dans la publication disponible sur données françaises de l'évaluation de l'efficacité des traitements de

l'hépatite C (Deuffic-Burban, 2014). Le choix des auteurs est justifié par les données françaises. L'impact de ce choix sur les résultats a été évalué, et est minime.

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

Utilités liées aux états de santé

Les valeurs d'utilité associées aux états de santé de progression de la maladie sont issues d'une étude ad hoc menée en population française non infectée par le VHC (n=98).

Cette étude transversale réalisée par l'industriel avait pour objectif de colliger directement les valeurs d'utilité à partir de la population générale en France pour caractériser l'impact de la progression de la maladie sur la qualité de vie des patients atteints d'hépatite C chronique.

Dix états de santé ont été définis : hépatite chronique légère (F0-F1), hépatite chronique modérée (F2-F3), cirrhose compensée (F4), ascite, encéphalopathie hépatique, hémorragie des varices œsophagiennes aiguë, hémorragie des varices œsophagiennes chronique, carcinome hépatocellulaire, transplantation hépatique la première année et transplantation hépatique les années suivantes.

L'interrogation des individus composant l'échantillon se fonde sur la description des états de santé à partir des dimensions suivantes : description de la pathologie, symptômes, impact sur l'activité, impact sur l'humeur, lésions, effets cognitifs, troubles du sommeil, effets du traitement.

La méthode du *time trade-off* a été utilisée pour valoriser les préférences d'utilité : pour chaque état de santé, elle repose sur un arbitrage entre durée et qualité de vie.

Les préférences d'utilité associées aux états de santé ont été ordonnées à partir des scores de l'échelle visuelle analogique.

Désutilité liée à l'état ARN+

Une désutilité est appliquée pendant l'infection par le VHC (ARN+), par l'application d'un coefficient de 0,98 [borne basse : 0,93, borne haute : 1,00] (Siebert, 2009). Cette désutilité est appliquée aux stades F0-F1, F2, F3 et F4.

Désutilité liée au traitement

Elle permet de prendre en compte la réduction de la qualité de vie sous traitement liée à l'apparition d'événements indésirables et est appliquée pendant la durée de chaque traitement.

Il est précisé que les données d'utilité liées aux traitements par OBT/PRT/RTN et DSV sont issues du questionnaire EQ-5D utilisé dans le cadre des essais cliniques de phase III conduits pour l'industriel (SAPPHIRE, PEARL et TURQUOISE).

Pour les traitements comparateurs, les données d'utilité sont issues de la littérature publiée. En l'absence de données, certaines hypothèses ont été formulées.

Le calcul pour l'obtention des décréments d'utilité associés aux combinaisons de traitement est précisé.

► Résultats

Le tableau ci-dessous présente les valeurs d'utilité associées aux états de santé du modèle.

Tableau 7. Valeurs d'utilité associées aux états de santé (source : industriel)

Etat de santé	Utilité			Source
	Moyenne	Valeur basse	Valeur haute	
Hépatite chronique légère (F0-F1)	0,85	0,84	0,87	Etude Abbvie
Hépatite chronique modérée (F2 et F3)	0,78	0,76	0,80	
Cirrhose compensée (F4)	0,74	0,72	0,76	
Ascites	0,48	0,45	0,51	
Encéphalopathie hépatique	0,41	0,38	0,43	
Hémorragie des varices œsophagiennes	0,42	0,39	0,45	
Carcinome hépatocellulaire	0,56	0,53	0,59	
Transplantation hépatique 1 ^{ère} année	0,50	0,47	0,53	
Transplantation hépatique années suivantes	0,70	0,67	0,73	
Décès	0,00	0,00	0,00	

Tableau 8. Valeurs de désutilité associées aux traitements (source : d'après industriel)

Traitement antiviral	Désutilités			Source
	Moyenne	Valeur basse	Valeur haute	
Patients G1 naïfs de traitement				
Pas de traitement	0,0000	0,0000	0,0000	-
PR	-0,1090	-	-	ADVANCE
PR+TVR	-0,0725	-	-	NICE TA 252
PR+BOC	-0,0847	-	-	NICE TA 253
PR+SOF	-0,1450	-	-	Younossi, 2014
PR+SMV	-0,1692	-	-	QUEST-1 et QUEST-2
SOF+R	-0,0600	-	-	Osinusi, 2013
LDV/SOF	-0,0100	-0,0170	-0,0030	Hypothèse
SOF+DCV	-0,0100	-0,0170	-0,0030	Hypothèse
SOF+SMV	-0,0100	-0,0170	-0,0030	Hypothèse
OBT/PRT/RTN+DSV+/-R	-0,0100	-0,0170	-0,0030	SAPPHIRE, PEARL, TURQUOISE
Patients G1 prétraités				
Pas de traitement	0,0000	0,0000	0,0000	-
PR	-0,1260	-	-	ADVANCE
PR+TVR	-0,1540	-	-	NICE TA 252
PR+BOC	-0,1083	-	-	NICE TA 253
PR+SOF	N/A	-	-	Younossi, 2014
PR+SMV	-0,2398	-	-	QUEST-1 et QUEST-2

SOF+DCV	-0,0330	-0,0440	-0,0220	Hypothèse
SOF+SMV	-0,0330	-0,0440	-0,0220	Hypothèse
OBT/PRT/RTN+DSV+/ R	-0,0330	-0,0440	-0,0220	SAPPHIRE, PEARL, TURQUOISE

3.4.2 Analyse critique de l'estimation des résultats de santé

► Méthode et données

La méthode utilisée dans l'étude conduite par l'industriel pour estimer les valeurs d'utilité associées aux états de santé de progression de la maladie est clairement décrite.

La méthode de valorisation des décrets d'utilité au cours du traitement par OBT/PRT/RTN et DSV, à partir du questionnaire EQ-5D utilisé dans le cadre des essais cliniques de phase III conduits pour Abbvie n'est pas précisée. De même, les hypothèses formulées en l'absence de données issues de la littérature publiée ne sont pas assez précisées.

► Résultats

Les valeurs d'utilité associées aux états de santé obtenues dans l'étude Abbvie sont nettement plus faibles que celles publiées dans l'étude de Deuffic-Burban (2014). Ce constat et son impact potentiel sur les résultats ont été estimés et discutés dans le cadre des analyses de sensibilité.

Concernant les décrets d'utilité des traitements,

- les valeurs affectées au traitement PR +IP sont plus faibles que pour le traitement PR seul, ce qui pose question ;
- aucun décrement d'utilité n'est appliqué pour le traitement SOF + PR.

Les arguments des auteurs se fondent sur la disponibilité des données (données non disponibles pour SOF+PR) et sur l'hétérogénéité pouvant résulter de la prise en compte de différentes sources de données (essais cliniques vs données observées liées à l'utilisation ou non de l'interféron). Il précise également que ces décrets d'utilité sont appliqués uniquement lors du premier cycle du modèle et en fonction de la durée du traitement, ce qui limite l'impact sur le résultat d'utilité global des stratégies comparées.

3.5 Mesure et valorisation des coûts

3.5.1 Evaluation des coûts telle que présentée par les auteurs

► Coûts pris en compte

Les coûts intégrés dans l'analyse sont :

- les coûts des traitements antiviraux ;
- les coûts de suivi du patient pendant et après le traitement ;
- les coûts de la prise en charge des événements indésirables liés aux traitements ;
- les coûts par état de santé (coûts ambulatoires et hospitaliers en fonction du stade d'évolution de la maladie et coût hospitalier associé au décès) ;
- les coûts de transport ;
- les coûts des dépassements d'honoraires ;
- les coûts de l'éducation thérapeutique.

► Mesure, valorisation et calcul des coûts

Mesure des coûts

Les coûts de traitement

Le coût des traitements a été évalué selon un coût hebdomadaire et appliqué en fonction de la durée moyenne de traitement.

Les coûts de suivi

Les coûts de suivi des patients pendant le traitement ont été estimés sur la base de la liste des Actes et Prestations actualisée par la Haute Autorité de santé (2013) et des recommandations du rapport Dhumeaux (2014).

Ils correspondent d'une part aux actes et examens proposés aux patients dans le cadre de leur parcours de soins quelle que soit la stratégie thérapeutique et, d'autre part, au monitoring de l'efficacité du traitement pour lequel le schéma de quantification de l'ARN du VHC sérique dépend de la stratégie thérapeutique considérée (durée de traitement et type de traitement). Ils prennent en compte les dépassements d'honoraires, les coûts de transport et l'éducation thérapeutique du patient (les ressources mobilisées pour l'éducation thérapeutique ont été estimées sur dire d'experts).

Les coûts de suivi du patient après traitement ont été estimés à partir de la liste des Actes et Prestations actualisée par la Haute Autorité de santé (2013) et sur dire d'experts pour la fréquence des consultations de gastro-entérologie dans le cadre du suivi du patient ARN- après le traitement, selon les différentes stratégies thérapeutiques.

Ils correspondent aux actes et examens de suivi pour les patients à l'état RVS ; la fréquence de suivi est dépendante de la stratégie thérapeutique et a été estimée sur avis d'experts. Ils prennent en compte les coûts de monitoring de l'efficacité du traitement (le schéma de quantification de l'ARN du VHC sérique dépend de la stratégie thérapeutique considérée), les coûts de transport ainsi que les dépassements d'honoraires. Les coûts de suivi après traitement ont été pris en compte uniquement pour les patients ayant obtenu une réponse virologique soutenue lors du 1^{er} cycle du modèle afin d'éviter tout double compte avec le coût ambulatoire par état de santé.

Les coûts par état de santé

Les coûts par état de santé sont issus d'une étude française (Deuffic-Burban, 2014) évaluant les coûts hospitaliers et les coûts ambulatoires.

Cette étude a été complétée par une actualisation des coûts hospitaliers réalisée par l'un des auteurs de l'étude initiale à partir de l'Echelle nationale des coûts sur la base nationale PMSI-MCO 2008-2010.

Le chaînage des séjours dans les bases du PMSI-MCO a permis d'estimer le coût annuel hospitalier uniquement pour les stades les plus graves (à partir de la cirrhose décompensée) et le coût fixe additionnel lié à la transplantation hépatique.

Si l'individu reste en vie, le coût hospitalier annuel moyen pour chaque stade représenté dans le modèle est répété annuellement ; si l'individu décède (stade unique avec décès), un surcoût est appliqué à la dernière année de vie.

Le coût annuel ambulatoire a été estimé à partir de la base HDPS du service d'hépatologie du CHU de Cochin uniquement pour les stades les moins graves (avant la cirrhose décompensée) et selon différentes phases : avant, pendant, après le traitement antiviral. Seuls les coûts unitaires attribuables à la prise en charge de l'hépatite C chronique ont été inclus.

Il est précisé que par construction, l'estimation des coûts dans ces deux bases de données exclut toute période de traitement pour éviter le double compte.

Les coûts de traitement des évènements indésirables

Les événements indésirables liés aux traitements pris en compte dans l'analyse sont l'anémie (modérée et sévère), la dépression sévère, le rash sévère ainsi que la neutropénie et la thrombopénie.

Il a été considéré que les événements indésirables graves - anémie sévère, rash sévère et dépression sévère – conduisaient à une hospitalisation.

Le coût ponctuel lié à la prise en charge hospitalière des événements indésirables est également issu de la publication de Deuffic-Burban (2014).

La construction du coût moyen de la prise en charge d'un patient atteint d'anémie modérée, de neutropénie sévère et de thrombopénie s'appuie sur l'avis d'experts quant à la fréquence, au traitement, à la posologie, à la durée et aux examens biologiques. Il ne prend pas en compte les éventuelles consultations qui sont comptabilisées dans le cadre du suivi du traitement.

Trois experts hospitaliers exerçant à temps plein ont été interrogés par questionnaire pour documenter les variables « sur dires d'experts ».

Valorisation des coûts

Les coûts issus de la littérature ou de données antérieures à 2014 ont été convertis en euros 2013 à partir du déflateur de pouvoir d'achat de l'Insee (données non disponibles pour 2014).

Les coûts de traitement

Les coûts de traitement (prix publics) ont été obtenus à partir des prix renseignés dans la base de données publique des médicaments (ameli.fr) au 1^{er} janvier 2015 (tenant compte des prix du bocéprévir et du télaprévir applicables au 2 janvier 2015), à partir des prix d'ATU au 20 janvier 2015 et des prix revendus par l'industriel. Pour les produits en ATU, une marge de rétrocession de 22€ a été prise en compte.

Les coûts de suivi

Les coûts de suivi pendant et après traitement concernant les examens de biologie ont été valorisés à partir de la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM ou table nationale de codage de biologie).

Chaque consultation est majorée d'un coût unitaire moyen pondéré de 6,73€ afin de prendre en considération les dépassements d'honoraires des consultations et de 9,89€ afin de tenir compte du coût moyen de transport.

Enfin le coût de l'éducation thérapeutique est pris en compte uniquement dans le cadre du suivi pendant le traitement et son calcul est renseigné.

Les coûts par état de santé

Les auteurs ont distingué, pour chaque état de santé, les coûts hospitaliers et les coûts ambulatoires. De plus, le coût fixe lié à la transplantation hépatique (imputé lors de la 1^{ère} année de greffe) a été intégré. Les auteurs ont également estimé un coût pour le patient décédé, selon l'état de santé dans lequel il se trouvait lors du décès (surcoût imputé la dernière année de vie qui correspond à la différence entre le stade de la maladie avec décès et celui sans décès).

Le coût annuel hospitalier par stade (sans décès) a été estimé à partir de la base nationale du PMSI-MCO 2008-2010 (Deuffic-Burban, 2014) et valorisé selon les coûts de production complets (ENCC).

Le coût unitaire ambulatoire par stade a été valorisé selon les nomenclatures NGAP, CCAM et NABM aux tarifs 2010.

Le coût annuel moyen par patient greffé est calculé pour la 1^{ère} année de greffe du foie (avec ou sans décès) à partir des données issues de l'Agence de la Biomédecine (rapport annuel 2011).

Les coûts de traitement des événements indésirables

Les coûts de traitement des événements indésirables sévères ont été estimés à partir de l'étude de Deuffic-Burban (2014) et mis à jour par une valorisation des séjours selon les coûts de production (ENCC) considérant que ces événements menaient à une hospitalisation.

Concernant les coûts des autres effets indésirables, ils ont été valorisés à partir des coûts de traitement et de la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale (NABM). Pour chacun de ces événements, la nature, la fréquence et le prix unitaire des actes et examens pendant le traitement de l'événement indésirable sont renseignés.

Calcul du coût

Les coûts de traitement

Les coûts hebdomadaires ont été calculés en tenant compte des différents schémas thérapeutiques envisageables.

Les coûts de suivi

Les coûts de suivi pendant le traitement et après le traitement ont été calculés en combinant la fréquence recommandée principalement dans le guide ALD publié par la HAS et les coûts unitaires.

Les coûts de traitement des événements indésirables

Le coût ponctuel lié à la prise en charge hospitalière des événements indésirables a été intégré dans le modèle.

Le coût des événements indésirables ne nécessitant pas d'hospitalisation est intégré dans le modèle comme un coût hebdomadaire ajusté sur la durée des traitements considérés.

Les coûts par état de santé

Le coût annuel hospitalier par stade, le coût annuel moyen par patient greffé, le surcoût lié à la dernière année de vie et le coût unitaire ambulatoire par stade ont été calculés et intégrés dans le modèle.

► Résultats de l'analyse de coût

Les coûts hebdomadaires du traitement médicamenteux retenus par les auteurs sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 9. Coûts hebdomadaires (TTC) des traitements médicamenteux (source : d'après industriel)

Médicaments antiviraux	Coût hebdomadaire (€) (analyse de référence)	Source
Ribavirine	65,59	Ameli.fr
Peginterféron	170,16	
Télaprévir (TVR)	1 137,64	
Bocéprévir (BOC)	420,00	
Sofosbuvir (SOF)	3 493,92	
Siméprévir (SMV)	██████	Prix ATU au 20 janvier 2015
Daclatasvir (DCV)	██████	
Ledipasvir/sofosbuvir (LDV/SOF)	██████	
Ombitasvir/Paritaprévir/Ritonavir+Dasabuvir (OBV/PTV/RTV+DSV)	██████	AbbVie

Les « autres coûts » et les coûts de suivi associés à chaque traitement sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 10. Coût de suivi pendant et après le traitement (ensemble des coûts à l'exception des coûts lié à l'état de santé) (source : industriel)

Médicaments antiviraux	Coût hebdomadaire de suivi pendant traitement (€)			Coût forfaitaire de suivi du traitement et après le traitement (€)		
	Moyenne	Borne basse	Borne haute	Moyenne	Borne basse	Borne haute
Peginterféron + Ribavirine	25,19	20,15	30,23	271,38	217,10	325,66
Télaprévir + Peginterféron + Ribavirine	34,18	27,34	41,02	371,31	297,05	445,57
Bocéprévir + Peginterféron + Ribavirine	36,17	28,94	43,40	371,31	297,05	445,57
Siméprévir + Peginterféron + Ribavirine	35,27	28,22	42,32	322,41	257,93	386,89
Sofosbuvir + Peginterféron + Ribavirine	38,89	31,11	46,67	330,78	264,62	396,94
Sofosbuvir + Siméprévir	35,27	28,22	42,32	322,41	257,93	386,89
Sofosbuvir + Daclatasvir	30,77	24,62	36,92	322,41	257,93	386,89
Sofosbuvir + Ribavirine	25,59	20,47	30,71	322,41	257,93	386,89
Sofosbuvir + Ledipasvir	30,77	24,62	36,92	322,41	257,93	386,89
Ombitasvir/Paritaprévir/Ritonavir+Dasabuvir ± Ribavirine	27,87	22,30	33,44	322,41	257,93	386,89

Le coût associé aux événements indésirables est mentionné dans le tableau ci-dessous.

Tableau 11. Coût des événements indésirables (source : d'après industriel)

Evènement indésirable	Coût par évènement			Source
	Moyenne	Borne basse	Borne haute	
Anémie sévère (grade 3)	3 327,01	3 290,54	3 363,48	Deuffic-Burban, 2014
Dépression sévère	1 911,35	1 896,71	1 925,99	Deuffic-Burban, 2014
Rash sévère	2 383,94	2 356,57	2 411,31	Deuffic-Burban, 2014
	Coût hebdomadaire			
Anémie modérée (grade 2)	213,62	106,81*	320,43*	Dire d'experts
Neutropénie (grade 3/4)	166,77	83,39*	250,16*	Dire d'experts
Thrombocytopénie (grade 3/4)	509,33	254,67*	764,00*	Dire d'experts

* Hypothèse : +/-50%

Les coûts par état de santé intégrés dans la modélisation sont indiqués dans le tableau ci-dessous.

Tableau 12. Coûts par état de santé (source : d'après industriel)

Etat de santé	Total	Coûts hospitaliers (€)			Coûts ambulatoires (€)		
	Moyenne	Moyenne	Borne basse	Borne haute	moyenne	Borne basse	Borne haute

Hépatite chronique C légère ARN+	402,22	346,56	335,26	357,86	55,66	30,46	79,81
Hépatite chronique C légère ARN-	0	0	0	0	0	0	0
Hépatite chronique C modérée (F2/F3) ARN+	402,22	346,56	335,26	357,86	55,66	30,46	79,81
Hépatite chronique C modérée (F2/F3) ARN-	0	0	0	0	0	0	0
Cirrhose compensée, ARN+	1 825,23	1 750,67	1 698,83	1 802,51	74,56	36,76	111,32
Cirrhose compensée, ARN-	0	0	0	0	0	0	0
Ascites sensibles aux diurétiques (année 1)	10 212,09	10 111,27	10 012,61	10 209,93	100,82	57,76	143,88
Ascites sensibles aux diurétiques (années suivantes)	17 194,83	17 094,01	16 941,53	17 246,49	100,82	57,76	143,88
Ascites réfractaires aux diurétiques (année 1)	10 212,09	10 111,27	10 012,61	10 209,93	100,82	57,76	143,88
Ascites réfractaires aux diurétiques (années suivantes)	17 194,83	17 094,01	16 941,53	17 246,49	100,82	57,76	143,88
Encéphalopathie hépatique (année 1)	10 212,09	10 111,27	10 012,61	10 209,93	100,82	57,76	143,88
Encéphalopathie hépatique (années suivantes)	17 194,83	17 094,01	16 941,53	17 246,49	100,82	57,76	143,88
Hémorragie de varices œsophagiennes (année 1)	10 212,09	10 111,27	10 012,61	10 209,93	100,82	57,76	143,88
Hémorragie de varices œsophagiennes (années suivantes)	17 194,83	17 094,01	16 941,53	17 246,49	100,82	57,76	143,88

suivantes)							
Carcinome hépatocellulaire (année 1)	14 342,50	14 241,68	14 122,98	14 360,38	100,82	57,76	143,88
Carcinome hépatocellulaire (années suivantes)	14 342,50	14 241,68	14 122,98	14 360,38	100,82	57,76	143,88
Transplantation hépatique (année 1)	60 130,95	60 130,95	59 789,92	60 471,98	0	0	0
Transplantation hépatique (années suivantes)	6 622,52	6 622,52	6 508,49	6 736,55	0	0	0

Les surcoûts du patient décédé par état de santé intégrés dans la modélisation sont indiqués dans le tableau ci-dessous. Ces surcoûts s'additionnent au coût par état de santé l'année du décès.

Tableau 13. Surcoûts du patient décédé par état de santé (source : d'après industriel)

Etat de santé	Moyenne	Limite basse	Limite haute
Hépatite chronique C légère ARN+	206,89	186,20	227,58
Hépatite chronique C légère ARN-	206,89	186,20	227,58
Hépatite chronique C modérée (F2/F3) ARN+	206,89	186,20	227,58
Hépatite chronique C modérée (F2/F3) ARN-	206,89	186,20	227,58
Cirrhose compensée, ARN+	206,89	186,20	227,58
Cirrhose compensée, ARN-	206,89	186,20	227,58
Ascites sensibles aux diurétiques (année 1)	3 545,45	3 190,91	3 900,00
Ascites sensibles aux diurétiques (années suivantes)	3 291,31	2 962,18	3 620,44
Ascites réfractaires aux diurétiques (année 1)	3 545,45	3 190,91	3 900,00
Ascites réfractaires aux diurétiques (années suivantes)	3 291,31	2 962,18	3 620,44
Encéphalopathie hépatique (année 1)	3 545,45	3 190,91	3 900,00
Encéphalopathie hépatique (années suivantes)	3 291,31	2 962,18	3 620,44
Hémorragie de varices œsophagiennes (année 1)	3 545,45	3 190,91	3 900,00
Hémorragie de varices œsophagiennes (années suivantes)	3 291,31	2 962,18	3 620,44

Carcinome hépatocellulaire (année 1)	6 095,33	5 485,80	6 704,86
Carcinome hépatocellulaire (années suivantes)	6 095,33	5 485,80	6 704,86
Transplantation hépatique (année 1)	27 554,99	24 799,49	30 310,49
Transplantation hépatique (années suivantes)	8 381,60	7 543,44	9 219,76

3.5.2 Analyse critique de l'évaluation des coûts

► Coûts pris en compte

Les coûts pris en compte ne soulèvent pas de remarque particulière et correspondent aux différentes ressources pouvant être consommées dans la prise en charge de l'hépatite C.

La prise en compte des coûts de production est conforme aux recommandations de la HAS.

► Mesure, la valorisation et le calcul des coûts

Mesure des coûts

Les coûts sont dans l'ensemble correctement décrits. En particulier, la méthode d'estimation des coûts de transport, des dépassements d'honoraires et de l'éducation thérapeutique ; les limites de l'utilisation des bases de données médico-administratives de l'Assurance maladie sont clairement précisées pour l'estimation du coût hospitalier par état de santé.

Les coûts mesurés à partir de l'avis d'experts sont identifiés.

Néanmoins, concernant le coût des traitements médicamenteux, une description rappelant le prix unitaire par boîte, la posologie et la durée de traitement pour chaque produit était attendue.

Valorisation des coûts

Si la perspective collective a été privilégiée, dans certains cas, les perspectives retenues dans l'estimation des coûts sont hétérogènes : la perspective de l'Assurance maladie a été retenue pour une partie des états de santé et des événements indésirables à défaut de la disponibilité des coûts de production. De la même façon, les méthodes d'estimation des coûts sont hétérogènes : observations en pratique courante *versus* valorisation d'un parcours de soins théorique.

L'incertitude autour des résultats liée à cette double hétérogénéité est difficile à mesurer selon les auteurs. Une analyse en scénario aurait cependant pu être menée dans la perspective de l'assurance maladie pour documenter l'impact de l'hétérogénéité des perspectives.

Calcul du coût

Le tableau relatif au coût de suivi pendant et après le traitement (tableau 9) ne présente pas clairement le détail des coûts pris en compte.

► Résultats de l'analyse de coût

Le coût moyen du traitement est dépendant de la durée de traitement et des différents schémas thérapeutiques pris en compte dans le modèle. Les auteurs ont présenté dans les annexes relatives aux résultats le descriptif du coût total pour chaque stratégie dans chaque population en renseignant le coût des traitements, du suivi, des événements indésirables ainsi que les coûts liés à la pathologie.

3.6 Présentation des résultats et analyses de sensibilité

3.6.1 Présentation par les auteurs

► Résultats de l'étude médico-économique

Les auteurs ont présenté dans l'analyse de référence une partie des stratégies dont l'efficacité a été documentée dans des essais cliniques de phases II et III.

Les résultats présentés en analyse de référence par les auteurs correspondent aux résultats, dans le génotype 1 tous stades de fibrose confondus.

Compte tenu de l'hétérogénéité des stratégies envisageables selon les sous-populations, seuls les résultats des analyses en scénario par stade de fibrose sont présentés dans l'avis.

Dans les analyses en scénario réalisées pour les stades F2 et F3 dissociés et F2/F3 regroupés, les résultats en termes d'efficacité sont plus favorables chez les patients à un stade plus avancé de la maladie. La hiérarchie entre les stratégies en termes de dominance n'est pas modifiée, le RDCR de OBV/PTV/RTV+DSV+/-R est plus faible pour les patients F3 que pour les patients F2, le RDCR pour les patients F2-F3 se situant entre ces deux valeurs (résultats non présentés).

Les résultats sont présentés dans les tableaux ci-dessous.

Tableau 14. Résultats de l'analyse dans le génotype 1 (source : d'après industriel)

Sous-population	RDCR (€/QALY)	RDCR (€/AVG)	Stratégies dominées
G1, naïfs de traitement F0-F1	Pas de traitement : réf. PR : 11 222 TVR+PR : 20 005 SOF+LDV : 48 128 OBV/PTV/RTV+DSV+/-R : 91 954 SOF+SMV : 1 909 162	Pas de traitement : réf. PR : 13 783 TVR+PR : 30 748 SOF+LDV : 87 404 OBV/PTV/RTV+DSV+/-R : 130 887 SOF+SMV : 2 751 449	BOC+PR (DE) SMV+PR (DE) SOF+PR (DS) SOF+DCV (DS) SOF+R (DS)
G1, naïfs de traitement F2-F3	Pas de traitement : réf. PR : 889 TVR+PR : 9 531 SOF+LDV : 16 738 SOF+SMV : 687 070	Pas de traitement : réf. PR : 1 122 TVR+PR : 13 690 SOF+LDV : 25 385 SOF+SMV : 942 456	BOC+PR (DE) SMV+PR (DS) OBV/PTV/RTV+DSV+/-R (DS) SOF+PR (DS) SOF+DCV (DS) SOF+R (DS)
G1, naïfs de traitement F4	PR : réf. TVR+PR : 4 812 OBV/PTV/RTV+DSV+/-R : 12 862 SOF+DCV : 1 890 201	PR : réf. TVR+PR : 4 796 OBV/PTV/RTV+DSV+/-R : 13 217 SOF+DCV : 1 791 880	Pas de traitement (DS) BOC+PR (DS) SMV+PR (DS) SOF+PR (DS) SOF+LDV (DS) SOF+SMV (DS) SOF+R (DS)
G1, pré-traités F0-F1	Pas de traitement : réf. OBV/PTV/RTV+DSV+/-R : 23 881 SOF+DCV : 2 009 072	Pas de traitement : réf. OBV/PTV/RTV+DSV+/-R : 37 976 SOF+DCV : 2 895 438	PR (DE) TVR+PR (DE)* BOC+PR (DS) SMV+PR (DS) SOF+LDV (DS) SOF+SMV (DS)
G1, pré-traités F2-F3	Pas de traitement : réf. TVR+PR : 5 100 OBV/PTV/RTV+DSV+/-R : 10 975	Pas de traitement : réf. TVR+PR : 6 534 OBV/PTV/RTV+DSV+/-R : 17 949	PR (DE) BOC+PR (DS) SMV+PR (DS)

	SOF+DCV : 1 021 499	SOF+DCV : 1 406 247	SOF+LDV (DS) SOF+SMV (DS)
G1, pré-traités F4	Pas de traitement : réf. TVR+PR : 6 599 OBV/PTV/RTV+DSV+/-R : 7 000 SOF+SMV : 141 884	Pas de traitement : réf. TVR+PR : 5 856 OBV/PTV/RTV+DSV+/-R : 7 418 SOF+SMV : 138 295	PR (DE) SMV+PR (DE) BOC+PR (DS) SOF+LDV (DS) SOF+DCV (DS)

AVG : année de vie gagnée, BOC : bocéprévir, DCV : daclatasvir, DE : dominée au sens de la dominance étendue, DS : dominée au sens de la dominance stricte, DSV : dasabuvir, LDV : ledipasvir, PR : interféron pégylé + ribavirine, OBV : ombitasvir, PTV : paritaprévir, R : ribavirine, RDCR : ratio différentiel coût-résultat, RTV : ritonavir, QALY : quality adjusted life year, SMV : siméprévir, SOF : sofosbuvir, TVR : télaprévir.

* en coût/QALY, stratégie non dominée en coût/AVG.

Le tableau se lit de la façon suivante : dans le génotype 1, chez des patients aux stades F0-F1 naïfs de traitement, en remboursant la stratégie OBV/PTV/RTV+DSV+/-R, le décideur consent à un coût supplémentaire de 91 954€ par QALY supplémentaire gagné par rapport au gain en QALY déjà obtenu et au coût déjà consenti en remboursant les stratégies P+R, TVR+PR et SOF+LDV, par rapport à l'absence de traitement. La collectivité peut encore gagner 1 QALY supplémentaire en consentant à un coût supplémentaire de 1 909 162 euros, en finançant la stratégie SOF+SMV. Les stratégies BOC+PR, SMV+PR, SOF+PR, SOF+DCV et SOF+R sont dominées. En les finançant, la collectivité consent à un coût supérieur et/ou une efficacité moindre par rapport aux stratégies sur la frontière d'efficience (non dominées).

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

Analyse de sensibilité déterministe

Des analyses de sensibilité univariées ont été réalisées pour les deux analyses de référence (génotype 1, patients naïfs et patients pré-traités) et ont été présentées sous la forme de graphiques de Tornado. Les paramètres modifiés sont ceux sur lesquels il existe une incertitude selon les auteurs, et qui ne sont pas explorés dans les analyses en scénario :

- Taux d'actualisation des résultats de santé et des coûts,
- Probabilités de transition relatives à la progression de la maladie hépatique,
- Probabilités de rémission spontanée et de rechute tardive,
- Coûts des états de santé,
- Coûts des événements indésirables,
- Coûts de suivi et « autres coûts » associés aux traitements antiviraux,
- Utilités liées aux états de santé,
- Désutilités liées au traitement évalué,
- Taux de réponse virologique soutenue,
- Proportion de patients de génotype 1 naïfs non cirrhotiques recevant 8 semaines de traitement (*versus* 12 semaines) avec la stratégie ledipasvir/sofosbuvir, avec une variation de +/- 50% autour de la valeur de référence estimée de 26%, soit un intervalle de 13 à 39%,
- Proportion de patients de génotype 1 pré-traités non cirrhotiques recevant 24 semaines de traitement (*versus* 12 semaines) avec la stratégie ledipasvir/sofosbuvir, avec une variation de +/- 50% autour de la valeur de référence estimée de 26%, soit un intervalle de 13 à 39%.

Les bornes de chacun des paramètres testés sont présentées.

Les analyses de sensibilité déterministes n'ont pas été produites pour les patients cirrhotiques de génotype 1.

Dans le génotype 1, pour les patients naïfs non cirrhotiques, les paramètres auquel le résultat est le plus sensible sont les taux de RVS pour le traitement évalué et pour les comparateurs ainsi que la proportion de patients traités par la combinaison ledipasvir/sofosbuvir 8 ou 12 semaines.

Dans le génotype 1, pour les patients pré-traités aux stades F0-F1, les paramètres auquel le résultat est le plus sensible sont le taux d'actualisation, les probabilités de transition vers les états avancés de la maladie et l'utilité chez les patients avec un ARN positif.

Dans le génotype 1, pour les patients pré-traités aux stades F2-F3, les paramètres auquel le résultat est le plus sensible sont le taux d'actualisation ainsi que les taux de RVS pour le traitement évalué et pour les comparateurs.

Concernant les valeurs d'utilité liées aux états de santé, les valeurs obtenues sont plus faibles que dans celle de l'étude publiée de Deuffic-Burban (2014) et les valeurs testées en analyse de sensibilité n'atteignent pas la valeur moyenne des données d'utilité publiées par Deuffic-Burban. L'analyse de sensibilité déterministe univariée des valeurs d'utilité liées aux états de santé n'est donc pas suffisante pour évaluer l'incertitude autour des résultats.

Analyse de sensibilité probabiliste

Premièrement, des analyses de sensibilité probabilistes ont été réalisées pour les deux analyses de référence tous stades de fibrose confondus (génotype 1, patients naïfs et patients pré-traités), pour les paramètres dont la variation modifiait sensiblement les résultats dans les analyses de sensibilité déterministes. Les résultats sont présentés sous la forme d'un nuage de points du RDCR par rapport à la stratégie immédiatement la moins coûteuse sur la courbe d'efficience et de courbes d'acceptabilité multi-options.

Les paramètres intégrés dans l'analyse de sensibilité probabiliste (et la nature de leur distribution) sont les suivants :

- Coûts des états de santé (gamma),
- Coûts des événements indésirables (triangulaire),
- Coûts associés aux traitements antiviraux :
 - De traitement (gamma),
 - Autres coûts de traitement (triangulaire),
 - Coûts de suivi du patient post-traitement (triangulaire),
- Utilités liées aux états de santé (bêta),
- Utilités relatives de l'infection par le VHC (log-normale),
- des traitements (log normale),
- Décréments d'utilité absolus liés au traitement par OBV/PTV/RTV+/-DSV (normale tronquée),
- Probabilités de transition relatives à la progression de la maladie hépatique (bêta²),
- Probabilité de mortalité (bêta³),
- Taux de réponse virologique soutenue (bêta).

Deuxièmement, des analyses de sensibilité probabilistes par stade de fibrose ont été produites mais seulement pour les sous populations suivantes:

- Patients de génotype 1 naïfs de traitement F0-F1 (figure 4)
- Patients de génotype 1 naïfs de traitement F2-F3⁴
- Patients de génotype 1 pré-traités F0-F1 (figure 5)
- Patients de génotype 1 pré-traités F2-F3⁵ (figure 6)

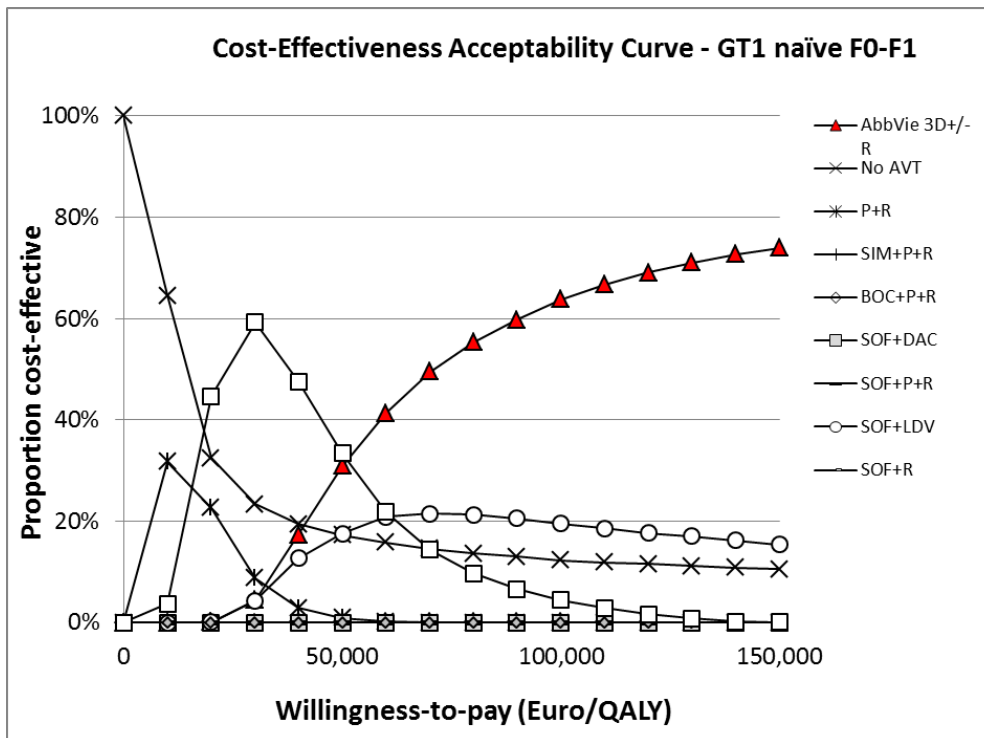
Pour les sous-populations de patients de génotype 1 naïfs de traitement F2-F3 les résultats des analyses de sensibilité probabilistes ne sont pas présentés car la stratégie évaluée est dominée dans ces sous-populations.

² Sauf transition d'hépatite légère à modérée et d'hépatite modérée à CHC (triangulaire).

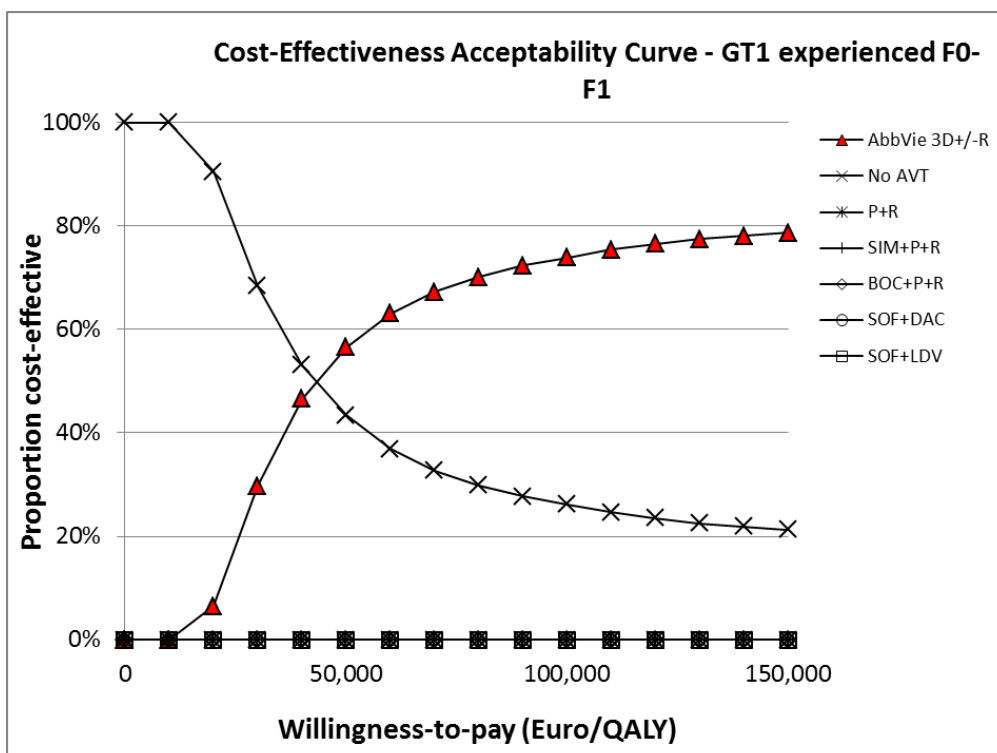
³ Sauf transplantation hépatique à décès et ascites sensibles aux diurétiques à décès (triangulaire).

⁴ Chez les patients de génotype 1 naïfs, seuls les résultats pour les états F2-F3 combinés sont présentés.

⁵ Chez les patients de génotype 1 pré-traités, seuls les résultats pour les états F2-F3 combinés sont présentés.

Figure 3 : Analyse en bénéfice net chez les patients de génotype 1 naïfs F0-F1

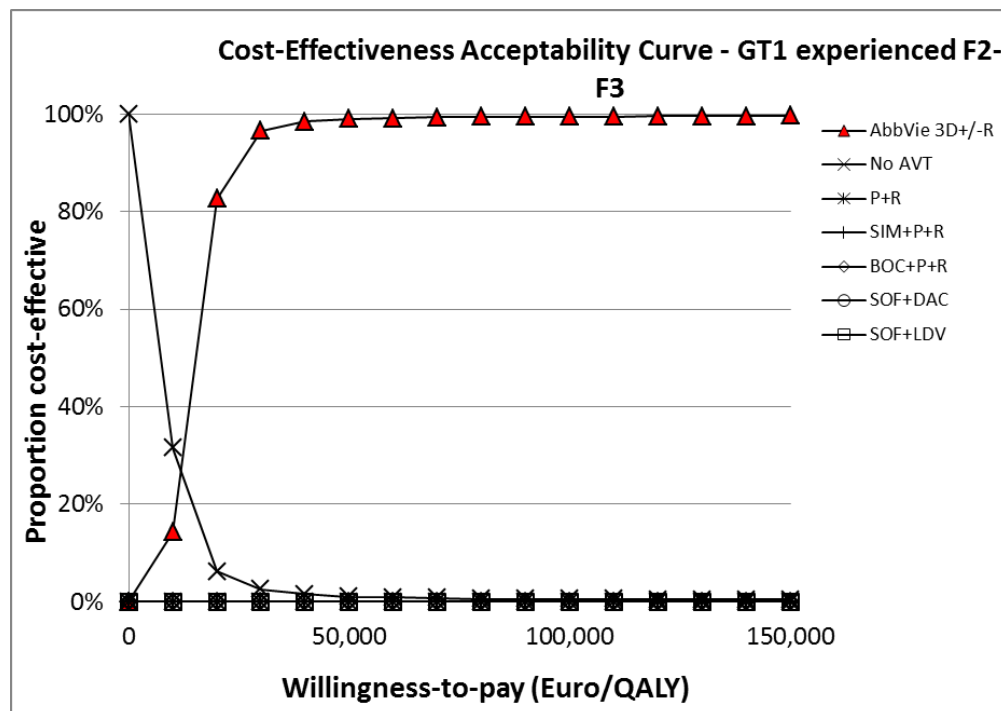
Lecture : chaque courbe représente le pourcentage des simulations pour lequel la stratégie a permis de produire le bénéfice net le plus important, soit (nombre de QALY gagnés x disposition à payer pour le QALY) – coût, compte tenu de la disposition à payer pour un QALY (willingness to pay). Par exemple, dans ce cas on constate que la stratégie OBV/PTV/RTV+DSV +/-R ne maximise le bénéfice net qu'à partir d'une disposition à payer pour un QALY de 50 000€, la stratégie SOF+DCV conduit au bénéfice net le plus élevé entre une disposition à payer pour un QALY comprise entre 20 000€ et 50 000€.

Figure 4 : Analyse en bénéfice net chez les patients de génotype 1 pré-traités F0-F1

Lecture : chaque courbe représente le pourcentage des simulations pour lequel la stratégie a permis de produire le bénéfice net le plus important, soit (nombre de QALY gagnés x disposition à payer pour le QALY) – coût, compte tenu de la disposition à payer pour un QALY (willingness to pay). Par

exemple, dans ce cas on constate que la stratégie OBV/PTV/RTV+DSV +/-R ne maximise le bénéfice net qu'à partir d'une disposition à payer pour un QALY d'environ 44 000€.

Figure 5 : Analyse en bénéfice net chez les patients de génotype 1 pré-traités F2-F3



Lecture : chaque courbe représente le pourcentage des simulations pour lequel la stratégie a permis de produire le bénéfice net le plus important, soit (nombre de QALY gagnés x disposition à payer pour le QALY) – coût, compte tenu de la disposition à payer pour un QALY (willingness to pay). Par exemple, dans ce cas on constate que la stratégie OBV/PTV/RTV+DSV +/-R maximise le bénéfice net à partir d'une disposition à payer pour un QALY d'environ 12 000€.

Analyse en scénarios

Des analyses en scénario ont été réalisées pour l'analyse de référence dans le génotype 1 et en fonction de l'antériorité du traitement (tous stades de fibrose confondus):

- simulation en fonction du sous-génotype 1 (1a ou 1b)

Des analyses en scénario complémentaires ont été réalisées par stade de fibrose seulement chez les patients de génotype 1 naïfs de traitement:

- simulation de différents niveaux de prix revendus HT : ████████ € (-4%), ████████ € (-9%), ████████ € (-13%) pour 12 semaines de traitement (versus ████████ € HT dans l'analyse de référence).
 - Dans les sous-populations F2-F3, la stratégie évaluée reste dominée au prix revendu de ████████ € HT ; elle ne l'est plus à partir d'un prix revendu de ████████ € HT ;
 - Les RDCR diminuent quel que soit le prix revendu avec l'évolution de la fibrose.

Tableau 15 : Résultats de l'analyse en scénario par stade de fibrose, en fonction du prix revendiqué chez les patients de génotype 1 naïfs

	F0-F1	F2-F3	F4
45 000€ HT / 12 semaines (analyse de référence)	91 954 (vs. Sof/Led)	Dominé (vs Sof/Led)	12 862 (vs. TVR)
44 000€ HT / 12 semaines	46 996 (vs. TVR)	Dominé (vs Sof/Led)	11 473 (vs. TVR)
42 000€ HT / 12 semaines	40 459 (vs. TVR)	14 643 (vs. TVR)	8 695 (vs. TVR)
40 000€ HT / 12 semaines	33 921 (vs. TVR)	11 431 (vs. TVR)	5 916 (vs. TVR)

Analyse des limites et de la validité de l'étude

Les auteurs ont présenté les limites de l'étude liée aux analyses non réalisées dans certains sous-groupes faute de données cliniques (patients G4 cirrhotiques, patients transplantés et patients co-infectés), aux hypothèses simplificatrices du modèle, à l'absence de valorisation des désutilités liées au traitement selon les préférences d'une population française, à la valorisation des coûts.

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

► Résultats de l'étude médico-économique

Les résultats présentés en analyse de référence tous stades de fibrose confondus ne sont pas recevables compte tenu de l'hétérogénéité des comparateurs envisageables dans ces sous-populations.

Par conséquent, seuls les résultats des analyses en scénarios par stade de fibrose sont repris dans l'avis. Par ailleurs, l'absence de certains comparateurs envisageables limite fortement la portée des résultats.

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

L'absence d'analyses de sensibilité déterministes et probabilistes pour les analyses en scénario pour les patients de génotype 1 cirrhotiques ne permet pas de documenter l'incertitude autour des résultats dans les sous-populations pertinentes de l'analyse.

Cette incertitude est d'autant plus forte que les résultats des analyses par stade de fibrose montrent une hétérogénéité importante entre les sous-populations.

Ainsi, seuls les résultats des analyses de sensibilité chez les patients de génotype 1 non cirrhotiques naïfs et pré-traités sont recevables.

Enfin, les analyses pour différents niveaux de prix revendiqués n'ont pas été réalisées chez les patients de génotype 1 pré-traités ; les auteurs considérant qu'elles n'étaient pas nécessaires du fait d'un RDCR maximal de 23 881€/QALY. Cet argument n'est pas recevable car il limite l'analyse de l'incertitude dans cette sous-population.

De plus, quelle que soit la sous-population considérée, aucun prix supérieur au prix revendiqué n'a été simulé.

3.7 Commentaires généraux

Des questions de clarification ont dû être posées au cours de l'échange technique compte tenu des nombreuses erreurs ou confusions identifiées dans le dossier initial. L'échange technique a permis néanmoins de clarifier tous les éléments.

De plus, des éléments manquants jugés comme prioritaires, comme une analyse des résultats par stade de fibrose, demandée lors de l'échange technique n'ont été documentée que de manière partielle, limitant grandement la portée des résultats transmis.

4. Annexe 3 – Synthèse de l'analyse critique

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 16 : Synthèse de l'analyse critique de l'évaluation économique

Libellé de la réserve	-	+	++
Choix structurants			
Absence de certaines stratégies comparatives		+	
Modélisation			
Incertitude quant à la comparabilité des patients issus des essais cliniques des comparateurs par rapport à la population simulée	-		
Mesure et valorisation des résultats de santé			
Incohérence dans certaines valeurs de décréments d'utilité liés au traitement dues à des sources de données hétérogènes	-		
Mesure et valorisation des coûts			
Détail insuffisant sur le calcul des coûts de traitement médicamenteux	-		
Hétérogénéité des perspectives selon les postes de coûts	-		
Hétérogénéité dans les méthodes d'estimation des coûts	-		
Présentation des résultats et analyses de sensibilité			
Analyse insuffisante de l'incertitude sur les valeurs d'utilité associées aux états de santé		+	
Analyses de sensibilité non réalisées chez les patients de génotype 1 cirrhotiques			++
Analyses de sensibilité probabilistes non réalisées sur la durée de traitement possible de la stratégie comparative ledipasvir/sofosbuvir (8, 12 ou 24 semaines de traitement en fonction des caractéristiques des patients)		+	
Analyses pour différents niveaux de prix revendiqué non réalisées par stade de fibrose chez les patients de génotype 1 pré-traités et absence de simulation d'un prix supérieur au prix revendiqué dans toutes les sous-populations		+	

5. Annexe 5 – Echange avec l'industriel

La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel ; elle est commune aux deux dossiers évalués simultanément.

L'industriel a adressé des réponses écrites à la HAS et a sollicité de les présenter à la sous-commission économie lors de la séance du 26 mars 2015.

Les éléments en gras doivent être traités en priorité. Lorsque des modifications de la modélisation sont demandées, l'ensemble des analyses mises à jour doit être fourni (y compris les analyses de sensibilité).

Concernant la structure du modèle :

1. Pouvez-vous discuter le choix d'avoir regroupé les patients aux stades F2-F3. Ce choix n'entraîne-t-il pas un risque de surestimer les patients qui atteignent le stade F4 ?
2. **Dans le rapport technique, il est prévu un arrêt précoce du traitement dans les cycles de « Traitement ». Comment est pris en compte le devenir de ces patients dans le modèle ? En effet, il est difficile de comprendre si l'évolution des patients en arrêt précoce de traitement est concomitante au traitement (au cours du même cycle) ou si le patient évolue au cycle suivant ?**
3. Le rapport mentionne des évolutions de la maladie hépatique non diagnostiquée. Ces évolutions sont-elles traitées dans le modèle (modifications de probabilités de transition, de coûts ou d'utilité, états de santé spécifiques) ? Si oui, comment ?

Concernant la population simulée :

4. Pouvez-vous nous confirmer que les caractéristiques de la population simulée, à savoir le sexe, le génotype et le poids corporel, présentées dans le tableau 4 du rapport technique pour les patients pré-traités sont les mêmes caractéristiques que celles appliquées aux patients naïfs de traitement ?
5. Les caractéristiques de la population simulée sont-elles comparables aux caractéristiques de la population intégrée dans les essais cliniques ?
6. La consommation d'alcool est susceptible de modifier l'évolution de la maladie ; quelles hypothèses avez-vous formulé sur ce point ?
7. Dans le tableau 4 (page 57), chez les patients pré-traités, la pondération de l'âge par stade histologique (Deuffic-Burban 2014) en fonction de la répartition des patients dans ces stades (Sthetos 2014) aboutit à un âge moyen pondéré de 55 ans, versus 58 ans selon la source Hépathér (ce qui s'explique probablement par le recours à des sources différentes). Pouvez-vous discuter l'impact de cet écart sur les résultats estimés ?

Concernant l'estimation des probabilités :

8. Dans le tableau 5 (pages 62 et suivantes du rapport technique), pouvez-vous nous confirmer que la probabilité de rechute tardive après RVS (dernière ligne du tableau) s'applique aux quatre états de santé ARN- (F0-F1, F2, F3 et F4) ?
9. Pouvez-vous nous confirmer que cette probabilité n'exprime que les rechutes tardives et ne tient pas compte des réinfections (l'explication de la probabilité fait référence à la rechute tardive, mais le rapport mentionne par ailleurs la possibilité d'une réinfection, à trois reprises page 44 par exemple) ? La description de l'état de santé n° 9 p 45 ne mentionne pas cette évolution pour le stade F4
10. Pouvez-vous discuter des deux valeurs de probabilité de transition conduisant à un état de transplantation hépatique (tableau 5) ; en effet dans les publications de Deuffic-Burban 2014, les probabilités de transition conduisant à cet état étaient beaucoup plus élevées ?
11. Pouvez-vous indiquer les taux de mortalité toutes causes pris en compte dans le modèle ?
12. Pouvez discuter le choix de ne pas avoir tenu compte de l'âge dans les probabilités d'évolution de la maladie ?

Concernant l'utilité associée aux états de santé

13. Pouvez-vous discuter des valeurs d'utilités obtenus dans votre étude avec celles utilisées dans l'étude de Deuffic-Burban (2014) pour les états de santé communs aux deux études ?
14. Pouvez-vous confirmer que le multiplicateur associé à l'ARN VHC positif ne s'applique dans le modèle qu'aux états F0-F1, F2-F3 et F4 (tableau 21, page 97) ?
15. Comment expliquez-vous que les décréments d'utilité affectés au traitement PEG + RBV + IP soient plus faibles que les décréments d'utilité affectés au traitement PEG + RIBA uniquement ? De même comment expliquez-vous l'absence de décréments d'utilité pour le traitement SOF+ PEG + RBV chez les patients pré-traités (tableau 21) ?

Concernant les coûts

16. Dans le tableau 22, page 103, pouvez-vous préciser pour chaque molécule si le prix provient de la base de données de l'assurance maladie ou s'il s'agit d'un prix ATU, et préciser la date à laquelle les coûts étaient applicables ? A partir de quelles hypothèses (prix par boîte, dose journalière, poids moyen ...) les coûts hebdomadaire ont-il été calculés ?
17. Dans l'estimation des coûts, les perspectives sont hétérogènes (perspective Assurance maladie pour les états de santé et une partie des événements indésirables vs perspective collective pour tous les autres coûts).
Les méthodes sont également hétérogènes : observations en pratique courante (états de santé et une partie des événements indésirables) vs valorisation d'un parcours de soins théorique
Pouvez-vous discuter l'impact de cette hétérogénéité sur les résultats obtenus ?

18. N'y a-t-il pas un risque de double compte entre les coûts ambulatoires par état de santé et les coûts de suivi après traitement ?
19. Concernant les coûts du patient décédé, ce coût se substitue-t-il au coût de l'état de santé, dès lors que le patient décède au cours du cycle dans cet état de santé ? Par exemple, si le patient décède au cours de la transplantation 1ère année, le coût de 27 554,99€ va être appliqué ou le coût de 60 130,95€ aurait été appliqué si le patient avait survécu ? ou est-ce que le tableau 26 correspond au surcoût du patient qui décède (et les 2 coûts sont alors additionnés l'année du décès) ?
Par ailleurs, dans le rapport technique le coût du patient décédé est plus faible que le celui du patient non décédé à l'inverse des données de l'annexe 2 ; comment expliquez-vous ces différences ?
20. Comment justifiez-vous le coût nul pour les états de santé hépatite chronique C modérée ARN négatif et cirrhose compensée ARN négatif alors que les patients dans ces états peuvent évoluer vers des complications de cirrhose et justifient donc un suivi médical spécifique (tableau 25) ?
21. Pouvez-vous confirmer que les coûts des consultations liés à la prise en charge des événements indésirables sont pris en compte dans les coûts de suivi pendant le traitement ?
22. Sur quels arguments avoir choisi d'exclure certains coûts de suivi de traitement biologique et de consultation (CS ophtalmologie, GGT, PAL...) ?

Concernant la présentation des résultats

L'analyse de référence définit des stratégies de comparaison seulement lorsque des études de phase III étaient disponibles. Cependant, au vu des données des RCP, certaines stratégies sont recommandées indépendamment de la disponibilité d'études de phase III. Ainsi, les stratégies manquantes ci-dessous, mentionnées en gras, sont attendues dans la modélisation dans l'analyse de référence.

Patient naïfs non cirrhotique	Patient naïf cirrhotique	Patient en échec non cirrhotique	Patient en échec cirrhotique
Génotype 1			
V/E + DSV 12S (G1b)	V/E + R + DSV 12S (G1b)	V/E + DSV 12S (G1b)	V/E + R + DSV 12S (G1b)
V/E + R + DSV 12S (G1a)	V/E + R + DSV 24S (G1a)	V/E + R + DSV 12S (G1a)	V/E + R + DSV 24S (G1a)
Absence de tt	Absence de tt	Absence de tt	Absence de tt
LDV/SOF 8S	LDV/SOF 12S	LDV/SOF 12S	LDV/SOF 12S
LDV/SOF 12S	LDV/SOF 24S	LDV/SOF 24S	LDV/SOF 24S
SIM + PR 24S	SIM + PR 24S	SIM + PR 24S	SIM + PR 24S
SOF + PR 12S	SOF + PR 12S	SIM + PR 48S	SIM + PR 48S
PR	PR	PR	PR
PR + BOC	PR + BOC	PR + BOC	PR + BOC

PR + TLV SOF + R 24S DCV + SOF 12S SIM + SOF 12S	PR + TLV DCV + SOF 12S DCV + SOF 24S DCV + SOF + R 24S DCV + SOF + R 12S SOF + PR 24S SIM + SOF +/-R12S SIM + SOF +/-R 24S SOF + R 24S	PR + TLV SOF + R 24S SOF + PR 12S SOF + PR 24S SIM + SOF 12S DCV + SOF 24S	PR + TLV SOF + R 24S SOF + PR 12S SOF + PR 24S SIM + SOF +/-R12S SIM + SOF +/-R 24S DCV + SOF 24S DCV + SOF + R 24S DCV + SOF + R 12S
Génotype 4			
V + R 12S Absence de tt PR SIM + PR 24S SOF + PR 12S LDV/SOF 8S/12S DCV + SOF 12S DCV + PR 24S SIM + SOF 12S SOF + R 24S		V + R 12S Absence de tt SIM + PR 48S SIM + PR 24S LDV/SOF 12S/24S SIM + SOF 12S DCV + SOF 12S DCV + SOF 24S SOF + PR 12S SOF + PR 24S DCV + PR 24S PR SOF + R 24S	

E : Exviera®; Tt : traitement ; V : Viekirax®

23. Quels sont les résultats complets (y compris les analyses de sensibilité et l'analyse en scénario de prix) d'analyses intégrant la mise à jour du prix revendiqué et l'ensemble des comparateurs envisageables (cf. tableau ci-dessus), pour les patients suivants, naïfs de traitement d'une part et pré-traités d'autre part ?

- Patients de génotype 1 atteints d'hépatite chronique C légère (F0-F1 combinés d'une part et F0 et F1 dissociés d'autre part)**
- Patients de génotype 1 atteints d'hépatite chronique C modérée (F2-F3 combinés d'une part et F2 et F3 dissociés d'autre part)**
- Patients de génotype 1 atteints cirrhose compensée**
- Patients de génotype 4 atteints d'hépatite chronique C légère (F0-F1 combinés d'une part et F0 et F1 dissociés d'autre part)**
- Patients de génotype 4 atteints d'hépatite chronique C modérée (F2-F3 combinés d'une part et F2 et F3 dissociés d'autre part)**
- Patients de génotype 4 atteints cirrhose compensée**

Concernant les analyses de sensibilité

- Concernant les analyses probabilistes, pouvez-vous préciser dans quels cas la distribution gamma ou triangulaire (page 114) s'applique et selon quels critères la distribution a finalement été choisie (pour le coût des états de santé, le coût des événements adverses, le coût associé aux traitements antiviraux, la progression de la fibrose et les probabilités de mortalité) ?
- Les paramètres intégrés dans l'analyse de sensibilité probabiliste dépendent des résultats de l'analyse déterministe. Varient-ils selon les analyses ou s'agit-il d'une sélection globale pour l'ensemble des analyses ? Les deux listes de paramètres apparaissent comme similaires, sauf pour le taux d'actualisation et les probabilités de mortalité (pages 113 et

- 114). S'agit-il des deux paramètres intégrés dans l'analyse déterministe et non intégrés dans l'analyse probabiliste ?
26. Page 114, à quoi correspondent exactement les « utilités relatives des traitements » et les « décréments d'utilités absolus » ?
27. Pouvez-vous confirmer que AbbVie 3D et AbbVie 2D dans les légendes des figures présentant les résultats des analyse de sensibilité probabilistes (pages 200, 202, 204 et 206) correspondent respectivement à Ombitasvir/Paritaprévir/Ritonavir+Dasabuvir et Ombitasvir/Paritaprévir/Ritonavir ?
28. Dans l'analyse de sensibilité déterministe, les décréments d'utilité de certains traitements n'ont pas de bornes hautes et bornes basses définies ; pouvez-vous intégrer une variation des décréments d'utilités associés au traitement pour tous les traitements en définissant une variation par hypothèse le cas échéant ?

Notifications d'erreurs :

29. Page 45 du rapport, dans l'état 8, deuxième puce, pouvez-vous nous confirmer qu'il faut lire « Progresser vers le stade hépatite modérée ARN+ » (et non « - ») ?
30. Dans le tableau 5 p 62 pouvez-vous expliquer la présence de 2 probabilités de transition de cirrhose compensée F4 à carcinome hépatocellulaire ; pouvez-vous confirmer qu'une des deux probabilités concerne l'évolution vers l'état encéphalopathie hépatique ? Si oui, laquelle ?
31. Les valeurs d'utilité du tableau 20 du rapport technique ne correspondent pas toutes à celles du tableau 12 de l'annexe 4 (pour les patients F2-F3 et la transplantation hépatique inversion de la 1ère année) ; pouvez-vous l'expliquer ?
32. Dans le tableau 23, pouvez-vous confirmer que le titre est erroné et qu'il faut lire coût de suivi pendant et après le traitement ? Pouvez-vous également confirmer que les intitulés de colonnes sont erronés et qu'il faut lire pour la 2^{er} colonne coût hebdomadaire pendant le traitement et pour la 3^{ème} colonne « coût forfaitaire après le traitement » ?
33. Pouvez-vous transmettre un tableau 17 rectifié, les intitulés des colonnes ne semblent pas correspondre aux données du tableau.

A la suite du projet d'avis validé le 7 avril 2015, l'industriel a souhaité présenter ses commentaires lors d'une audition qui a eu lieu le 26 mai 2015.

Bibliographie

La bibliographie est commune aux deux dossiers évalués simultanément.

- Agence de la biomedecine. Rapport annuel 2011 : http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport_reinvdef.pdf
- Alazawi W, Cunningham M, Dearden J, Foster GR. Systematic review: outcome of compensated cirrhosis due to chronic hepatitis C infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Aug;32(3):344-55.
- Alberti A. Impact of a sustained virological response on the long-term outcome of hepatitis C. *Liver Int*. 2011 Jan;31 Suppl 1:18-22.
- Aleman S, Rahbin N, Weiland O, Davidsdottir L, Hedenstierna M, Rose N, Verbaan H, Stål P, Carlsson T, Norrgren H, Ekbom A, Granath F, Hultcrantz R. A risk for hepatocellular carcinoma persists long-term after sustained virologic response in patients with hepatitis C-associated liver cirrhosis. *Clin Infect Dis*. 2013 Jul;57(2):230-6.
- Bustamante J, Rimola A, Ventura PJ, Navasa M, Cirera I, Reggiardo V, Rodés J. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 1999 May;30(5):890-5.
- CanQues 2014 (The Cancer Query System). <http://srab.cancer.gov/delay/canques.html>
- Cardoso AC, Moucari R, Figueiredo-Mendes C, Ripault MP, Giully N, Castelnau C, Boyer N, Asselah T, Martinot-Peignoux M, Maylin S, Carvalho-Filho RJ, Valla D, Bedossa P, Marcellin P. Impact of peginterferon and ribavirin therapy on hepatocellular carcinoma: incidence and survival in hepatitis C patients with advanced fibrosis. *J Hepatol*. 2010 May;52(5):652-7.
- Christensen E, Krintel JJ, Hansen SM, Johansen JK, Juhl E. Prognosis after the first episode of gastrointestinal bleeding or coma in cirrhosis. Survival and prognostic factors. *Scand J Gastroenterol*. 1989 Oct;24(8):999-1006.
- Deuffic-Burban S, Schwarzing M, Obach D, et al. Should we await IFN-free regimens to treat HCV genotype 1 treatment-naïve patients? A cost-effectiveness analysis (ANRS 95141). *Journal of hepatology*. 2014;61(1):7-14.
- Dhumeaux D., et al. Prise en charge des personnes infectées par le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C. Rapport de recommandations 2014.
- El-Serag HB, Everhart JE. Improved survival after variceal hemorrhage over an 11-year period in the Department of Veterans Affairs. *Am J Gastroenterol*. 2000 Dec;95(12):3566-73.
- HAS. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. Saint-Denis la Plaine 2011: HAS. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf
- Haute Autorité de Santé. Actes et prestations Affection de longue durée Hépatite chronique C ; décembre 2013.
- INED 2012 : <https://www.ined.fr/fr/tout-savoir-population/chiffres/france/mortalite-cause-deces/taux-mortalite-sexe-age/>
- InVS. Surveillance nationale de l'hépatite C à partir des pôles de référence. Données épidémiologiques 2001-2007 : <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Hepatites-virales/Hepatite-C>
- Koh C, Heller T, Haynes-Williams V, Hara K, Zhao X, Feld JJ, Kleiner DE, Rotman Y, Ghany MG, Liang TJ, Hoofnagle JH. Long-term outcome of chronic hepatitis C after sustained virological response to interferon-based therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 May;37(9):887-94.
- Lang K, Danchenko N, Gondek K, Shah S, Thompson D. The burden of illness associated with hepatocellular carcinoma in the United States. *J Hepatol*. 2009 Jan;50(1):89-99.

- Moreau R, Delègue P, Pessione F, Hillaire S, Durand F, Lebrech D, Valla DC. Clinical characteristics and outcome of patients with cirrhosis and refractory ascites. *Liver Int.* 2004 Oct;24(5):457-64.
- National Institute for Health and Care Excellence. Technology Appraisal TA252: Telaprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C. 2012. Available from <http://www.nice.org.uk/guidance/TA252>.
- National Institute for Health and Care Excellence. Technology Appraisal TA253: Boceprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C. 2012. Available from www.nice.org.uk/guidance/ta253
- Razavi H, Elkhoury AC, Elbasha E, Estes C, Pasini K, Poynard T, Kumar R. Chronic hepatitis C virus (HCV) disease burden and cost in the United States. *Hepatology.* 2013 Jun;57(6):2164-70.
- Salerno F, Borroni G, Moser P, Badalamenti S, Cassarà L, Maggi A, Fusini M, Cesana B. Survival and prognostic factors of cirrhotic patients with ascites: a study of 134 outpatients. *Am J Gastroenterol.* 1993 Apr;88(4):514-9.
- Siebert U, Alagoz O, Bayoumi AM, Jahn B, Owens DK, Cohen DJ, Kuntz KM; ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force. State-transition modeling: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--3. *Value Health.* 2012 Sep-Oct;15(6):812-20.
- Singal AG, Volk ML, Jensen D, Di Bisceglie AM, Schoenfeld PS. A sustained viral response is associated with reduced liver-related morbidity and mortality in patients with hepatitis C virus. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010 Mar;8(3):280-8, 288.
- Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology.* 2008 Aug;48(2):418-31.
- Thuluvath PJ, Krok KL, Segev DL, Yoo HY. Trends in post-liver transplant survival in patients with hepatitis C between 1991 and 2001 in the United States. *Liver Transpl.* 2007 May;13(5):719-24.
- Thuluvath PJ, Guidinger MK, Fung JJ, Johnson LB, Rayhill SC, Pelletier SJ. Liver transplantation in the United States, 1999-2008. *Am J Transplant.* 2010 Apr;10(4 Pt 2):1003-19.
- Veldt BJ, Saracco G, Boyer N, Cammà C, Bellobuono A, Hopf U, Castillo I, Weiland O, Nevens F, Hansen BE, Schalm SW. Long term clinical outcome of chronic hepatitis C patients with sustained virological response to interferon monotherapy. *Gut.* 2004 Oct;53(10):1504-8.
- Yousuf M, Nakano Y, Tanaka E, Sodeyama T, Kiyosawa K. Persistence of viremia in patients with type-C chronic hepatitis during long-term follow-up. *Scand J Gastroenterol.* 1992 Sep;27(9):812-6.
- Yu ML, Lin SM, Chuang WL, Dai CY, Wang JH, Lu SN, Sheen IS, Chang WY, Lee CM, Liaw YF. A sustained virological response to interferon or interferon/ribavirin reduces hepatocellular carcinoma and improves survival in chronic hepatitis C: a nationwide, multicentre study in Taiwan. *Antivir Ther.* 2006;11(8):985-94.

~



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