

AVIS D'EFFICIENCE

Harvoni®
(ledipasvir/sofosbuvir)

Dated de validation par la CEESP : 26 mai 2015

Sommaire

Abréviations	5
1. Avis de la Commission Evaluation Economique et de Santé Publique	6
1.1 Objectif et contexte de l'étude	6
1.2 Conformité de l'étude médico-économique aux recommandations méthodologiques de la HAS.....	6
1.2.1 Analyse coût-efficacité.....	6
1.2.1 Analyse d'impact budgétaire	7
1.3 Conclusion de la CEESP sur l'efficience.....	7
1.4 Conclusion de la CEESP sur l'impact budgétaire	8
1.5 Données complémentaires.....	9
2. Annexe 1 – Contexte de la demande	10
2.1 Objet de la demande	10
2.2 Produit et indication concernés par la demande.....	10
2.3 Historique d'autorisation de mise sur le marché	10
2.4 Historique du remboursement	11
2.5 Documents support de l'analyse critique	11
3. Annexe 2 - Analyse critique détaillée de l'étude médico-économique	12
3.1 Objectif de l'étude médico-économique proposée.....	12
3.1.1 Objectif tel que proposé par les auteurs.....	12
3.1.2 Analyse critique de l'objectif	12
3.2 Choix structurants concernant l'étude médico-économique	12
3.2.1 Les choix structurants tels que présentés par les auteurs	12
3.2.2 Analyse critique concernant les choix structurants.....	15
3.3 La modélisation	17
3.3.1 La modélisation telle que présentée par les auteurs	17
3.3.2 Analyse critique concernant la modélisation	25
3.4 Mesure et valorisation des états de santé.....	26
3.4.1 Evaluation des résultats de santé telle que présentée par les auteurs	26
3.4.2 Analyse critique de l'estimation des résultats de santé	29
3.5 Mesure et valorisation des coûts.....	30
3.5.1 Evaluation des coûts telle que présentée par les auteurs	30
3.5.2 Analyse critique de l'évaluation des coûts.....	34
3.6 Présentation des résultats et analyses de sensibilité	35
3.6.1 Présentation par les auteurs.....	35
3.6.2 Analyse critique de la présentation des résultats et de l'analyse de sensibilité	54
3.7 Commentaires généraux	55
4. Annexe 3 – Analyse critique détaillée de l'impact budgétaire	56
4.1 Objectif de l'analyse proposée	56
4.1.1 Objectif tel que proposé par les auteurs	56
4.1.2 Analyse critique de l'objectif	56
4.2 Choix structurants.....	56
4.2.1 Les choix structurants tels que présentés par les auteurs	56
4.2.2 Analyse critique concernant les choix structurants.....	58
4.3 Modélisation.....	59
4.3.1 La modélisation présentée par les auteurs.....	59
4.3.2 Analyse critique de la modélisation	62
4.4 Mesure et valorisation des coûts.....	63

4.4.1	Présentation par les auteurs.....	63
4.4.2	Analyse critique de la mesure et valorisation des coûts.....	63
4.5	Présentation des résultats et analyses de sensibilité	63
4.5.1	Présentation par les auteurs.....	63
4.5.2	Analyse critique de la présentation des résultats et des analyses de sensibilité	64
5.	Annexe 4 – Synthèse de l'analyse critique de l'étude médico-économique.....	65
6.	Annexe 5 – Echange avec l'industriel	66
	Bibliographie	71

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
ENCC.... échelle nationale des coûts complets
GT.....génotype
HAS..... Haute Autorité de Santé
LDV lédipasvir
PMSI..... programme médicalisé des systèmes d'information
PPTTC .. prix public toutes taxes comprises
PR interferon pégylé + ribavirine
QALY *quality adjusted life year*
R ribavirine
RCP résumé des caractéristiques du produit
RDCR.... ratio différentiel coût-résultat
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'efficience de l'association fixe ledipasvir/sofosbuvir (Harvoni®) dans le traitement de l'hépatite C chronique de génotypes 1, 3 et 4 chez les adultes, en comparaison aux autres stratégies envisageables.

Cette évaluation soutient une demande d'inscription sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités 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

La méthode sur laquelle repose l'étude médico-économique relative à l'association fixe ledipasvir/sofosbuvir 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 la gestion des analyses de sensibilité. L'intégration de trop nombreux paramètres, sans sélection ni justification a abouti à des analyses de sensibilité probabilistes partielles réalisées sur des comparaisons deux à deux. Celles-ci ne permettent pas de documenter suffisamment l'incertitude sur la construction de la frontière d'efficience et sur les valeurs des RDCR. Une analyse privilégiant les paramètres les plus pertinents et comparant l'ensemble des stratégies aurait permis de documenter l'incertitude.

Par ailleurs, l'évaluation économique soulève également des réserves importantes par rapport aux recommandations méthodologiques de la HAS.

Ces réserves portent sur :

- le choix des comparateurs ;
- la robustesse des données cliniques ;
- l'évaluation des coûts ;
- 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 différencierées selon le stade de fibrose, et de l'hétérogénéité des stratégies thérapeutiques envisageables selon les stades de fibrose d'autre part. Par conséquent, elle ne considère pas comme méthodologiquement recevable le calcul d'un ratio coût-efficacité moyen de l'association fixe ledipasvir/sofosbuvir dans l'ensemble de la population atteinte d'hépatite C chronique (F0-F4) ou dans une partie de la population (F2 à F4).

Enfin, la CEESP n'a pas considéré la modélisation d'une durée de traitement de 8 semaines chez les patients de génotype 4 naïfs non cirrhotiques, car elle est non conforme aux indications du RCP.

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

1.2.1 Analyse d'impact budgétaire

L'analyse d'impact budgétaire, telle que présentée par les auteurs, n'est pas recevable. En effet, la présentation des résultats ne permet pas de distinguer deux effets simulés simultanément, à savoir :

- La substitution à des traitements plus coûteux d'une part (daclatasvir et siméprévir en association avec le sofosbuvir) ;
- L'élargissement de la population cible à des stades plus précoce de traitement d'autre part.

Dans la mesure où ces effets sont le résultat d'une stratégie industrielle de prise de parts de marché d'une part et d'une politique de santé publique définissant les patients éligibles à un traitement d'autre part, la CEESP aurait souhaité observer chacun de ces effets séparément.

1.3 Conclusion de la CEESP sur l'efficience

La CEESP considère que les réserves méthodologiques invalident les résultats tels que présentés par les auteurs dans l'analyse de référence.

Considérant les réserves méthodologiques majeures énoncées, la CEESP conclut que l'efficience du ledipasvir en association avec le sofosbuvir n'est pas démontrée.

La CEESP souhaite néanmoins préciser que, dans l'analyse de référence, pour les sous-populations dans lesquelles plusieurs durées de traitement peuvent être envisagées (8 ou 12 semaines de traitement dans certains cas, 12 ou 24 semaines dans d'autres cas), les auteurs ont fait le choix de modéliser deux situations, simulant chacune des durées de traitement pour 100% des patients. Si ce choix est méthodologiquement recevable, l'hétérogénéité des résultats, conduisant à des RDCR variant d'un rapport de un à dix, la modification dans certains cas des stratégies situées sur la frontière d'efficience, et l'absence de données permettant d'envisager la répartition probable des durées de traitement au sein des sous-populations, augmentent considérablement l'incertitude quant à l'efficience des stratégies évaluées. Cette incertitude est d'autant plus forte que le coût du traitement est directement proportionnel à la durée de traitement.

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.

La CEESP précise également que, faute de données d'efficacité publiées, les résultats présentés ne tiennent pas compte de tous les comparateurs actuellement envisageables, notamment l'association fixe ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec ou sans dasabuvir pourtant prise en compte dans l'analyse d'impact budgétaire. Cette stratégie aurait constitué un comparateur pertinent dans l'analyse de l'efficience et son absence limite de façon importante la portée des résultats présentés.

Par ailleurs, les erreurs identifiées au cours de l'analyse limitent également fortement la confiance accordée aux résultats présentés.

Dans le génotype 3, chez les patients naïfs non cirrhotiques le traitement n'étant pas recommandé dans le RCP, l'efficience n'a pas été évaluée.

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 efficientes à l'inverse des stratégies plus anciennes. Un prix inférieur du sofosbuvir modifierait la liste des stratégies sur la frontière d'efficience 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'efficience de l'ensemble des traitements de l'hépatite C.

1.4 Conclusion de la CEESP sur l'impact budgétaire

La CEESP souligne l'intérêt d'avoir effectué une analyse d'impact budgétaire au vu des enjeux actuels avec l'arrivée des nouveaux antiviraux d'action direct dans la prise en charge de l'hépatite C.

La CEESP souligne que l'économie présentée par la mise sur le marché de l'association ledipasvir/sofosbuvir documente l'impact de l'arrivée simultanée de deux associations fixes (ledipasvir/sofosbuvir et ombitasvir / paritaprévir / ritonavir avec ou sans dasabuvir), sans présenter l'effet propre de chaque association fixe. De plus, elle repose sur plusieurs hypothèses très incertaines, limitant considérablement la confiance accordée aux résultats :

- un différentiel de prix entre des produits actuellement financés sous ATU avec un prix libre (daclatasvir et siméprévir) *versus* des produits valorisés au prix revendiqué (ledipasvir/sofosbuvir), ce qui tend à favoriser ces derniers produits et une hypothèse d'équivalence de prix entre l'association fixe ledipasvir/sofosbuvir et l'association fixe ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec ou sans dasabuvir.
- une pénétration forte sur le marché des associations fixes avec une part de marché de 90% dès l'année 2015, ce qui correspond à la disparition quasiment immédiate du daclatasvir et du siméprévir. Cette hypothèse soulève des questions sur la stratégie industrielle envisagée dans une situation où le siméprévir et le daclatasvir ne peuvent être utilisés qu'en association au sofosbuvir, commercialisé par le même laboratoire que le produit évalué.
- des durées de traitement systématiquement déterminées selon un choix favorable aux associations fixes.

De plus, les économies sont estimées sur la base d'un élargissement de la population traitée avec un traitement plus précoce des patients chaque année. Elles reposent sur l'hypothèse que les patients seraient traités plus tôt quel que soit le traitement, alors que plusieurs de ces traitements ne sont pas efficaces aux stades les plus précoce de la maladie, ce qui revient à augmenter artificiellement le coût de la situation de référence par rapport aux patients actuellement traités et donc à augmenter l'économie attendue des nouveaux produits.

Toutes ces hypothèses sont très favorables au produit évalué et contribuent à augmenter l'économie réalisée calculée dans l'analyse. L'économie réalisée doit donc être considérée comme un maximum très peu probable.

L'augmentation de la population traitée par le traitement de patients à un stade plus précoce de la maladie conduit à une augmentation de l'impact budgétaire par rapport à une estimation dans laquelle le traitement serait envisagé dans les mêmes indications qu'en 2014. D'après les auteurs, le surcoût de cette augmentation serait moindre avec les nouvelles associations fixes compte tenu de leur coût plus faible.

La CEESP aurait souhaité avoir une estimation du surcoût lié au traitement des patients à un stade plus précoce de la maladie au fil des années.

Enfin, l'incertitude sur les parts de marché des différents produits est très peu analysée puisque celles-ci ne varient que de 10% maximum.

1.5 Données complémentaires

Il est attendu, à terme, une réévaluation économique de l'association fixe ledipasvir/sofosbuvir dans la stratégie thérapeutique, corigeant l'ensemble des limites détaillées dans l'annexe technique ci-après et intégrant les données disponibles sur l'usage des traitements en pratique courante.

La documentation des durées de traitement observées dans les différentes sous-populations ainsi qu'une comparaison à l'association fixe ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec ou sans dasabuvir, sur la base de données cliniques comparatives, dans la mesure du possible, sont particulièrement attendues.

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

2. Annexe 1 – Contexte de la demande

2.1 Objet de la demande

L'évaluation économique de l'association ledipasvir/sofosbuvir est déposée auprès de la CEESP par le laboratoire Gilead Sciences dans le cadre d'une première inscription sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux et sur la liste de spécialités agréées 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

Ledipasvir/sofosbuvir est la 1^{ère} association fixe dans le traitement de l'hépatite C disponible en un comprimé unique par jour. Cette association est composée de :

- sofosbuvir, 1^{er} analogue nucléotidique spécifique du virus de l'hépatite C (VHC), inhibiteur de la polymérase NS5B,
- ledipasvir, nouvel agent analogue nucléotidique spécifique du virus de l'hépatite C (VHC), inhibiteur du complexe de réplication NS5A.

L'étude économique porte sur le traitement de l'hépatite C chronique de génotypes 1, 3 et 4.

Dans cette indication, le traitement est administré en une dose orale journalière (90 mg de ledipasvir et 400 mg de sofosbuvir), sur une durée de traitement de 8, 12 ou 24 semaines.

Le laboratoire revendique un prix de [REDACTED] € par jour en PFHT, soit [REDACTED] € par jour PPTTC.

2.3 Historique d'autorisation de mise sur le marché

L'association ledipasvir/sofosbuvir a fait l'objet d'une ATU de cohorte le 14 novembre 2014 « pour le traitement de patients adultes atteints d'infection virale C chronique et :

- présentant une maladie à un stade avancé (avec fibrose hépatique F3/F4 ou présentant des manifestations extra-hépatiques du VHC), ou
- sont sur liste d'attente pour une transplantation hépatique, ou
- ont subi une transplantation hépatique et présentent une récurrence de l'infection par le virus de l'hépatite C, ou
- ont subi une transplantation rénale. »

L'association ledipasvir/sofosbuvir a reçu un avis favorable du CHMP le 25 septembre 2014 à l'issue d'une procédure d'évaluation accélérée, en raison de l'impact de santé publique attendu considéré comme potentiellement majeur et compte-tenu du besoin médical important dans cette pathologie.

L'autorisation européenne de mise sur le marché de ledipasvir/sofosbuvir dans l'indication concernée par la demande a été accordée le 17 novembre 2014.

2.4 Historique du remboursement

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

Le sofosbuvir (Sovaldi®), un des composants de l'association fixe, a obtenu une autorisation européenne de mise sur le marché dans l'indication concernée par la demande le 16 janvier 2014. La spécialité est inscrite depuis le 04 novembre 2014 sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics.

2.5 Documents support de l'analyse critique

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

- un rapport de présentation (8 décembre 2014),
- un dossier médico-économique incluant deux rapports techniques (méthode et synthèse des résultats - résultats détaillés),
- une version électronique du modèle médico-économique,
- un rapport technique d'impact budgétaire,
- une version électronique du modèle d'impact budgétaire.

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

L'analyse critique détaillée est jointe en annexe (annexe 2 : analyse critique de l'étude médico-économique, annexe 3 : analyse critique de l'impact budgétaire, annexe 4 : synthèse de l'analyse critique, annexe 5 : 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'efficience de l'association ledipasvir/sofosbuvir avec ou sans ribavirine, chez les patients de génotype 1, 3 et 4, par rapport à d'autres stratégies envisageables, en considérant le stade de fibrose, le statut du patient par rapport au traitement antiviral (naïf ou en échec de traitement) et la présence ou non d'une co-infection VIH-1.

3.1.2 Analyse critique de l'objectif

L'objectif d'une évaluation de l'efficience dans l'indication demandée est conforme aux 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 prenant en compte les coûts médicaux directs pour l'ensemble des payeurs.

► L'horizon temporel et l'actualisation

L'horizon temporel retenu dans l'ensemble des analyses est la vie entière, soit 100 ans dans la modélisation.

Le taux d'actualisation est de 4%. Il est appliqué aux coûts et aux résultats de chaque traitement. Une analyse à taux nul a également été réalisée.

► La population d'analyse

La population d'analyse concerne les patients infectés par le VHC de génotype 1, 3 et 4. Ces patients correspondent à la population des études de phase III ION-1, ION-2 et ION-3 ainsi qu'à celles des études de phase II.

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

- le stade de la maladie : patients cirrhotiques (F4) et non cirrhotiques (F0, F1, F2, F3, F0-F1 et F2-F3) ;
- le statut du patient : naïf et en échec de traitement (en différenciant un traitement préalable avec ou sans inhibiteur de protéase pour le génotype 1) ;
- l'éventuelle co-infection par le VIH-1.

Les auteurs ont ainsi modélisé 44 sous-populations.

Les études ont été réalisées selon les indications du RCP de Harvoni®. En conséquence, aucune analyse incluant des patients de génotype 3 naïfs non-cirrhotiques n'a été effectuée.

► **Les stratégies comparées**

Les stratégies thérapeutiques retenues par les auteurs dépendent de la population analysée et des RCP des produits.

Les stratégies pour les populations mono-infectées sont regroupées dans les tableaux ci-dessous.

Concernant les populations co-infectées par le VIH-1, les auteurs ont utilisé les mêmes stratégies que les patients mono-infectés à l'exception des stratégies à base de daclatasvir, puisque les données actuelles du RCP ne recommandent pas ce traitement chez les patients co-infectés par le VIH-1

Tableau 1. Génotype 1

Génotype 1 mono-infecté			
Population considérée	Stratégie analysée	Stratégie comparative	
Naïf	Non cirrhotique	LDV/SOF 8 S LDV/SOF 12 S	SOF+DCV 12S SOF+PR 12S BOC+PR TVR+PR SMV+SOF 12S SMV+PR 24S PR SOF+R 24S Absence de traitement
	Cirrhotique	LDV/SOF 12 S LDV/SOF 24S	SOF+DCV 12S SOF+PR 12S BOC+PR TVR+PR SMV+SOF 12S SMV+PR 24S SOF+DCV 24S SOF+DCV+R 12S SOF+DCV+R 24S SMV+SOF+R 12S SMV+SOF+R 24S SOF+PR 24S SOF+R 24S SMV+SOF 24S PR SMV+PR 48S*
	Non cirrhotique	LDV/SOF 12 S LDV/SOF 24 S	SOF+DCV 24S SOF+PR 12S BOC+PR TVR+PR SMV+SOF 12S SMV+PR 24S SOF+R 24S SOF+PR 24S SMV+PR 48S
	Cirrhotique	LDV/SOF 12 S LDV/SOF 24 S	SOF+DCV 24S SOF+PR 12S BOC+PR TVR+PR SMV+SOF 12S SMV+PR 24S SOF+DCV+R 12S SOF+DCV+R 24S SMV+SOF+R 12S SMV+SOF+R 24S
Expérimenté PR	Non cirrhotique	LDV/SOF 12 S LDV/SOF 24 S	SOF+DCV 24S SOF+PR 12S BOC+PR TVR+PR SMV+SOF 12S SMV+PR 24S SOF+R 24S SOF+PR 24S SMV+PR 48S
	Cirrhotique	LDV/SOF 12 S LDV/SOF 24 S	SOF+DCV 24S SOF+PR 12S BOC+PR TVR+PR SMV+SOF 12S SMV+PR 24S SOF+DCV+R 12S SOF+DCV+R 24S SMV+SOF+R 12S SMV+SOF+R 24S

			SOF+PR 24S SMV+PR 48S SMV+SOF 24S SOF+R 24S
Expérimenté IP	Non cirrhotique	LDV/SOF 12 S SOF/LDV 24 S	SOF+DCV 24S SOF+PR 12S SMV+SOF 12S SMV+PR 24S PR SOF+R 24S SOF+PR 24S SMV+PR 48S
	cirrhotique	LDV/SOF 12 S LDV/SOF 24 S	SOF+DCV 24S SOF+PR 12S SMV+SOF 12S SMV+PR 24S SOF+DCV+R 12S SOF+DCV+R 24S SMV+SOF+R 12S SMV+SOF+R 24S SOF+PR 24S SMV+PR 48S SIM+SOF 24S SOF+R 24S

BOC : bocéprévir, DCV : daclatasvir, LDV : léripasvir, IP : inhibiteurs de la protéase (TVR et BOC), PR : interféron pégylé + ribavirine, R : ribavirine, SMV : siméprévir, SOF : sofosbuvir, TVR : télaprévir.

* stratégie modélisée uniquement chez les patients co-infectés VIH-1

Tableau 2. Génotype 3

Génotype 3 mono-infecté			
Population considérée		Stratégie analysée	Stratégie comparative
Naïf	Non cirrhotique	Non analysé (non recommandé dans le RCP)	SOF+PR 12S SOF+R 24S SOF+DCV+R 24S PR
	Cirrhotique	LDV/SOF+R 24S	SOF+PR 12S SOF+R 24S SOF+DCV+R 24S
En échec	Non cirrhotique	LDV/SOF+R 24S	SOF+PR 12S SOF+R 24S SOF+DCV+R 24S
	Cirrhotique		SOF+PR 12S SOF+R 24S SOF+DCV+R 24S

DCV : daclatasvir, LDV : léripasvir, PR : interféron pégylé + ribavirine, R : ribavirine, SMV : siméprévir, SOF : sofosbuvir.

Tableau 3. Génotype 4

Génotype 4 mono-infecté			
Population considérée		Stratégie analysée	Stratégie comparative
Naïf	Non cirrhotique	LDV/SOF 8 S LDV/SOF 12 S	SOF+DCV 12S SOF+PR 12S SMV+SOF 12S SMV+PR 24S DCV+PR 24S PR SOF+R 24S Absence de traitement
	Cirrhotique	LDV/SOF 12S LDV/SOF 24S	SOF+DCV 12S SOF+PR 12S

			SMV+SOF 12S SMV+PR 24S DCV+PR 24S SOF+DCV 24S SOF+DCV+R 24S SMV+SOF+R 12S SMV+SOF+R 24S SOF+PR 24S PR SOF+R 24S SMV+SOF 24S SMV+PR 48S*
En échec	Non cirrhotique	LDV/SOF 12 S LDV/SOF 24 S	SOF+DCV 24S SOF+PR 12S SMV+SOF 12S SMV+PR 24S DCV+PR 24S SOF+R 24S SOF+PR 24S SMV+PR 48S PR
	Cirrhotique	LDV/SOF 12S LDV/SOF 24S	SOF+DCV 24S SOF+PR 12S SMV+SOF 12S SMV+PR 24S DCV+PR 24S SOF+DCV+R 12S SOF+DCV+R 24S SMV+SOF+R 12S SMV+SOF+R 24S SOF+PR 24S SMV+PR 48S SOF+R 24S SMV+SOF 24S

DCV : daclatasvir, LDV : lédipasvir, PR : interféron pégylé + ribavirine, R : ribavirine, SMV : siméprévir, SOF : sofosbuvir.

* stratégie modélisée uniquement chez les patients co-infectés VIH-1

3.2.2 Analyse critique concernant les choix structurants

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

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

► 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, 3 et 4) et aux recommandations de la HAS, dès lors que des résultats différents sont

attendus selon les sous-groupes (distinction par stade de fibrose, par statut du patient - naïf ou en échec de traitement - par durée de traitement et par la présence ou non d'une co-infection avec le VIH-1).

► **Les stratégies comparées**

D'après le RCP du produit, les durées de traitement suivantes sont envisageables selon les caractéristiques des patients :

- patients naïfs non cirrhotiques: 12 ou 8 semaines de traitement (seulement pour le génotype 1) ;
- patients pré-traités non cirrhotiques : 12 ou 24 semaines de traitement ;
- patients cirrhotiques : 24 ou 12 semaines de traitement.

Le choix fait par les auteurs de simuler des analyses dans lesquelles 100% des patients suivent une des deux durées de traitement permet de documenter les résultats extrêmes en termes d'efficience mais peut limiter la documentation de l'efficience attendue si les résultats sont très hétérogènes entre ces deux situations.

Le choix d'attribuer un pourcentage de patients éligibles à une durée de traitement par rapport à une autre, sous réserve de faire suffisamment varier ce taux dans des analyses de sensibilité, aurait pu être envisagé.

Dans le génotype 4, pour les patients naïfs non cirrhotiques, les auteurs ont modélisé deux durées de traitement :

- une durée de 12 semaines de traitement, comme recommandé dans le RCP ;
- une durée de 8 semaines ; **cependant, cette durée de traitement n'est pas recommandée dans le RCP du produit.**

La plupart des stratégies comparatives ont été intégrées dans la modélisation. En l'absence de données dans certaines sous-populations, des hypothèses d'efficacité ont été formulées. Cependant, certaines stratégies comparatives n'ont pas été retenues dans la modélisation, sans que ce choix ne soit discuté par les auteurs. Les stratégies manquantes sont décrites ci-dessous par génotype.

Génotype 1

L'association interféron pégylé + ribavirine n'a pas été modélisée dans les sous-populations suivantes :

- patients non cirrhotiques mono-infectés en échec d'un traitement PR (dans la sous-population 12S et 24S de traitement par LDV/SOF) ;
- patients non cirrhotiques mono et co-infectés en échec d'un traitement IP (dans la sous-population 24S de traitement par LDV/SOF) ;
- patients non cirrhotiques co-infectés en échec d'un traitement IP (dans la sous-population 12S de traitement par LDV/SOF) ;
- patients cirrhotiques mono et co-infectés en échec d'un traitement PR (dans la sous-population 12S et 24S de traitement par LDV/SOF) ;
- patients cirrhotiques mono et co-infectés en échec d'un traitement IP (dans la sous-population 12S et 24S de traitement par LDV/SOF) ;
- patients cirrhotiques naïfs (dans la sous-population 24S de traitement par LDV/SOF).

D'autres stratégies sont également manquantes dans certaines sous-populations :

- DCV+SOF 12S, SOF+PR 24S et SIM+SOF 24S chez les patients cirrhotiques mono-infectés naïfs, dans la sous-population 24S de traitement par LDV/SOF ;
- DCV+SOF+R 12S chez les patients cirrhotiques mono-infectés en échec d'un traitement par PR et IP, dans la sous-population 24S de traitement par LDV/SOF.

Génotype 3

L'association interféron pégylé + ribavirine n'a pas été modélisée chez les patients en échec d'un traitement.

Génotype 4

L'association interféron pégylé + ribavirine n'a pas été modélisée dans les sous-populations suivantes :

- Patients non cirrhotiques mono et co-infectés en échec de traitement, dans la sous-population 12S de traitement par LDV/SOF ;
- Patients cirrhotiques mono et co-infectés en échec de traitement, dans la sous-population 12S et 24S de traitement par LDV/SOF.

Il semblerait qu'une inversion des comparateurs à base de daclatasvir (DCV + PR 24S et SOF + DCV 24S) chez les patients non cirrhotiques mono et co-infectés en échec de traitement ait été effectuée.

D'autres stratégies sont également manquantes dans certaines sous-populations :

- SOF+R 24S chez les patients cirrhotiques naïfs co-infectés dans la sous-population 12S et 24S de traitement par LDV/SOF et chez les patients cirrhotiques mono-infectés en échec de traitement dans la sous-population 12S de traitement par LDV/SOF ;
- DCV+SOF 12S chez les patients cirrhotiques naïfs mono-infectés dans la sous-population 24S de traitement par LDV/SOF ;
- SMV+SOF 24S chez les patients cirrhotiques mono et co-infectés en échec de traitement dans la sous-population 12S de traitement par LDV/SOF ainsi que chez les patients cirrhotiques co-infectés en échec de traitement dans la sous-population 24S de traitement par LDV/SOF ;
- DCV+SOF+R 12S chez les patients cirrhotiques mono-infectés en échec de traitement dans la sous-population 24S de traitement par LDV/SOF.

Néanmoins, la stratégie de traitement PR chez les patients en échec de traitement PR semble peu envisageable à l'heure actuelle avec l'arrivée des nouveaux traitements antiviraux.

3.3 La modélisation

3.3.1 La modélisation telle que présentée par les auteurs

► La structure du modèle

Type de modèle

Le modèle, de type Markov, est adapté du modèle publié par Deuffic-Burban *et al.* (2014) et simule le devenir d'une cohorte de patients sur un horizon temporel vie entière (100 ans).

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

- du génotype (1, 3 ou 4) ;
- du statut naïf ou en échec du patient selon le génotype ;
- du statut cirrhotique (F4) ou non cirrhotique (F0 à F3) selon le génotype ;
- de l'état co-infecté ou non par le VIH-1 selon le génotype.

Description des états de santé

Le modèle comprend seize états de santé :

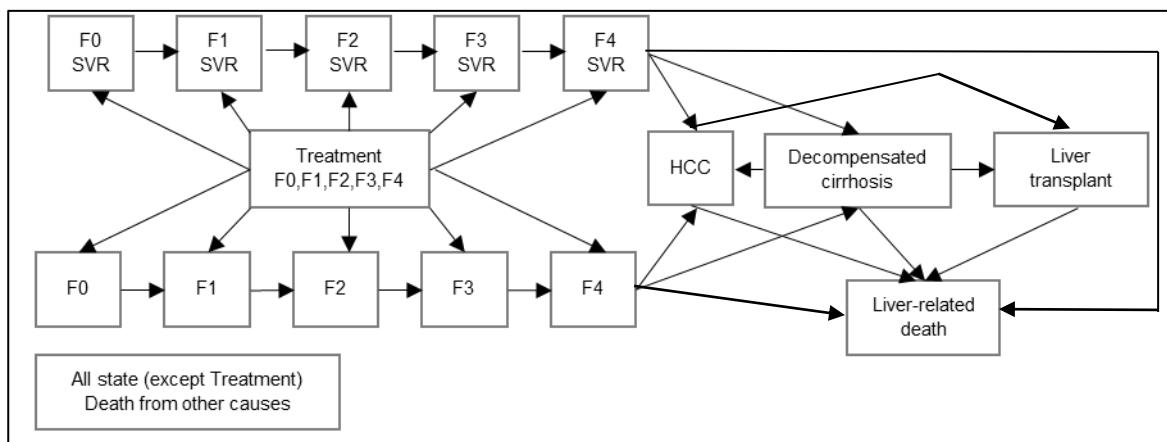
- Un état d'entrée dans le modèle correspondant à l'initiation du traitement. Les patients y restent un cycle.

A partir du deuxième cycle, les patients évoluent selon leur statut RVS/non RVS en fonction de l'efficacité du traitement :

- Cinq états de progression de l'hépatite C chronique selon le score Métavir : F0, F1, F2, F3 et F4 chez les patients atteignant l'état RVS à l'issue du premier cycle.
- Cinq états de progression de l'hépatite C chronique selon le score Métavir : F0, F1, F2, F3 et F4 chez les patients n'atteignant pas l'état RVS à l'issue du premier cycle.
- Trois états de progression de la maladie hépatique chronique sont prévus à partir de l'état F4 RVS ou F4 non RVS: carcinome hépatocellulaire, cirrhose décompensée et transplantation hépatique.
- Deux états décès absorbant correspondant aux décès liés à la pathologie ou non.

La figure ci-dessous présente les progressions possibles dans le modèle.

Figure 1. Modèle de Markov (source : industriel)



Principales hypothèses simplificatrices sur les états de santé

La possibilité de progression et de décès est exclue pendant la phase de traitement (cycle 1) compte-tenu de son caractère négligeable dans un cycle unique.

Les patients avec RVS aux stades F0-F4 continuent d'évoluer vers des stades de fibrose plus avancés avec une cinétique inférieure à celle des patients non-RVS.

Le modèle ne prend pas en compte le passage du stade F3 au stade carcinome hépatocellulaire compte-tenu de la faible fréquence de cette transition. 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 allant jusqu'à 48 semaines.

► La population simulée

Comme rappelé précédemment, les patients de génotype 3 naïfs non cirrhotiques n'ont pas été simulés dans le modèle conformément au RCP du produit évalué.

Les caractéristiques des patients (âge, sexe et consommation d'alcool) simulés proviennent de la publication de Deuffic-Burban *et al.* (2012). Le poids moyen a été déterminé à partir de données de l'INSEE. Les données sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 4. Caractéristiques des patients simulés dans le modèle

Paramètres	Valeurs	Sources
Age moyen	54 ans	Deuffic-Burban, 2012
Homme	58 %	Deuffic-Burban, 2012
Femme	42 %	Deuffic-Burban, 2012
Poids moyen	71 kg	INSEE
Consommation d'alcool > 50g/j	13%	Deuffic-Burban, 2012

Le modèle prévoit de simuler 7 situations cliniques dépendantes de la répartition par stade de fibrose du patient à l'initiation du traitement, de 2 façons différentes :

- soit en simulant le devenir de patients répartis de manière exclusive dans un stade de fibrose donné auquel le traitement est initié (100% dans F0, F1, F2, F3 ou F4) ;
- soit en simulant le devenir de patients répartis de manière différente par stade de fibrose
 - 50% de F0 et 50% de F1,
 - 50% de F2 et 50% de F3.

► L'estimation des probabilités

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

Les probabilités de transition entre les différents stades de fibrose proviennent de l'étude de Deuffic-Burban *et al.* (2014) tenant compte du sexe, de l'âge et de la consommation d'alcool.

Les probabilités de transition chez les patients consommateurs de plus de 50 g d'alcool par jour ont été obtenues en multipliant par 3 les probabilités des patients avec consommation d'alcool < 50 g/jour pour les patients non-cirrhotiques (F0, F1, F2 et F3) et par 4,5 pour les patients cirrhotiques (F4). Les probabilités de transition sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Tableau 5. Probabilité de transition pour l'évolution de la fibrose (F0, F1, F2, F3 et F4) chez les patients non RVS mono-infectés

Age	Alcool < 50 g/jour	Alcool > 50 g/jour (jusqu'à F3)	Alcool > 50 g/jour (F3-F4)	Source
Femmes				
< 40 ans	0,0490	0,1470	0,2205	Deuffic-Burban, 2014
41-50 ans	0,0520	0,1560	0,2340	
51-60 ans	0,0550	0,1650	0,2475	
61-70 ans	0,0890	0,2670	0,4005	
71-80 ans	0,0770	0,2310	0,3465	
81-90 ans	0,0770	0,2310	0,3465	
> 90 ans	0,0770	0,2310	0,3465	
Hommes				
< 40 ans	0,0350	0,1050	0,1575	Deuffic-Burban, 2014
41-50 ans	0,0940	0,2820	0,4230	
51-60 ans	0,1410	0,4230	0,6345	
61-70 ans	0,2440	0,7320	1,0980	
71-80 ans	0,1930	0,5790	0,8685	
81-90 ans	0,1930	0,5790	0,8685	
> 90 ans	0,1930	0,5790	0,8685	

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

Les probabilités de transition pour les états « complications » sont issues des travaux de Deuffic-Burban publiés en 2008 et 2014.

Les auteurs ont considéré dans le modèle que la probabilité de transition de l'état cirrhose décompensée vers le carcinome hépatocellulaire était identique à la probabilité de transition entre l'état cirrhose (F4) et le carcinome hépatocellulaire.

Les 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 non RVS

	Alcool < 50 g/j	Alcool > 50 g/j	Source
Tous les patients	0,0500	0,2060	Deuffic-Burban, 2008

Tableau 7. Probabilités de transition de la cirrhose et de la cirrhose décompensée au carcinome hépatocellulaire chez les patients non RVS

Femme	Valeur	Homme	Valeur	Source
< 40 ans	0,005	< 40 ans	0,010	Deuffic-Burban, 2014
41 – 50 ans	0,009	41 – 50 ans	0,020	
51 – 60 ans	0,015	51 – 60 ans	0,033	
61 – 70 ans	0,025	61 – 70 ans	0,053	
71 – 80 ans	0,041	71 – 80 ans	0,087	
81 – 90 ans	0,067	81 – 90 ans	0,141	
> 90 ans	0,109	> 90 ans	0,230	

Tableau 8. Probabilités de transition vers la transplantation hépatique et le décès lié à la pathologie chez les patients non RVS

Cirrhose vers décès lié à la pathologie		
Tous les patients	0,010	Deuffic-Burban, 2014
Cirrhose décompensée vers transplantation		
1ère année	0,000	Deuffic-Burban, 2014
Années suivantes	0,120	
Cirrhose décompensée vers décès lié à la pathologie		
1ère année	0,390	Deuffic-Burban, 2014
Années suivantes	0,125	
Carcinome hépatocellulaire vers transplantation hépatique		
1ère année	0,000	Deuffic-Burban, 2014
Années suivantes	0,170	
Carcinome hépatocellulaire vers décès lié à la pathologie		
1ère année	0,540	Deuffic-Burban, 2014
Années suivantes	0,270	
Transplantation hépatique vers décès lié à la pathologie		
1ère année	0,160	Deuffic-Burban, 2014
Années suivantes	0,032	

Probabilités de transition chez les patients RVS

Les probabilités entre chaque stade de fibrose ont été estimées à partir de l'hypothèse de Poynard *et al.* 2013 considérant que les patients aux stades F0, F1, F2 et F3 progressent 10 fois moins vite que les patients non RVS. Un risque relatif de 0,1 a donc été appliqué aux probabilités de transition chez les patients non RVS.

Concernant les probabilités de transition menant le patient au stade F4 vers le carcinome hépatocellulaire, la transplantation hépatique et le décès lié à la pathologie, les auteurs ont utilisé les coefficients de risques relatifs issus du modèle de Deuffic-Burban *et al.* 2014.

Les auteurs ont utilisé les probabilités de transition des patients non-RVS pour les autres complications de la cirrhose :

- passage de la cirrhose décompensée à la transplantation hépatique et au décès lié à la maladie ;
- passage du carcinome hépatocellulaire à la transplantation hépatique et au décès lié à la maladie ;
- passage de la transplantation hépatique au décès lié à la maladie.

Tout comme chez les patients non-RVS, il a été considéré dans le modèle que la probabilité de transition de l'état cirrhose décompensée vers le carcinome hépatocellulaire était identique à la probabilité de transition entre l'état cirrhose (F4) et le carcinome hépatocellulaire.

Tableau 9. Probabilités de transition de la cirrhose à la cirrhose décompensée chez les patients RVS

	Alcool < 50 g/j	Alcool > 50 g/j	Source
Tous les patients	0,004	0,165	Deuffic-Burban, 2014

Tableau 10. Probabilités de transition de la cirrhose et de la cirrhose décompensée au carcinome hépatocellulaire chez les patients RVS

Femme	Valeur	Homme	Valeur	Source
< 40 ans	0,001	< 40 ans	0,003	Deuffic-Burban, 2014
41 – 50 ans	0,003	41 – 50 ans	0,005	
51 – 60 ans	0,004	51 – 60 ans	0,009	
61 – 70 ans	0,007	61 – 70 ans	0,014	
71 – 80 ans	0,011	71 – 80 ans	0,023	
81 – 90 ans	0,018	81 – 90 ans	0,038	
> 90 ans	0,029	> 90 ans	0,062	

Tableau 11. Probabilités de transition de la cirrhose au décès lié à la pathologie chez les patients RVS

	Valeur	Source
Tous les patients	0,001	Deuffic-Burban, 2014

Probabilités de transition chez les patients co-infectés par le VIH

Il a été considéré dans ce modèle que les probabilités de transition chez les co-infectés étaient identiques aux patients mono-infectés.

Probabilité de décès dans la population générale

Les probabilités de décès dans la population générale ont été estimées à partir des données publiées par l'INSEE en 2012.

Tableau 12 : Probabilités de décès dans la population générale

Femme	Valeur	Homme	Valeur	Source
< 40 ans	0,0003	< 40 ans	0,0007	INSEE, 2012
41 – 50 ans	0,0014	41 – 50 ans	0,0027	
51 – 60 ans	0,0031	51 – 60 ans	0,0069	
61 – 70 ans	0,0058	61 – 70 ans	0,0133	

71 – 80 ans	0,0144	71 – 80 ans	0,0282	
81 – 90 ans	0,0531	81 – 90 ans	0,0812	
> 90 ans	0,1800	> 90 ans	0,2190	

Réponse virologique soutenue

Les résultats présentés dans le tableau ci-dessous concernent les taux de RVS obtenus pour les génotypes 1, 3 et 4.

Les auteurs ont utilisé les mêmes valeurs de RVS chez les patients co-infectés par le VIH-1 considérant qu'elles étaient égales en dehors des données issues de l'étude ERADICATE réalisée chez des patients de génotype 1 naïfs avec coïnfection VIH-1.

Les résultats en termes de RVS sont détaillés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 13: Paramètre d'efficacité (RVS 12) des différentes stratégies thérapeutiques retenues dans la modélisation (% RVS) (source : industriel)

Stratégie	Non cirrhotique naïf				Non cirrhotique expérimenté				Cirrhotique naïf	Cirrhotique expérimenté	Source	
	F0	F1	F2	F3	F0	F1	F2	F3				
Génotypes 1 et 4												
LDV/SOF 8S	90,9*	96,8*	93*	96,6*								ION-3
LDV/SOF 12S		100,0			100,0	88,0	96,0	95,0	94,1**	86,0		ION-1 ION-2
LDV/SOF 24S						100,0			100,0*****	100,0		ION-1 ION-2
SOF+DCV 12S		100,0				100,0			100,0			RCP Daklinza®
SOF+DCV 24S						100,0				100,0		RCP Daklinza®
SOF+PR 12S	100,0	91,0	91,0	89,0		74,0			80,8	74,0		NEUTRINO Analyse croisée FDA
SMV+SOF 12S		93,0				93,0			93,0	93,0		RCP Olysio®
SMV+PR 24S		82,0				76,5			66,7	74,0		RCP Olysio® Simeprevir SmPC 2014
PR		43,6				21,0			20,7			McHutchison 2009 Jensen 2009 (REPEAT)
SOF+R 24S		76,0				76,0			76,0	68,0		PHOTON-1 Osinus 2013
SOF+DCV+R 12S									98,0	100,0		RCP Daklinza®
SOF+DCV+R 24S									100,0	100,0		RCP Daklinza®
SMV+SOF+R 12 et 24S									93,0	93,0		RCP Olysio®
SOF+PR 24S						74,0				74,0		Analyse croisée FDA
SMV+PR 48S						82,0*****			66,7	74,0		RCP Olysio®
SMV+SOF 24S									93,0	93,0		RCP Olysio®
Génotype 1												
BOC+PR		64,1***				64,4			55,0***	35,3		Lawitz 2012 Bacon 2011 (RESPOND-2)
TLV+PR		77,3****				72,2			53,4****	47,2		Telaprevir SmPC 2014 REALIZE
Génotype 3												
LDV/SOF+R 24S						100,0			100,0	100,0		ELECTRON2

SOF+PR 12S		83,3	83,3	83,3	LONESTAR2
SOF+R 24S		87,0	92,3	60,0	VALENCE
SOF+DCV+R 24S		100,0	100,0	100,0	RCP Daklinza®
PR		57,0	29,7	57,0	FISSION Krawitt 2005
Génotype 4					
DCV+PR 24S	81,0	81,0	78,0	78,0	RCP Daklinza®
SOF+PR 24S			93,0		ATOMIC

* RVS chez le patient co-infecté VIH : 98,0% (source : ERADICATE)

** RVS chez le patient co-infecté VIH : 98,0% (source : ERADICATE)

*** RVS chez le patient co-infecté VIH : 62,5% (source : Sulkowski et al. 2013)

**** RVS chez le patient co-infecté VIH : 73,3% (source : Sulkowski et al. 2013)

***** RVS chez le patient co-infecté VIH : 100,0% (source : ERADICATE)

***** RVS chez le patient co-infecté VIH : 76,5% (source : RCP Olysio®)

En italique : chez le patient co-infecté VIH

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 et correspondent à l'histoire naturelle de la maladie.

Principales hypothèses simplificatrices sur les états de santé

Il n'a pas été tenu compte de la probabilité de régression de la fibrose chez les patients F4 avec RVS, ce qui est défavorable au produit le plus efficace.

Le choix de ne pas considérer la transition du stade F3 au stade carcinome hépatocellulaire paraît acceptable compte-tenu d'une part, de la fréquence rare de cette transition et, d'autre part, du caractère conservateur de ce choix.

L'exclusion de la possibilité de réinfection est acceptable compte tenu de l'indépendance de ce risque par rapport au traitement initial.

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.

► L'estimation des probabilités

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

Les probabilités de transition entre les différents stades de fibrose montrent des valeurs inférieures chez les patients âgés de plus de 70 ans ce qui est en contradiction avec l'hypothèse de Poynard *et al.* selon laquelle la maladie évolue plus vite avec le temps. Les auteurs ont justifié ces probabilités par le phénomène de sélection chez les patients âgés considérant que les patients vivants au-delà de 70 ans ont une pathologie d'évolution moins rapide.

Probabilités de transition chez les patients RVS

Il paraît raisonnable de considérer les mêmes probabilités de transition entre les états menant à la transplantation hépatique et au décès lié à la pathologie que chez les patients non RVS d'autant plus que ce choix ne favorise pas le produit évalué.

Probabilités de transition chez les patients co-infectés par le VIH-1

Le rapport Dhumeaux (2014) suggère que le risque de cirrhose est 2 à 5 fois plus important chez les patients co-infectés. Néanmoins, il indique également que l'histoire naturelle de la maladie chez les patients co-infectés se rapproche de celle des mono-infectés lorsque le patient est bien traité pour son infection à VIH-1. De ce fait, l'extrapolation des probabilités de transition aux patients co-infectés par le VIH-1 est jugée acceptable.

Réponse virologique soutenue

Les taux de RVS intégrés dans le modèle concernant les données de ledipasvir/sofosbuvir et de l'association ledipasvir/sofosbuvir + ribavirine sont issus des études cliniques pivots (ION-1, ION-2 et ION-3) et des études secondaires (ELECTRON 2, ERADICATE).

La validité des données d'efficacité chez les patients de génotype 4 est discutable car ces données reposent sur celles des essais de phase III réalisés chez les patients de génotype 1 qui ont donc été extrapolées au génotype 4. Les seules données disponibles chez les patients de génotype 4 sont celles de deux patients inclus dans l'étude de phase III ION-1 et les résultats intermédiaires disponibles pour 5 patients d'une étude de phase II (étude CO-US-337-0117).

La robustesse des données d'efficacité et de tolérance relatives aux génotypes 3 ainsi qu'aux patients co-infectés par le VIH-1 est discutable compte-tenu du faible nombre de patients inclus dans les essais de phase II ERADICATE et ELECTRON 2.

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

En l'absence de données françaises publiées, les données d'utilité liées aux états de santé sont issues des études de Wright *et al.* (2006) et McGreal-Bellone *et al.* (2012).

L'étude de Wright *et al.* (2006) a été utilisée pour définir les utilités liées aux états de santé en prenant en compte différents stades de la maladie pour des patients mono-infectés par le VHC.

Dans cette étude réalisée sur des patients infectés par le VHC au Royaume-Uni, la qualité de vie associée aux états de santé en fonction du stade de fibrose a été évaluée à partir de plusieurs sous-populations recueillies dans trois études différentes :

- pour les patients aux stades F0 à F2 : étude sur les bénéfices des thérapies antivirales pour les formes légères d'hépatite C réalisée à partir d'un essai contrôlé randomisé (n=185) et d'une évaluation économique, publiée par Wright *et al.* en 2006 ;
- pour les patients aux stades F3, F4 et cirrhose décompensée : étude observationnelle conduite à partir de l'étude de coût publiée par Wright (n= 302) ;
- pour les patients transplantés : étude observationnelle multicentrique (n=455) évaluant la qualité de vie chez des patients lors de la transplantation et post-transplantation hépatique au Royaume-Uni (Ratcliffe, 2002).

Pour chaque sous-population, la méthode repose sur l'utilisation de l'EQ-5D comme échelle générique pour évaluer la qualité de vie associée aux états de santé : recueil des données en face à face pour les patients aux stades F0-F1-F2 et transplantés et enquête postale pour les patients aux stades F3, F4 et cirrhose décompensée.

La valorisation des états de santé a été effectuée par la méthode *time trade-off*, à partir d'un échantillon représentatif de la population générale du Royaume-Uni.

L'étude de McGreal-Bellone *et al.* (2012) a été utilisée pour définir les utilités liées aux états de santé en prenant en compte différents stades de fibrose pour des patients co-infectés par le VIH-1. Elle a été réalisée sur une cohorte de 41 patients co-infectés en Irlande. La méthode repose sur l'utilisation de l'EQ-5D comme échelle générique pour évaluer la qualité de vie associée aux états de santé ; la méthode de valorisation des états de santé n'était pas précisée. Les utilités liées aux états de santé pour les complications de la maladie hépatique chez les patients co-infectés sont issues de l'étude de Wright (2006) en l'absence supposée de données.

Utilités liées à l'état RVS

Les utilités chez les patients RVS sont fondées sur une hypothèse d'amélioration de 0,05 chez les patients mono-infectés et de 0,03 chez les patients co-infectés, pour les stades allant de F0 à F4 ; pour les stades de complication de la maladie, les valeurs d'utilité restent inchangées. La source citée pour conforter cette hypothèse est l'étude de Wright (2006).

Deux justifications sont apportées :

- il est habituellement estimé dans les modèles que les patients ayant des complications de la cirrhose ne bénéficient plus de l'amélioration d'utilité liée à l'état RVS ;
- les études d'utilité menées chez les patients infectés (Wright 2006 et McGreal-Ballone 2012) fournissent de trop petits échantillons de patients à des stades de complications de la cirrhose pour distinguer les patients RVS des patients non-RVS.

Désutilité liée au traitement

La désutilité associée au traitement permet de prendre en compte la réduction de la qualité de vie sous traitement liée à l'apparition d'événements indésirables. Cette désutilité est appliquée pendant toute la durée du traitement.

La source et le mode de calcul des désutilités issues des essais ainsi que les hypothèses considérées en l'absence de données pour certains traitements étaient renseignés. En particulier, pour l'association siméprévir + sofosbuvir une désutilité identique à l'association ledipasvir/sofosbuvir a été appliquée. Selon les auteurs, ce choix est conservateur car la tolérance du siméprévir est moins bonne que celle du ledipasvir. Pour l'association sofosbuvir + daclatasvir, la désutilité retenue est également la même que celle correspondant à l'association ledipasvir/sofosbuvir.

Désutilité liée aux effets indésirables

Les auteurs ont choisi de ne pas intégrer la désutilité liée aux effets indésirables. Ils considèrent que cette désutilité est déjà prise en compte dans la désutilité liée au traitement.

► Résultats

Tableau 14: Valeurs d'utilité pour chaque état de santé de l'histoire naturelle de la maladie pour les patients non RVS (source : d'après industriel)

Stades de la maladie	Valeur d'utilité	Source
Stades de fibrose F0-F4 (état non RVS)		
F0	0,77	Wright, 2006
F1	0,77	
F2	0,77	
F3	0,66	
F4	0,55	
Complications (état non RVS)		
Cirrhose décompensée	0,45	Wright, 2006
Carcinome hépatocellulaire	0,45	
Transplantation hépatique (Année 1)	0,45	
Transplantation hépatique (Années suivantes)	0,67	

Tableau 15: Valeurs d'utilité pour chaque état de santé de l'histoire naturelle de la maladie pour les patients RVS (source : d'après industriel)

Stades de la maladie	Valeur d'utilité	Source
Stades de fibrose F0-F4 état RVS		

F0	0,82	Wright, 2006
F1	0,82	
F2	0,82	
F3	0,71	
F4	0,60	
Complications état RVS		
Cirrhose décompensée	0,45	Wright, 2006
Carcinome hépatocellulaire	0,45	
Transplantation hépatique (Année 1)	0,45	
Transplantation hépatique (Années suivantes)	0,67	

Tableau 16: Valeurs d'utilité pour chaque état de santé de l'histoire naturelle de la maladie pour les patients non RVS co-infectés par le VIH-1 (source : d'après industriel)

Stades de la maladie	Valeur d'utilité	Source
Stades de fibrose F0-F4 (état non RVS)		
F0	0,67	Mcgreal-Ballone, 2012
F1	0,67	
F2	0,67	
F3	0,67	
F4	0,38	
Complications (état non RVS)		
Cirrhose décompensée	0,45	Wright, 2006
Carcinome hépatocellulaire	0,45	
Transplantation hépatique (Année 1)	0,45	
Transplantation hépatique (Années suivantes)	0,67	

Tableau 17 : Valeurs d'utilité pour chaque état de santé de l'histoire naturelle de la maladie pour les patients RVS co-infectés par le VIH-1 (source : d'après industriel)

Stades de la maladie	Valeur d'utilité	Source
Stades de fibrose F0-F4 état RVS		
F0	0,70	Mcgreal-Ballone, 2012
F1	0,70	
F2	0,70	
F3	0,70	
F4	0,41	
Complications état RVS		
Cirrhose décompensée	0,45	Wright, 2006
Carcinome hépatocellulaire	0,45	
Transplantation hépatique (Année 1)	0,45	
Transplantation hépatique (Années suivantes)	0,67	

Tableau 18 : Valeurs de décrément d'utilité pour chaque traitement (source : industriel)

Traitement	Valeur	Hypothèses et source
Ledipasvir/sofosbuvir (8S)	-5,0 %	Moyenne pondérée des désutilités des essais FUSION, FISSION et POSITRON (Younossi 2013)
Ledipasvir/sofosbuvir (12S)	-5,0 %	
Ledipasvir/sofosbuvir (24S)	-5,0 %	
Sofosbuvir + R (24S)	-2,6 %	Source : FISSION
Ledipasvir/sofosbuvir + R (24S)	-5,0 %	Hypothèse : désutilité identique à sofosbuvir + R (FUSION, FISSION, POSITRON)
Sofosbuvir + P + R (12S)	-14,5 %	Sofosbuvir NICE TA453
Daclatasvir + P + R (24S)	-14,5 %	Hypothèse : désutilité identique à sofosbuvir + P + R
Simeprevir + P + R (24S)	-14,6 %	Hypothèse : désutilité identique à télaprévir + P+R (NICE TA252)
Simeprevir + sofosbuvir (12S)	-5,0 %	Hypothèse : désutilité identique à ledipasvir/sofosbuvir (hypothèse conservatrice car la tolérance du siméprévir est moins bonne que celle du ledipasvir)
Simeprevir + sofosbuvir + R (12 et 24S)	- 5%	Hypothèse : désutilité identique à ledipasvir/sofosbuvir
Sofosbuvir + Daclatasvir (12 et 24S)	-5,0 %	Hypothèse : désutilité identique à ledipasvir/sofosbuvir (choix conservateur, pas de source renseignée)
Sofosbuvir + Daclatasvir + R (24S)	- 5%	Hypothèse : identique à ledipasvir/sofosbuvir
Bocéprévir + P + R	-12,2 %	Bocéprévir NICE TA263
Télaprévir + P + R	-14,6%	Télaprévir NICE TA252 (ADVANCE)
P + R	-15,4%	Wright, 2006
Pas de traitement	0 %	-

3.4.2 Analyse critique de l'estimation des résultats de santé

► Méthode et données

Les études de Wright (2006) et Mcgreal-Bellone (2012) utilisées pour définir les utilités liées aux états de santé des patients selon différents stades de la maladie ont été conduites au Royaume-Uni. Il est fait mention dans le rapport technique que les résultats de ces études ont été obtenus

dans des populations comparables aux populations incluses dans le modèle, sans toutefois apporter d'éléments pour le démontrer.

Dans l'étude de Wright (2006), on constate une hétérogénéité dans la sélection des individus pour le recueil des données de qualité de vie associée aux états de santé (essai contrôlé randomisé pour les patients F0-F2, étude observationnelle pour les patients F3, F4 et cirrhose décompensée) et dans les méthodes de recueil des données (entretiens en face à face pour les patients F0-F2 et par voie postale pour les stades F3, F4 et cirrhose décompensée). En outre, en raison de très faibles effectifs, l'étude observationnelle ne permettait pas de renseigner les valeurs d'utilité pour les patients au stade de cirrhose décompensée et de carcinome hépatocellulaire qui ont été estimées à partir des résultats d'une étude observationnelle multicentrique (n=455) évaluant la qualité de vie chez des patients lors de la transplantation et post-transplantation hépatique au Royaume-Uni (Ratcliffe, 2002).

L'étude Mcgreal-Bellone (2012) a été réalisée sur un effectif de seulement 41 patients co-infectés VIH en Irlande et la publication référencée est un abstract dont les renseignements fournis sont peu détaillés (notamment, la méthode de valorisation des états de santé).

Les valeurs d'utilité liées aux états de santé pour les complications de la maladie hépatique chez les patients co-infectés sont issues de l'étude de Wright (2006) : l'hypothèse sous-jacente étant que la valeur d'utilité associée aux complications de la maladie est identique chez les patients mono-infectés et co-infectés (état non RVS ou RVS). Aucune source n'est cependant citée pour justifier cette hypothèse et les caractéristiques des patients pris en compte dans l'étude de Wright (2006) ne dissocient pas les patients mono-infectés des patients co-infectés VIH pour les différents stades de la maladie et pour l'état RVS, très probablement en raison d'effectifs trop faibles des échantillons de patients.

► Résultats

La présentation des données d'utilité intégrées dans la modélisation est conforme aux recommandations de la HAS.

Suite à des incohérences notifiées au cours de l'échange technique, les valeurs d'utilités attribuées aux patients mono-infectés (non RVS et RVS) ont été modifiées. Deux valeurs distinctes ont été attribuées pour les patients mono-infectés aux stades F0-F1-F2 et F3, ce qui est conforme aux données issues de l'étude de Wright (2006).

L'impact des modifications effectuées pour les utilités des patients mono-infectés aux stades F0-F1-F2 et F3 (état non RVS et RVS) a été présenté : 2 valeurs du RDCR pour les patients mono-infectés expérimentés sont supérieures à celles initialement présentées, ce qui joue en défaveur du produit. La sous-population pour laquelle ces résultats ont été obtenus n'est cependant pas précisée et il y a des erreurs dans les stratégies considérées (les stratégies LDV/SOF 8/12S n'ont pas été conservées dans la version actualisée du rapport technique). En outre, une modification inexplicable d'une valeur du RDCR pour les patients co-infectés est constatée alors que les données d'utilité pour ces patients n'ont pas été modifiées.

Malgré les biais potentiels soulevés par l'analyse critique des sources utilisées pour définir les utilités associées aux états de santé, les valeurs prises en compte sont cohérentes avec celles des autres études publiées (Deuffic-Burban, 2014).

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 comprennent :

- les coûts par état de santé ;

- les coûts des traitements antiviraux ;
- les coûts de la prise en charge des événements indésirables liés aux traitements ;
- les coûts de suivi de l'efficacité et de la tolérance du traitement ainsi que du suivi post-traitement des patients ayant obtenu une réponse virologique soutenue.

► Mesure, valorisation et calcul des coûts

Mesure des coûts

Les coûts par état de santé

Les coûts de prise en charge de la pathologie selon les différents stades de fibrose et les complications de la cirrhose sont issus de l'étude française de Schwarzinger (2013) évaluant les coûts hospitaliers et ambulatoires, complétée de la publication de Deuffic-Burban (2014).

Les coûts ambulatoires ont été estimés à partir d'une étude rétrospective conduite chez 128 patients mono-recrutés consécutivement en consultation en 2011 (dossier médical informatisé). Les coûts hospitaliers ont été estimés à partir de 49 391 patients identifiés dans les données du PMSI 2008-2010. Les coûts ont été estimés chez des patients qui n'étaient pas sous traitement en fonction du stade de fibrose (F0-F2, F3 et F4), cirrhose décompensée, carcinome hépatocellulaire et transplantation.

Le coût moyen par stade utilisé dans le modèle correspond aux coûts hospitaliers additionnés aux coûts ambulatoires. Le coût moyen hospitalier prend en compte le fait que le patient est décédé ou pas pendant l'année : somme pondérée des coûts hospitaliers avec et sans décès (les probabilités de décès correspondent aux probabilités de transition pour chaque stade en faisant l'hypothèse que tous les patients décèdent à l'hôpital).

Les coûts de prise en charge ont été estimés pour les patients avec une réponse virologique prolongée, non documentés dans l'abstract de Schwarzinger (2013). Le coût des patients non-cirrhotiques ayant obtenu une réponse virologique soutenue est considéré comme nul alors que celui des patients cirrhotiques a été considéré comme similaire à celui des patients infectés au stade F4 mais avec un taux de mortalité de 0,13%.

Par ailleurs, pendant la phase de traitement, les patients ne sont pas à risque de progression ou de décès. Ainsi, aucun coût de prise en charge (hospitalier et ambulatoire) lié à la pathologie n'a été pris en compte (hypothèse simplificatrice du modèle).

Les coûts de traitement

Le coût des traitements a été évalué selon un coût journalier en fonction de la durée moyenne de traitement envisagé.

Les coûts de traitement des événements indésirables

Les coûts de traitement des événements indésirables sont fondés sur les prises en charge recommandées ou sur avis d'experts lorsqu'il n'existe pas de recommandations.

Les événements indésirables retenus dans l'analyse correspondent aux événements indésirables les plus fréquents rapportés pour les principaux traitements de l'hépatite C : nausées, vomissements, diarrhées, prurit, anémie, thrombopénie, neutropénie, rashes, dépression et atteinte du système nerveux central. Seuls les événements de grade III ou IV ont été pris en compte dans les coûts. Les prises en charge pour nausées, vomissements et diarrhées ont été considérées comme étant réalisées en ville, alors que selon les experts sollicités par les auteurs, les événements indésirables de stade IV nécessitent une hospitalisation. Ce choix conduit selon les auteurs à une sous-estimation des coûts en faveur des comparateurs, pour lesquels l'incidence des événements indésirables est plus importante.

Pour l'anémie uniquement, le schéma de traitement des événements indésirables a pris en considération l'association du traitement antiviral à la ribavirine ou non.

Les coûts incluent le coût des traitements médicamenteux des événements indésirables (prise en charge ambulatoire) et celui des consultations médicales (généraliste ou spécialiste).

Les coûts de suivi

Les coûts du suivi des traitements ont été estimés sur la base des recommandations de l'EASL 2014 et de la HAS publiées en 2006.

Ils comprennent les coûts des examens biologiques pour le suivi de l'efficacité et de la tolérance du traitement mais aussi pour le suivi post-traitement des patients ayant eu une réponse virologique soutenue. Les coûts des consultations médicales sont également inclus dans les coûts de suivi.

Le coût de prise en charge (hôpitalière et ambulatoire) des patients cirrhotiques à l'état RVS a été intégré dans le modèle dans le coût des états de santé.

Valorisation des coûts

Les coûts par état de santé

Les coûts annuels moyens hospitaliers ont été valorisés à partir de l'ENCC.

Les coûts ambulatoires ont été valorisés à partir des tarifs de l'Assurance maladie (table nationale de codage de la biologie, tarifs conventionnels des médecins généralistes et spécialistes, nomenclature des actes de biologie médicale).

Tableau 19 : Coûts de prise en charge moyens annuels selon le stade de fibrose et les complications de la pathologie hépatique (source : d'après industriel)

Stades de fibrose	Coûts	Sources
F0-F1	348,00 €	Schwarzinger (2013)
F2-F3	406,00 €	Schwarzinger (2013)
F4	1 574,55 €	Schwarzinger (2013), avec un taux de mortalité de 1%
Cirrhose décompensée	12 552,15 €	Schwarzinger (2013), avec des taux de mortalité de 0.39 et 0.125 pour la première année de décompensation et les suivantes respectivement
Carcinome hépatocellulaire	16 899,84 €	Schwarzinger (2013), avec des taux de mortalité de 0.54 pour les hommes et 0.27 pour les femmes
Transplantation hépatique (1re année)	56 021, 00 €	Schwarzinger (2013), avec un taux de mortalité de 0.16
Transplantation hépatique (année suivante)	5 936,73 €	Schwarzinger (2013), avec un taux de mortalité de 0.032

Tableau 20 : Coûts de prise en charge moyens annuels des patients non cirrhotiques et cirrhotiques à l'état RVS (source : d'après industriel)

Stades de fibrose	Coûts	Sources
F0-F1	0 €	Hypothèse
F2F3	0 €	Hypothèse
F4	1 529,70 €	Supposé identique à celui des patients infectés avec un taux de mortalité de 0.13%

Les coûts de traitement

Les coûts de traitement (prix publics TTC) ont été obtenus à partir des prix renseignés dans la base de données publique des médicaments. Les prix ATU ont été utilisés pour le daclatasvir et le simeprevir et le prix de rétrocession pour le sofosbuvir.

Le prix utilisé pour l'association lévipasvir/sofosbuvir est le prix revendiqué soit un coût de [REDACTED] € par jour.

Les coûts de traitement des événements indésirables

Les coûts de traitement des événements indésirables ont été valorisés à partir des données de l'Assurance maladie à partir de la Classification commune des actes médicaux (CCAM) pour les actes et les consultations. Les dépassements d'honoraires n'ont pas été pris en compte. Il est précisé que le coût de la transfusion sanguine est issu de l'échelle nationale des coûts.

Tableau 21 : Coûts associés à la prise en charge des événements indésirables (source : d'après industriel)

Événements indésirables	Coût moyen médicamenteux*	Fréquence et coût des consultations	Coût total
Nausée	1,45€	1 X 23€	24,45€
Vomissement	1,45€	1 X 23€	24,45€
Diarrhée	14,16€	1 X 23€	37,16€
Prurit	18,24€	1 X 23€	41,24€
Anémie (avec ribavirine)*	1487,15€	1 X 23€	1510,15€
Anémie (sans ribavirine)	37,55€	1 X 23€	60,55€
Érythème*	3,45€	1 X 23€	26,45€
Thrombopénie	1025,98€	1 X 23€	1048,98€
Neutropénie	1005,2€	1 X 23€	1028,2€
Dépression	91,1€	6 X 23€	229,1€
Affection du SNC	0€	1 X 23€	23€

*Coût moyen = prix par boîte * dose moyenne / dose par boîte avec dose moyenne = posologie moyenne * durée de traitement

Les coûts de suivi

Les coûts de suivi ont été valorisés à partir des données de l'Assurance maladie : Classification commune des actes médicaux (CCAM) pour les actes et les consultations et du référentiel de la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) pour les examens de biologie.

Les coûts correspondent aux tarifs Assurance Maladie sans dépassement d'honoraires en raison de la difficulté d'obtenir des données fiables, selon les auteurs.

Calcul du coût

Les coûts par état de santé

Les différents coûts ont été appliqués à chacun cycle annuel.

Les coûts de traitement

Le coût du traitement a été calculé en multipliant pour chaque molécule la durée de traitement (en jours) et le coût journalier en tenant compte des différents schémas thérapeutiques envisageables.

Les coûts de suivi

Ces coûts ont été estimés sur la base du suivi des patients défini dans les recommandations en combinant la fréquence recommandée et les coûts unitaires des examens et consultations.

Les coûts de traitement des événements indésirables

Pour chaque stratégie de traitement, les coûts moyens de traitement des évènements indésirables ont été multipliés par la fréquence des évènements de grade III/IV recensée dans les essais cliniques retenus pour l'analyse.

► **Résultats de l'analyse de coût**

Tableau 22 : Coûts des traitements intégrés dans l'analyse (source : d'après industriel)

Molécules	PPTTC/UCD	Conditionnement	Dose journalière	Source
Sofosbuvir	498,34€	Boite de 28 cp de 400 mg	400 mg	Gilead
Ledipasvir/Sofosbuvir	██████ €	Boite de 28 cp de 400 mg	400 mg	██████
Bocéprévir	1673,92€	4 plaquettes de 84 gélules	800 mg	Base de données publique médicaments
Télaprévir	1165,62€	42 comprimés	750 mg	Base de données publique médicaments
Ribavirine	1,61€	84 cp de 200 mg	1200 mg	Base de données publique médicaments
Interféron pégylé 2a	135,47€	4 seringues de 180µg	180µg/Semaine	Ameli.fr
Siméprévir	██████ €	Boite de 28 cp de 150 mg	150 mg	Prix ATU
Daclatasvir	██████ €	Boite de 28 cp de 60 mg	60 mg	Prix ATU

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 seuls coûts de production correspond aux recommandations de la HAS.

► **Mesure, la valorisation et le calcul des coûts**

Mesure des coûts

Les coûts par état de santé sont issus d'une étude française de l'ANRS 2013 (ces données ont également été utilisées dans l'étude de Deuffic-Burban, 2014). L'abstract de Schwarzinger (2013) reprenant les résultats ne permet pas d'obtenir des informations précises sur la méthode. Des précisions ont cependant été apportées par les auteurs (à partir de données complémentaires de l'étude de Deuffic-Burban, non fournies).

En outre, les stades de fibrose déterminés dans la publication de Schwarzinger et Deuffic-Burban (F0-F2, F3, F4) ne correspondent pas à ceux retenus dans le modèle (F0-F1, F2-F3, F4).

Les auteurs ont signalé des erreurs dans l'abstract de Schwarzinger par rapport aux chiffres retenus dans la publication de Deuffic-Burban sans toutefois intégrer ces corrections dans la modélisation.

Les coûts de traitement des évènements indésirables ont été multipliés par la fréquence des évènements de grade III/IV recensée dans les essais cliniques retenus pour l'analyse.

Pour l'association ledipasvir/sofosbuvir une prévalence de 0,9 % d'affection du système nerveux a été intégrée (source non renseignée).

Pour l'association avec ribavirine, les auteurs ont intégré :

- ledipasvir/sofosbuvir + ribavirine : 0,6% d'anémie, 0,2% de nausées, 0,7% d'affections du système nerveux (source non renseignée) ;

Pour les stratégies à base de daclatasvir, les auteurs ont intégré :

- sofosbuvir/daclatasvir + ribavirine : 0,6% d'anémie, 0,2% de nausées, 0,7% d'affections du système nerveux (hypothèse : profil de tolérance équivalent à l'association ledipasvir/sofosbuvir + ribavirine) ;
- daclatasvir + peg-interféron + ribavirine : profil de tolérance équivalent à l'association peg-interféron + ribavirine (McHutchison, 2009 et EPAR Daklinza®).

Enfin, les coûts du suivi des traitements ont été estimés sur la base des recommandations de l'EASL 2014 et celles de la HAS publiées en 2006. Le guide ALD publié par la HAS en 2013 ne semble pas avoir été pris en compte.

Valorisation des coûts

La perspective collective annoncée pour l'analyse prenant en compte les coûts médicaux directs pour l'ensemble des payeurs ne correspond pas à l'absence de prise en compte du coût des dépassesments d'honoraires (pour les coûts de suivi et de traitement des évènements indésirables).

Calcul du coût

Pour le calcul du coût des états de santé, les tableaux présentés ne précisent pas qu'il s'agit de coûts de prise en charge moyens annuels.

Le calcul des autres coûts est clairement présenté.

► 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 évènements 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 résultats de l'analyse de référence sont présentés sous la forme de RDCR et de frontières d'efficience. Pour chaque génotype, selon que les patients sont mono-infectés par le VHC ou co-infectés par le VHC et le VIH, les auteurs ont présenté des résultats pour les patients F0-F1, F2-F3, F0, F1, F2, F3 et F4.

Dans l'avis, les résultats sont présentés pour trois sous-populations : F0-F1, F2-F3 et F4 pour les génotypes 1, 3 et 4, puisque les stratégies envisageables sont homogènes au sein de ces sous-populations. Il apparaît néanmoins que si les résultats sont relativement stables au sein de la population F2-F3, ils sont très hétérogènes entre les stades F0 et F1, avec une variation qui peut atteindre un facteur 10 entre le RDCR au stade F0 et le RDCR au stade F1, chez les patients naïfs

non cirrhotiques de génotype 1 et 4 traités par ledipasvir/sofosbuvir 12 semaines (résultats non présentés).

Les résultats actualisés sont présentés dans l'avis ; les résultats non actualisés ont également été produits par les auteurs.

Les résultats présentés dans les tableaux ci-dessous tiennent compte des remarques faites précédemment sur le choix des auteurs sur les durées de traitement de la stratégie ledipasvir/sofosbuvir (cf. Stratégies comparées dans le Paragraphe 3.2.2 *analyse critiques sur les choix structurants*). Ainsi, les durées de traitement suivantes ont été considérées par les auteurs dans l'analyse de référence¹ :

- **Patients de génotypes 1 et 4 non cirrhotiques, naïfs et en échec de traitement : 12 semaines pour 100% des patients.**

Dans certains cas, les patients de génotype 1 non cirrhotiques naïfs peuvent être traités pendant 8 semaines (indication du RCP) ; le résultat obtenu avec l'hypothèse selon laquelle 100% des patients reçoivent 8 semaines de traitement est présentée dans une seconde ligne du tableau.

Dans certains cas, les patients de génotypes 1 et 4 non cirrhotiques en échec de traitement peuvent être traités pendant 24 semaines (indication du RCP) ; le résultat obtenu avec l'hypothèse selon laquelle 100% des patients reçoivent 24 semaines de traitement est présenté dans une seconde ligne du tableau.

- **Patients de génotype 1 et 4 cirrhotiques, naïfs et en échec de traitement : 24 semaines pour 100% des patients.**

Dans certains cas, les patients de génotype 1 et 4 cirrhotiques peuvent être traités pendant 12 semaines (indication du RCP) ; le résultat obtenu avec l'hypothèse selon laquelle 100% des patients reçoivent 12 semaines de traitement est présenté dans une seconde ligne du tableau.

¹ Néanmoins, les différences de taux de RVS entre des traitements de 8 versus 12 semaines d'une part, et de 12 versus 24 semaines d'autre part, n'étaient pas statistiquement significatives dans les essais cliniques.

Tableau 23. Résultats de l'analyse de référence dans le génotype 1, pour les patients mono-infectés

Sous-population	RDCR (€/QALY)	RDCR (€/AVG)	Stratégies dominées
G1, mono-infectés Naïfs, F0-F1	Pas de traitement : réf. PR : 2 163 TVR+PR : 3 332 LDV/SOF, <u>12s</u> : 29 392	Pas de traitement : réf. PR : 3 077 TVR+PR : 5 692 SOF+PR, 12s : 57 100 LDV/SOF, <u>12s</u> : 78 567	BOC+PR (DE) SOF+R, 24s (DS) SMV+PR, 24s (DE) SMV+SOF, 12s (DS) SOF+PR, 12s (DE)* SOF+DCV, 12s (DS)
	Pas de traitement : réf. PR : 2 163 TVR+PR : 3 332 LDV/SOF, <u>8s</u> : 10 499 SOF+DCV, 12s: 506 042	Pas de traitement : réf. PR : 3 077 TVR+PR : 5 692 LDV/SOF, <u>8s</u> : 27 010 SOF+DCV, 12s: 694 468	BOC+PR (DE) SOF+R, 24s (DS) SMV+PR, 24s (DS) SMV+SOF, 12s (DS) SOF+PR, 12s (DS)
G1, mono-infectés Naïf, F2-F3	PR : réf. TVR+PR : 1 021 LDV/SOF, <u>12s</u> : 20 858	PR : réf. TVR+PR : 1 147 LDV/SOF, <u>12s</u> : 29 156	Pas de traitement (DS) BOC+PR (DS) SOF+R, 24s (DS) SMV+PR, 24s (DE) SOF+PR, 12s (DE) SMV+SOF, 12s (DS) SOF+DCV, 12s (DS)
	PR : réf. TVR+PR : 1 021 LDV/SOF, <u>8s</u> : 6 573 SOF+DCV, 12s: 365 258	PR : réf. TVR+PR : 1 147 LDV/SOF, <u>8s</u> : 11 729 SOF+DCV, 12s: 343 055	Pas de traitement (DS) BOC+PR (DS) SOF+R, 24s (DS) SMV+PR, 24s (DS) SOF+PR, 12s (DS) SMV+SOF, 12s (DS)
G1, mono-infectés Naïf, F4	BOC+PR : réf. SOF+PR, 12s : 22 728 SMV+SOF, 12s: 67 292	BOC+PR : réf. SOF+PR, 12s : 16 078 SMV+SOF, 12s: 46 926	SOF+DCV+R, 12s (DS) TVR+PR (DS) SMV+PR, 24s (DE)

	LDV/SOF, <u>24s</u>: 121 699	LDV/SOF, <u>24s</u> : 77 001	SOF+R, 24s (DS) SMV+SOF+R, 24s (DS) SMV+SOF+R, 12s (DS) SOF+DCV+R, 24s (DS) SOF+DCV, 24s (DS)
	PR : réf. BOC+PR : 2 422 LDV/SOF, <u>12s</u> : 16 829 SOF+DCV, 12s: 121 960	PR : réf. BOC+PR : 1 715 LDV/SOF, <u>12s</u> : 14 128 SOF+DCV, 12s: 67 672	SOF+DCV+R, 12s (DS) TVR+PR (DS) SMV+PR, 24s (DE) SOF+R, 24s (DS) SOF+PR, 12s (DE) SOF+PR, 24s (DS) SMV+SOF+R, 24s (DS) SMV+SOF, 24s: (DS) SMV+SOF+R, 12s (DS) SMV+SOF, 12s (DS) SOF+DCV+R, 24s (DS) SOF+DCV, 24s (DS) LDV/SOF, <u>24s</u> (DS)
G1, mono-infectés Expérimentés PR, F0-F1	TVR+PR : réf. LDV/SOF, <u>12s</u>: 28 918 SOF+DCV, 24s : 533 432	TVR+PR : réf. LDV/SOF, <u>12s</u>: 66 191 SOF+DCV, 24s : 696 724	BOC+PR (DS) SOF+PR, 24s (DS) SOF+PR, 12s (DS) SMV+PR, 24s (DE) SOF+R, 24s (DS) SMV+PR, 48s (DS en QALY, DE en AVG) SMV+SOF, 12s (DS en QALY, DE en AVG)
	TVR+PR : réf. SMV+SOF, 12s : 66 812 LDV/SOF, <u>24s</u>: 94 467	TVR+PR : réf. SMV+PR, 48s : 115 136 SMV+SOF, 12s : 130 804 LDV/SOF, <u>24s</u>: 207 979	BOC+PR (DS) SOF+PR, 24s (DS) SOF+PR, 12s (DS) SMV+PR, 24s (DE) SOF+R, 24s (DS) SMV+PR, 48s (DE)* SOF+DCV, 24s (DS)

G1, mono-infectés Expérimentés PR, F2-F3	TVR+PR : réf. LDV/SOF, <u>12s</u>: 18 584 SOF+DCV, 24s : 594 088	TVR+PR : réf. LDV/SOF, <u>12s</u>: 27 205 SOF+DCV, 24s : 534 519	BOC+PR (DS) SOF+PR, 24s (DS) SOF+PR, 12s (DS) SMV+PR, 24s (DE) SOF+R, 24s (DS) SMV+PR, 48s (DS en QALY, DE en AVG) SMV+SOF, 12s (DS)
	TVR+PR : réf. SMV+SOF, 12s: 50 152 LDV/SOF, <u>24s</u>: 66 422	TVR+PR : réf. SMV+PR, 48s : 55 475 SMV+SOF, 12s: 63 252 LDV/SOF, <u>24s</u>: 101 562	BOC+PR (DS) SOF+PR, 24s (DS) SOF+PR, 12s (DS) SMV+PR, 24s (DE) SOF+R, 24s (DS) SMV+PR, 48s (DE)* SOF+DCV, 24s (DS)
G1, mono-infectés Expérimentés PR, F4	TVR+PR : réf. SMV+PR, 24s: 14 910 SMV+SOF, 12s: 45 082 LDV/SOF, <u>24s</u>: 121 268	TVR+PR : réf. SMV+PR, 24s : 10 509 SMV+SOF, 12s: 32 453 LDV/SOF, <u>24s</u>: 76 728	BOC+PR (DS) SOF+R, 24s (DS) SMV+PR, 48s (DS) SOF+PR, 24s (DS) SOF+PR, 12s (DE en QALY, DS en AVG) SMV+SOF+R, 24s (DS) SMV+SOF, 24s (DS) SMV+SOF+R, 12s (DS) SOF+DCV+R, 24s (DS) SOF+DCV, 24s (DS)
	TVR+PR : réf. LDV/SOF, <u>12s</u>: 14 133 SOF+DCV+R: 51 231	TVR+PR : réf. SMV+PR, 24s : 10 509 LDV/SOF, <u>12s</u>: 16 743 SOF+DCV+R: 28 406	BOC+PR (DS) SOF+R, 24s (DS) SMV+PR, 48s (DS) SMV+PR, 24s (DE)* SOF+PR, 24s (DS) SOF+PR, 12s (DE en QALY, DS en AVG) SMV+SOF+R, 24s (DS) SMV+SOF, 24s (DS)

			SMV+SOF+R, 12s (DS) SMV+SOF, 12s (DS) SOF+DCV+R, 24s (DS) SOF+DCV, 24s (DS)
G1, mono-infectés Expérimentés IP, F0-F1	PR : réf. LDV/SOF, <u>12s</u>: 9 725 SOF+DCV, 24s : 533 432	PR : réf. SMV+PR, 24s : 17 582 LDV/SOF, <u>12s</u>: 28 211 SOF+DCV, 24s : 696 724	SOF+PR, 24s (DS) SOF+PR, 12s (DS) SMV+PR, 24s (DE)* SOF+R, 24s (DS) SMV+PR, 48s (DS en QALY, DE en AVG) SMV+SOF, 12s (DS en QALY, DE en AVG)
	SMV+PR, 24s: réf. SMV+PR, 48s : 43 596 SMV+SOF, 12s: 59 613 LDV/SOF, <u>24s</u>: 94 467	SMV+PR, 24s: réf. SMV+PR, 48s : 39 973 SMV+SOF, 12s: 130 804 LDV/SOF, <u>24s</u>: 207 979	SOF+PR, 24s (DS) SOF+PR, 12s (DS) SOF+R, 24s (DS) SOF+DCV, 24s (DS)
G1, mono-infectés Expérimentés IP, F2-F3	PR : réf. LDV/SOF, <u>12s</u>: 5 494 SOF+DCV, 24s : 594 088	PR : réf. SMV+PR, 24s : 7 049 LDV/SOF, <u>12s</u>: 9 932 SOF+DCV, 24s : 534 519	SOF+PR, 24s (DS) SOF+PR, 12s (DS) SMV+PR, 24s (DE)* SOF+R, 24s (DS) SMV+PR, 48s (DS en QALY, DE en AVG) SMV+SOF, 12s (DS)
	SMV+PR, 24s: réf. SMV+PR, 48s : 24 232 SMV+SOF, 12s : 46 804 LDV/SOF, <u>24s</u>: 66 422	SMV+PR, 24s: réf. SMV+PR, 48s : 18 164 SMV+SOF, 12s : 63 252 LDV/SOF, <u>24s</u>: 101 562	SOF+PR, 24s (DS) SOF+PR, 12s (DS) SOF+R, 24s (DS) SOF+DCV, 24s (DS)
G1, mono-infectés Expérimentés IP, F4	SMV+PR, 24s : réf. SMV+SOF, 12s: 45 082 LDV/SOF, <u>24s</u>: 121 268	SMV+PR, 24s : réf. SMV+SOF, 12s: 32 453 LDV/SOF, <u>24s</u>: 76 728	SOF+R, 24s (DS) SMV+PR, 48s (DS) SOF+PR, 24s (DS) SOF+PR, 12s (DE en QALY, DS en AVG) SMV+SOF+R, 24s (DS) SMV+SOF, 24s (DS) SMV+SOF+R, 12s (DS)

			SOF+DCV+R, 24s (DS) SOF+DCV, 24s (DS)
SMV+PR, 24s : réf. LDV/SOF, 12s: 12 487 SOF+DCV+R, 12s: 51 231	SMV+PR, 24s : réf. LDV/SOF, 12s: 16 743 SOF+DCV+R, 12s: 28 406		SOF+R, 24s (DS) SMV+PR, 48s (DS) SOF+PR, 24s (DS) SOF+PR, 12s (DE en QALY, DS en AVG) SMV+SOF+R, 24s (DS) SMV+SOF, 24s (DS) SMV+SOF+R, 12s (DS) SMV+SOF, 12s (DS) SOF+DCV+R, 24s (DS) SOF+DCV, 24s (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, LDV : lédipasvir, IP : inhibiteurs de la protéase (TVR et BOC), PR : interféron pégylé + ribavirine, RDCR : ratio différentiel coût-résultat, 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 mono-infectés de stade F0-F1 naïfs de traitement, en remboursant la stratégie **LDV/SOF**, 12 semaines, le décideur consent à un coût supplémentaire de 29 392€ par QALY supplémentaire gagné par rapport au gain en QALY déjà obtenu et au coût déjà consenti en remboursant les stratégies P+R et TVR+PR, par rapport à l'absence de traitement. Les stratégies BOC+PR, SOF+R, 24s, SMV+PR, 24s, SMV+SOF, 12s, SOF+PR, 12s et SOF+DCV, 12s 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).

Par ailleurs, dans certains cas, d'autres stratégies sont situées sur la frontière d'efficience dans le prolongement de la stratégie évaluée. Dans ce cas, la collectivité peut encore gagner 1 QALY supplémentaire en consentant à un coût supplémentaire (le montant du RDCR) par rapport au coût du traitement évalué. Par exemple, dans le génotype 1, chez les patients mono-infectés expérimentés PR, aux stades F0-F1, 1 QALY supplémentaire peut être gagné par rapport au gain obtenu avec la stratégie **LDV/SOF**, 12 s, pour un coût supplémentaire de 533 432 euros en finançant la stratégie SOF + DCV 24s.

Tableau 24. Résultats de l'analyse de référence dans le génotype 1, pour les patients co-infectés

Sous-population	RDCR (€/QALY)	RDCR (€/AVG)	Stratégies dominées
G1, co-infectés Naïfs, F0-F1	Pas de traitement : réf. LDV/SOF, 12s : 27 765	Pas de traitement : réf. PR : 3 146 BOC+PR : 10 320	PR (DS)* BOC+PR (DE)* TVR+PR (DE)*

		TVR+PR : 11 644 SOF+PR, 12s : 40 802 LDV/SOF, <u>12s</u> : 78 567	SOF+R, 24s (DS en QALY, DE en AVG) SMV+PR, 24s (DE) SMV+SOF, 12s (DS) SOF+PR, 12s (DE)*
	Pas de traitement : réf. LDV/SOF, <u>8s</u> : 13 880	Pas de traitement : réf. PR : 3 146 BOC+PR : 10 320 TVR+PR : 11 644 LDV/SOF, <u>8s</u> : 17 016	PR (DS)* BOC+PR (DE)* TVR+PR (DE)* SOF+R, 24s (DS) SMV+PR, 24s (DS) SMV+SOF, 12s (DS) SOF+PR, 12s (DS)
G1, co-infectés Naïf, F2-F3	PR : réf BOC+PR : 3 251 TVR+PR : 4 380 LDV/SOF, <u>12s</u> : 16 775	PR : réf BOC+PR : 3 444 TVR+PR : 4 102 LDV/SOF, <u>12s</u> : 22 357	Pas de traitement (DS) SOF+R, 24s (DS) SMV+PR, 24s (DE) SOF+PR, 12s (DE) SMV+SOF, 12s (DS)
	PR : réf. BOC+PR : 3 251 LDV/SOF, <u>8s</u> : 3 456	PR : réf. BOC+PR : 3 444 TVR+PR : 4 102 LDV/SOF, <u>8s</u> : 6 768	Pas de traitement (DS) TVR+PR (DE)* SOF+R, 24s (DS) SMV+PR, 24s (DS) SOF+PR, 12s (DS) SMV+SOF, 12s (DS)
G1, co-infectés Naïf, F4	PR : réf. BOC+PR : 2 381 TVR+PR : 14 624 SOF+PR, 12s : 105 031 SMV+SOF, 12s: 114 763 LDV/SOF, <u>24s</u> : 209 828	PR : réf. BOC+PR : 981 TVR+PR : 5 471 SMV+SOF, 12s: 48 904 LDV/SOF, <u>24s</u> : 77 001	SMV+PR, 48s (DS) SMV+PR, 24s (DS) SOF+R, 24s (DS) SOF+PR, 12s (DE en AVG) SOF+PR, 24s (DS) SMV+SOF+R, 24s (DS) SMV+SOF, 24s (DS) SMV+SOF+R, 12s (DS)
	PR : réf.	PR : réf.	SMV+PR, 48s (DS)

	<p>BOC+PR : 2 381 TVR+PR : 14 624 LDV/SOF, 12s : 39 041 LDV/SOF, 24s : 1 5019 560</p>	<p>BOC+PR : 981 TVR+PR : 5 471 LDV/SOF, 12s : 20 562 LDV/SOF, 24s : 490 641</p>	<p>SMV+PR, 24s (DS) SOF+R, 24s (DS) SOF+PR, 12s (DE) SOF+PR, 24s (DS) SMV+SOF+R, 24s (DS) SMV+SOF, 24s (DS) SMV+SOF+R, 12s (DS) SMV+SOF, 12s (DS)</p>
G1, co-infectés Expérimentés PR, F0-F1	<p>PR : réf. TVR+PR : 1 321 LDV/SOF, 12s : 35 579</p>	<p>PR : réf. TVR+PR : 1 728 LDV/SOF, 12s : 65 170 SMV+SOF, 12s : 16 184 787</p>	<p>BOC+PR (DS) SOF+PR, 24s (DS) SMV+PR, 48s (DS) SOF+PR, 12s (DS) SMV+PR, 24s (DE) SOF+R, 24s (DS) SMV+SOF, 12s (DS)*</p>
	<p>PR : réf. TVR+PR : 1 321 SMV+SOF, 12s : 82 806 LDV/SOF, 24s : 116 857</p>	<p>PR : réf. TVR+PR : 1 728 SMV+SOF, 12s : 122 405 LDV/SOF, 24s : 207 978</p>	<p>BOC+PR (DS) SOF+PR, 24s (DS) SMV+PR, 48s (DS) SOF+PR, 12s (DS) SMV+PR, 24s (DE) SOF+R, 24s (DS)</p>
G1, co-infectés Expérimentés PR, F2-F3	<p>TVR+PR: réf. LDV/SOF, 12s : 19 990</p>	<p>TVR+PR: réf. LDV/SOF, 12s : 26 753</p>	<p>PR (DS) BOC+PR (DS) SOF+PR, 24s (DS) SOF+PR, 12s (DS) SMV+PR, 48s (DS) SMV+PR, 24s (DE) SOF+R, 24s (DS) SMV+SOF, 12s (DS)</p>
	<p>TVR+PR: réf. SMV+SOF, 12s: 54 570 LDV/SOF, 24s : 71 361</p>	<p>TVR+PR: réf. SMV+SOF, 12s: 59 083 LDV/SOF, 24s : 101 561</p>	<p>PR (DS) BOC+PR (DS) SOF+PR, 24s (DS)</p>

			SOF+PR, 12s (DS) SMV+PR, 48s (DS) SMV+PR, 24s (DE) SOF+R, 24s (DS)
G1, co-infectés Expérimentés PR, F4	TVR+PR: réf. SMV+PR, 24s : 24 743 SMV+SOF, 12s : 76 641 LDV/SOF, <u>24s</u>: 209 083	TVR+PR : réf. SMV+PR, 24s : 10 223 SMV+SOF, 12s : 32 453 LDV/SOF, <u>24s</u>: 76 728	BOC+PR (DS) SOF+R, 24s (DS) SMV+PR, 48s (DS) SOF+PR, 24s (DS) SOF+PR, 12s (DE en QALY, DS en AVG) SMV+SOF+R, 24s (DS) SMV+SOF, 24s (DS) SMV+SOF+R, 12s (DS)
	TVR+PR: réf. LDV/SOF, <u>12s</u> : 23 580 SMV+SOF, 12s : 182 069	TVR+PR: réf. SMV+PR, 24s : 10 223 LDV/SOF, <u>12s</u> : 16 743 SMV+SOF, 12s : 59 382	BOC+PR (DS) SOF+R, 24s (DS) SMV+PR, 48s (DS) SMV+PR, 24s (DE)* SOF+PR, 24s (DS) SOF+PR, 12s (DE en QALY, DS en AVG) SMV+SOF+R, 24s (DS) SMV+SOF, 24s (DS) SMV+SOF+R, 12s (DS)
G1, co-infectés Expérimentés IP, F0-F1	SMV+PR, 24s : réf. LDV/SOF, <u>12s</u> : 9 160	SMV+PR, 24s : réf. LDV/SOF, <u>12s</u> : 28 211 SMV+SOF, 12s : 16 184 787	SOF+PR, 24s (DS) SMV+PR, 48s (DS) SOF+PR, 12s (DS) SOF+R, 24s (DS) SMV+SOF, 12s (DS)*
	SMV+PR, 24s : réf. SMV+SOF, 12s: 70 941 LDV/SOF, <u>24s</u> : 116 857	SMV+PR, 24s : réf. SMV+SOF, 12s: 100 527 LDV/SOF, <u>24s</u> : 207 97	SOF+PR, 24s (DS) SMV+PR, 48s (DS) SOF+PR, 12s (DS) SOF+R, 24s (DS)
G1, co-infectés	SMV+PR, 24s : réf.	SMV+PR, 24s : réf.	SOF+PR, 24s (DS)

Expérimentés IP, F2-F3	LDV/SOF, <u>12s</u> : 3 308	LDV/SOF, <u>12s</u> : 9 932	SOF+PR, 12s (DS) SMV+PR, 48s (DS) SOF+R, 24s (DS) SMV+SOF, 12s (DS)
	SMV+PR, 24s : réf. SMV+SOF, 12s: 45 824 LDV/SOF, <u>24s</u> : 71 361	SMV+PR, 24s : réf. SMV+SOF, 12s: 48 223 LDV/SOF, <u>24s</u> : 101 561	SOF+PR, 24s (DS) SOF+PR, 12s (DS) SMV+PR, 48s (DS) SOF+R, 24s (DS)
G1, co-infectés Expérimentés IP, F4	SMV+PR, 24s : réf. SMV+SOF, 12s : 76 641 LDV/SOF, <u>24s</u>: 209 083	SMV+PR, 24s : réf. SMV+SOF, 12s : 32 453 LDV/SOF, <u>24s</u>: 76 728	SOF+R, 24s (DS) SMV+PR, 48s (DS) SOF+PR, 24s (DS) SOF+PR, 12s (DE en QALY et DS en AVG) SMV+SOF+R, 24s (DS) SMV+SOF, 24s (DS) SMV+SOF+R, 12s (DS)
	SMV+PR, 24s : réf. LDV/SOF, <u>12s</u> : 38 119 SMV+SOF, 12s : 149 814	SMV+PR, 24s : réf. LDV/SOF, <u>12s</u> : 16 743 SMV+SOF, 12s : 59 385	SOF+R, 24s (DS) SMV+PR, 48s (DS) SOF+PR, 24s (DS) SOF+PR, 12s (DE en QALY et DS en AVG) SMV+SOF+R, 24s (DS) SMV+SOF, 24s (DS) SMV+SOF+R, 12s (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, LDV : lédipasvir, IP : inhibiteurs de la protéase (TVR et BOC), PR : interféron pégylé + ribavirine, RDCR : ratio différentiel coût-résultat, 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 co-infectés de stade F0-F1 naïfs de traitement, en remboursant la stratégie **LDV/SOF**, 12 semaines, le décideur consent à un coût supplémentaire de 27 765€ par QALY supplémentaire gagné par rapport au résultat obtenu et au coût consenti en l'absence de traitement. Les stratégies PR, BOC+PR, TVR+PR, SOF+R, 24s, SMV+PR, 24s, SMV+SOF, 12s et SOF+PR, 12s 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.

Par ailleurs, dans certains cas, d'autres stratégies sont situées sur la frontière d'efficience dans le prolongement de la stratégie évaluée. Dans ce cas, la collectivité peut encore gagner 1 QALY supplémentaire en consentant à un coût supplémentaire (le montant du RDCR) par rapport

au coût du traitement évalué. Par exemple, dans le génotype 1, chez les patients co-infectés expérimentés PR, au stade F4, 1 QALY supplémentaire peut être gagné par rapport au gain obtenu avec la stratégie **LDV/SOF**, 12 s, pour un coût supplémentaire de 182 069 euros en finançant la stratégie **SIM + SOF 12s**.

Tableau 25. Résultats de l'analyse de référence dans le génotype 3, pour les patients mono-infectés

Sous-population	RDCR (€/QALY)	RDCR (€/AVG)	Stratégies dominées
G3, mono-infectés naïfs, F4	PR : réf. SOF+PR, 12s: 15 886 LDV/SOF+R, 24s : 102 487	PR : réf. SOF+PR, 12s: 10 965 LDV/SOF+R, 24s : 68 971	SOF+R, 24s (DE) SOF+DCV+R, 24s (DS)
G3, mono-infectés Expérimentés, F0-F1	SOF+PR, 12s: réf. LDV/SOF+R, 24s : 98 676	SOF+PR, 12s: réf. LDV/SOF+R, 24s : 186 605	SOF+R, 24s (DE) SOF+DCV+R, 24s (DS)
G3, mono-infectés Expérimentés, F2-F3	SOF+PR, 12s: réf. LDV/SOF+R, 24s : 71 508	SOF+PR, 12s: réf. LDV/SOF+R, 24s : 90 952	SOF+R, 24s (DE) SOF+DCV+R, 24s (DS)
G3, mono-infectés Expérimentés, F4	SOF+PR, 12s: réf. LDV/SOF+R, 24s : 102 487	SOF+PR, 12s: réf. LDV/SOF+R, 24s : 68 971	SOF+R, 24s (DS) SOF+DCV+R, 24s (DS)

Le tableau se lit de la façon suivante : dans le génotype 3, chez des patients mono-infectés de stade F4 naïfs de traitement, en remboursant la stratégie LDV/SOF+R, 24 semaines, le décideur consent à un coût supplémentaire de 102 487€ par QALY supplémentaire gagné par rapport au gain en QALY déjà obtenu et au coût déjà consenti en remboursant SOF+PR par rapport à PR. Les stratégies SOF+R, 24 semaines et SOF+DCV+R, 24 semaines 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).

Tableau 26. Résultats de l'analyse de référence dans le génotype 3, pour les patients co-infectés

Sous-population	RDCR (€/QALY)	RDCR (€/AVG)	Stratégies dominées
G3, co-infectés naïfs, F4	PR : réf. SOF+PR, 12s: 27 168 LDV/SOF+R, 24s : 175 411	PR : réf. SOF+PR, 12s: 10 965 LDV/SOF+R, 24s : 68 971	SOF+R, 24s (DE)
G3, co-infectés Expérimentés, F0-F1	SOF+PR, 12s: réf. LDV/SOF+R, 24s : 122 503	SOF+PR, 12s: réf. LDV/SOF+R, 24s : 186 605	SOF+R, 24s (DE)
G3, co-infectés Expérimentés, F2-F3	SOF+PR, 12s: réf. LDV/SOF+R, 24s : 77 422	SOF+PR, 12s: réf. LDV/SOF+R, 24s : 90 952	SOF+R, 24s (DE)

G3, co-infectés Expérimentés, F4	SOF+PR, 12s: réf. LDV/SOF+R, 24s : 175 411	SOF+PR, 12s: réf. LDV/SOF+R, 24s : 68 971	SOF+R, 24s (DS)
-------------------------------------	--	---	-----------------

Le tableau se lit de la façon suivante : dans le génotype 3, chez des patients co-infectés de stade F4 naïfs de traitement, en remboursant la stratégie LDV/SOF+R, 24 semaines, le décideur consent à un coût supplémentaire de 175 411€ par QALY supplémentaire gagné par rapport au gain en QALY déjà obtenu et au coût déjà consenti en remboursant SOF+PR par rapport à PR. La stratégie SOF+R, 24 semaines est dominée. En la finançant, la collectivité consent à un coût supérieur et/ou une efficacité moindre par rapport aux stratégies sur la frontière d'efficience (non dominées).

Tableau 27. Résultats de l'analyse de référence dans le génotype 4, pour les patients mono-infectés

Sous-population	RDCR (€/QALY)	RDCR (€/AVG)	Stratégies dominées
G4, mono-infectés Naïfs, F0-F1	Pas de traitement : réf. PR: 2 163 SOF+PR, 12s : 13 428 LDV/SOF, 12s : 19 135	Pas de traitement : réf. PR: 3 077 SOF+PR, 12s : 23 193 LDV/SOF, 12s : 78 567	SOF+R, 24s (DS) DCV+PR, 24s (DS) SMV+PR, 24s (DE) SMV+SOF, 12s (DS) SOF+DCV, 12s (DS)
G4, mono-infectés Naïf, F2-F3	PR : réf. LDV/SOF, 12s : 9 075	PR : réf. SOF+PR, 12s : 11 584 LDV/SOF, 12s : 16 225	Pas de traitement (DS) SOF+R, 24s (DS) DCV+PR, 24s (DS) SMV+PR, 24s (DE) SOF+PR, 12s (DE)* SMV+SOF, 12s (DS) SOF+DCV, 12s (DS)
G4, mono-infectés Naïf, F4	PR : réf. SOF+PR, 12s : 11 134 SMV+SOF, 12s: 67 292 LDV/SOF, 24s: 121 699	PR : réf. SOF+PR, 12s : 7 881 SMV+SOF, 12s: 46 926 LDV/SOF, 24s: 77 001	SMV+PR, 24s (DE) SOF+R, 24s (DS) DCV+PR, 24s (DS) SOF+PR, 24s (DS) SMV+SOF+R, 24s (DS) SMV+SOF, 24s (DS) SMV+SOF+R, 12s (DS) SOF+DCV+R, 24s (DS) SOF+DCV, 24s (DS)

	<p>PR : réf.</p> <p>SOF+PR, 12s : 11 134</p> <p>LDV/SOF, <u>12s</u> : 14 865</p> <p>SOF+DCV, 12s: 99 628</p>	<p>PR : réf.</p> <p>SOF+PR, 12s : 7 881</p> <p>LDV/SOF, <u>12s</u> : 10 344</p> <p>SOF+DCV, 12s: 67 672</p>	<p>SMV+PR, 24s (DE)</p> <p>SOF+R, 24s (DS)</p> <p>DCV+PR, 24s (DS)</p> <p>SOF+PR, 24s (DS)</p> <p>SMV+SOF+R, 24s (DS)</p> <p>SMV+SOF, 24s (DS)</p> <p>SMV+SOF+R, 12s (DS)</p> <p>SMV+SOF, 12s (DS)</p> <p>SOF+DCV+R, 24s (DS)</p> <p>SOF+DCV, 24s (DS)</p>
G4, mono-infectés Expérimentés, F0-F1	<p>SMV+PR, 24s : réf.</p> <p>LDV/SOF, <u>12s</u> : 7 308</p> <p>SOF+DCV, 24s : 533 432</p>	<p>SMV+PR, 24s : réf.</p> <p>LDV/SOF, <u>12s</u> : 28 211</p> <p>SOF+DCV, 24s : 696 724</p>	<p>SOF+PR, 24s (DS)</p> <p>SOF+PR, 12s (DS)</p> <p>SOF+R, 24s (DS)</p> <p>SMV+PR, 48s (DS en QALY, DE en AVG)</p> <p>DCV+PR, 24s (DS)</p> <p>SMV+SOF, 12s (DS en QALY, DE en AVG)</p>
	<p>PR: réf.</p> <p>SMV+PR, 24s : 13 125</p> <p>SMV+SOF, 12s : 70 941</p> <p>LDV/SOF, <u>24s</u> : 116 857</p>	<p>PR: réf.</p> <p>SMV+PR, 24s : 17 582</p> <p>SMV+SOF, 12s: 100 527</p> <p>LDV/SOF, <u>24s</u> : 207 978</p>	<p>SOF+PR, 24s (DS)</p> <p>SMV+PR, 48s (DS)</p> <p>SOF+PR, 12s (DS)</p> <p>SOF+R, 24s (DS)</p>
G4, mono-infectés Expérimentés, F2-F3	<p>SMV+PR, 24s : réf.</p> <p>LDV/SOF, <u>12s</u> : 3 021</p> <p>SOF+DCV, 24s : 594 088</p>	<p>SMV+PR, 24s : réf.</p> <p>LDV/SOF, <u>12s</u> : 9 932</p> <p>SOF+DCV, 24s : 534 519</p>	<p>SOF+PR, 24s (DS)</p> <p>SOF+PR, 12s (DS)</p> <p>SOF+R, 24s (DS)</p> <p>SMV+PR, 48s (DS en QALY, DE en AVG)</p> <p>DCV+PR, 24s (DS)</p> <p>SMV+SOF, 12s (DS)</p>
	<p>PR: réf.</p> <p>SMV+PR, 24s : 6 952</p> <p>SMV+SOF, 12s: 45 824</p> <p>LDV/SOF, <u>24s</u> : 71 361</p>	<p>PR: réf.</p> <p>SMV+PR, 24s : 7 049</p> <p>SMV+SOF, 12s: 48 223</p> <p>LDV/SOF, <u>24s</u> : 101 561</p>	<p>SOF+PR, 24s (DS)</p> <p>SOF+PR, 12s (DS)</p> <p>SMV+PR, 48s (DS)</p> <p>SOF+R, 24s (DS)</p>

G4, mono-infectés Expérimentés, F4	SMV+PR, 24s : réf. SMV+SOF, 12s : 45 082 LDV/SOF, <u>24s</u> : 121 268	SMV+PR, 24s : réf. SMV+SOF, 12s : 32 453 LDV/SOF, <u>24s</u> : 76 728	SOF+R, 24s (DS) SMV+PR, 48s (DS) SOF+PR, 24s (DS) SOF+PR, 12s (DE en QALY, DS en AVG) DCV+PR, 24s (DE) SMV+SOF+R, 24s (DS) SMV+SOF, 24s (DS) SMV+SOF+R, 12s (DS) SOF+DCV+R, 24s (DS) SOF+DCV, 24s (DS)
	SMV+PR, 24s : réf. LDV/SOF, <u>12s</u> : 22 517 SOF+DCV+R, 12s: 41 820	SMV+PR, 24s : réf. LDV/SOF, <u>12s</u> : 16 743 SOF+DCV+R, 12s: 28 406	SMV+PR, 48s (DS) SOF+PR, 24s (DS) SOF+PR, 12s (DE en QALY, DS en AVG) DCV+PR, 24s (DS) SMV+SOF+R, 24s (DS) SMV+SOF+R, 12s (DS) SMV+SOF, 12s (DS) SOF+DCV+R, 24s (DS) SOF+DCV, 24s (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, LDV : lépidasvir, PR : interféron pegylé + ribavirine, RDCR : ratio différentiel coût-résultat, 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 4, chez des patients mono-infectés de stade F0-F1 naïfs de traitement, en remboursant la stratégie SOF+LDV, 12 semaines, le décideur consent à un coût supplémentaire de 19 135€ par QALY supplémentaire gagné par rapport au gain en QALY déjà obtenu et au coût déjà consenti en remboursant les stratégies PR et SOF+PR, 12s, par rapport à l'absence de traitement. Les stratégies SOF+R, 24s, DCV+PR, 24s, SMV+PR, 24s, SMV+SOF, 12s et SOF+DCV, 12s 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).

Par ailleurs, dans certains cas, d'autres stratégies sont situées sur la frontière d'efficience dans le prolongement de la stratégie évaluée. Dans ce cas, la collectivité peut encore gagner 1 QALY supplémentaire en consentant à un coût supplémentaire (le montant du RDCR) par rapport au coût du traitement évalué. Par exemple, dans le génotype 4, chez les patients mono-infectés expérimentés, aux stades F0-F1, 1 QALY supplémentaire par rapport au gain obtenu avec la stratégie SOF+LDV, 12s, peut être gagné pour un coût supplémentaire de 533 432 euros en finançant la stratégie SOF+DCV 24s.

Tableau 28. Résultats de l'analyse de référence dans le génotype 4, pour les patients co-infectés

Sous-population	RDCR (€/QALY)	RDCR (€/AVG)	Stratégies dominées
G4, co-infectés Naïfs, F0-F1	Pas de traitement : réf. LDV/SOF, 12s : 27 765	Pas de traitement : réf. PR : 3 146 SOF+PR, 12s: 23 135 LDV/SOF, 12s : 78 567	PR (DS)* SOF+R, 24s (DS) SMV+PR, 24s (DE) SMV+SOF, 12s (DS) SOF+PR, 12s (DE)*
G4, co-infectés Naïf, F2-F3	PR : réf. LDV/SOF, 12s : 9 896	PR : réf. SOF+PR, 12s: 11 552 LDV/SOF, 12s : 16 225	Pas de traitement (DS) SOF+R, 24s (DS) SMV+PR, 24s (DE) SOF+PR, 12s (DE)* SMV+SOF, 12s (DS)
G4, co-infectés Naïf, F4	PR : réf. SOF+PR, 12s : 18 981 SMV+SOF, 12s: 114 763 LDV/SOF, 24s : 209 828	PR : réf. SOF+PR, 12s : 7 881 SMV+SOF, 12s: 46 926 LDV/SOF, 24s : 77 001	SMV+PR, 48s (DS) SMV+PR, 24s (DE) SOF+PR, 24s (DS) SMV+SOF+R, 24s (DS) SMV+SOF, 24s (DS) SMV+SOF+R, 12s (DS)
	PR : réf. LDV/SOF, 12s : 18 856	PR : réf. LDV/SOF, 12s : 7 787	SMV+PR, 48s (DS) SMV+PR, 24s (DE) SOF+PR, 12s (DE) SOF+PR, 24s (DS) SMV+SOF+R, 24s (DS) SMV+SOF, 24s (DS) SMV+SOF+R, 12s (DS) SMV+SOF, 12s (DS)
G4, co-infectés Expérimentés, F0-F1	SMV+PR, 24s : réf. LDV/SOF, 12s : 9 160	SMV+PR, 24s : réf. LDV/SOF, 12s : 28 211 SMV+SOF, 12s : 16 184 787	SOF+PR, 24s (DS) SMV+PR, 48s (DS) SOF+PR, 12s (DS) SOF+R, 24s (DS) SMV+SOF, 12s (DS)*

	SMV+PR, 24s : réf. SMV+PR, 48s : 43 596 SMV+SOF, 12s : 59 613 LDV/SOF, 24s : 94 467	SMV+PR, 24s : réf. SMV+PR, 48s: 39 973 SMV+SOF, 12s : 130 804 LDV/SOF, 24s : 207 979	SOF+PR, 24s (DS) SOF+PR, 12s (DS) SOF+R, 24s (DS) SOF+DCV, 24s (DS)
G4, co-infectés Expérimentés, F2-F3	SMV+PR, 24s : réf. LDV/SOF, 12s : 3 308	SMV+PR, 24s : réf. LDV/SOF, 12s : 9 932	SOF+PR, 24s (DS) SOF+PR, 12s (DS) SMV+PR, 48s (DS) SOF+R, 24s (DS) SMV+SOF, 12s (DS)
	SMV+PR, 24s : réf. SMV+PR, 48s: 24 232 SMV+SOF, 12s: 46 804 LDV/SOF, 24s : 66 422	SMV+PR, 24s : réf. SMV+PR, 48s: 18 164 SMV+SOF, 12s: 63 252 LDV/SOF, 24s : 101 562	SOF+PR, 24s (DS) SOF+PR, 12s (DS) SOF+R, 24s (DS) DCV+PR, 24s (DS) SOF+DCV, 24s (DS)
G4, co-infectés Expérimentés, F4**	SMV+PR, 24s : réf. SMV+SOF, 12s: 76 641 LDV/SOF, 24s : 209 083	SMV+PR, 24s : réf. SMV+SOF, 12s : 32 453 LDV/SOF, 24s : 76 728	SOF+R, 24s (DS) SMV+PR, 48s (DS) SOF+PR, 24s (DS) SOF+PR, 12s (DE en QALY, DS en AVG) SMV+SOF+R, 24s (DS) SMV+SOF+R, 12s (DS)
	SMV+PR, 24s : réf. SMV+PR, 48s: 2 340	SMV+PR, 24s : réf. LDV/SOF, 12s: 16 743 SMV+SOF, 12s: 59 385	SOF+R, 24s (DS) SMV+PR, 48s (DS) SOF+PR, 24s (DS) SOF+PR, 12s (DE en QALY, DS en AVG) LDV/SOF, 12s (DS)* SMV+SOF+R, 24s (DS) SMV+SOF+R, 12s (DS) SMV+PR, 48s (DS en AVG) SMV+SOF, 12s (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, LDV : lédipasvir, PR : interféron pégylé + ribavirine, RDCR : ratio différentiel coût-résultat, QALY : quality adjusted life year, SMV : siméprévir, SOF : sofosbuvir, TVR : télaprévir.

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

** Le rapport technique présente deux résultats différents pour la même stratégie SMV+PR, 48s, l'hypothèse a été faite que le résultat le moins favorable (et le plus cohérent avec les autres résultats) était correct.

Le tableau se lit de la façon suivante : dans le génotype 4, chez des patients co-infectés de stade F0-F1 naïfs de traitement, en remboursant la stratégie SOF+LDV, 12 semaines, le décideur consent à un coût supplémentaire de 27 765€ par QALY supplémentaire gagné par rapport au gain en QALY déjà obtenu et au coût déjà consenti par rapport à l'absence de traitement. Les stratégies PR, SOF+R, 24s, SMV+PR, 24s, SMV+SOF, 12s et SOF+PR, 12s 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 analyse de sensibilité**

Analyse de sensibilité déterministe

Une analyse a été réalisée pour trois prix de l'association sofosbuvir/lédipasvir, avec un prix respectivement de 90%, 95% et 110% du prix revendiqué.

Par ailleurs, une analyse de sensibilité déterministe a été réalisée sur l'ensemble des paramètres inclus dans le modèle. Les paramètres inclus dans l'analyse de sensibilité déterministe et la nature de la distribution simulée dans l'analyse de sensibilité probabiliste sont mentionnés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 29. Paramètres retenus dans les analyses de sensibilité déterministe et probabiliste

Groupes de paramètres	Distribution
Probabilités de transition de F0F1F2F3 à F4	Beta
Probabilités de décès d'une autre cause que lié à la pathologie	Beta
Probabilités de transition à partir de F4	Beta
Pourcentage de patients ayant une consommation d'alcool > 50 g / jour	Beta
Pourcentage de femmes	Beta
Age moyen au traitement	Normale
Proportion de F0F1F2F3F4	Beta
Amélioration de l'utilité chez les patients RVS	Beta
Utilités des patients infectés	Beta
Désutilité des traitements	Gamma
Actualisation	Uniforme
Durée des traitements comparateurs	Normale
Durée des traitements sofosbuvir + ledipasvir	Normale
Taux d'événements indésirables comparateurs	Beta
Taux d'événements indésirables sofosbuvir + ledipasvir	Beta
Coût sofosbuvir	Uniforme
Coût sofosbuvir + ledipasvir	Uniforme
Coût RBV	Uniforme
Coût PEGINF	Uniforme
Coût simeprevir	Uniforme
Coût télaprévir	Uniforme
Coût bocéprevir	Uniforme
Coût de la prise en charge des effets secondaires	Gamma
Coûts de la prise en charge de la pathologie chez les non-cirrhotiques	Gamma
Coûts de la prise en charge de la pathologie chez les cirrhotiques	Gamma
Coûts de la prise en charge de la pathologie chez les cirrhotiques RVS	Gamma
Coûts de la prise en charge de la pathologie aux stades de complications	Gamma
Coûts du suivi de sofosbuvir + lédipasvir	Gamma
Coûts du suivi des comparateurs	Gamma
Efficacité de sofosbuvir + lédipasvir	Beta
Efficacité des comparateurs	Beta

Les résultats sont présentés sous forme de graphiques de Tornado pour les RDCR, en comparant l'association LDV/SOF aux autres stratégies comparées.

Les analyses ont été menées en faisant varier les paramètres selon leur intervalle de confiance à 95% ou en posant des hypothèses de variation théorique.

Les données d'intervalles de confiance proviennent des travaux de Deuffic-Burban, 2012 et de l'INSEE, 2013 pour les probabilités de transition, de Schwarzinger, 2013 pour les coûts de prise en charge et de Wright, 2006 et Mcgreal-Ballone, 2012 pour les utilités.

Pour les paramètres d'efficacité, les données des essais cliniques présentes dans les RCP ont été utilisées.

Concernant les autres données (caractéristiques des patients, coûts des effets indésirables, durée de traitement, probabilité d'évènements indésirables, désutilités et coûts de suivi de traitement), les auteurs ont utilisé un écart type de 10% pour estimer les intervalles de confiance.

Analyse de sensibilité probabiliste

Une analyse de sensibilité probabiliste a été réalisée, portant sur les mêmes paramètres que ceux intégrés dans l'analyse de sensibilité déterministe, auxquels ont été associées des lois de distribution (cf. tableau ci-dessus).

Les résultats ont été présentés à l'aide de plans coût-efficacité et de courbes d'acceptabilité comparant les stratégies deux à deux.

Analyse des limites et de la validité de l'étude

Les auteurs soulignent l'incertitude entourant l'efficacité de certains comparateurs et son impact sur le classement des stratégies en termes de dominance et la limite des analyses réalisées pour les patients co-infectés, dont les données d'efficacité sont limitées et reposent le plus souvent sur l'hypothèse d'un résultat équivalent à celui chez les patients mono-infectés.

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

► Résultats de l'étude médico-économique

Les analyses en sous-populations sont justifiées dès lors que les stratégies thérapeutiques envisageables (molécules et durées de traitement) diffèrent entre les sous-populations.

Les résultats présentés sont nombreux et les résultats pertinents sont difficiles à identifier dans la quantité d'information transmise.

Les résultats ne sont pas discutés. En particulier, la pertinence de présenter des résultats de patients expérimentés en stade F0-F1 est limité au vu de la faible probabilité de trouver ces patients en pratique courante

Les RDCR présentés n'ont pas pu être retrouvés par le calcul à partir des chiffres présentés, ce qui pourrait s'expliquer par l'usage de chiffres arrondis dans le rapport d'évaluation.

De nombreuses erreurs ont été identifiées au cours de l'analyse. Certaines ont été corrigées, mais compte tenu de l'importance des données fournies, le risque que certaines erreurs persistent ne peut pas être exclu.

Les auteurs ont présenté des résultats sur un traitement par LDV+SOF pendant 8 semaines chez les patients naïfs non cirrhotiques dans le génotype 4 ; cette durée de traitement n'étant pas prévue dans le RCP pour les patients de génotype 4, ces résultats n'ont pas été retenus.

Par ailleurs, dans l'analyse de référence, plusieurs sources d'incertitude se cumulent. Elles concernent en particulier la durée de traitement de l'association sofosbuvir + lépidasvir la plus pertinente. En effet, plusieurs durées de traitement peuvent être envisagées chez une grande partie des patients, et le résultat de l'analyse d'efficience est très sensible à ce paramètre.

La dominance de la stratégie SOF+LDV s'explique notamment par le prix plus élevé des stratégies à base de daclatasvir et de siméprévir. Toutes les analyses sont fondées sur le prix (libre) de ces molécules en ATU. Des analyses fondées sur des prix négociés, à priori plus faibles, aboutiraient à des résultats plus favorables à ces molécules et moins favorables à l'association SOF+LDV, y compris en modifiant éventuellement les stratégies situées sur la courbe d'efficience. Cette considération doit être prise en compte dans l'interprétation des résultats.

En conséquence, une confiance limitée peut être accordée aux résultats transmis.

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

Les analyses de sensibilité n'ont pas intégré de variation du prix pour le daclatasvir.

La variation du RDCR en fonction du prix revendiqué n'est présentée que pour certaines comparaisons deux à deux, et en particulier, elle n'est pas toujours estimée par rapport au comparateur immédiatement le moins coûteux sur la frontière d'efficience, ce qui ne permet pas de documenter l'impact d'une variation de prix sur le RDCR de façon satisfaisante.

Les auteurs ont fait le choix de faire varier l'ensemble des paramètres de façon systématique, sans justification préalable d'une source attendue d'incertitude. Ainsi, les paramètres sont parfois modifiés sur la base d'hypothèses théoriques, sans discussion de la pertinence de cette variation en pratique courante. En particulier, le sens de la variation du taux d'actualisation dans l'analyse de sensibilité probabiliste n'est pas évident. De plus, les résultats de ces analyses ne sont pas suffisamment discutés.

Les résultats des analyses de sensibilité probabilistes en comparaison deux à deux ne permettent pas d'estimer l'incertitude générale sur le classement des stratégies en termes d'efficience ; une analyse multi-options est seule à même de documenter correctement l'incertitude.

3.7 Commentaires généraux

Une modélisation cherche à représenter la réalité en conciliant la complexité de sa représentation avec le principe de parcimonie. Le dossier proposé par les auteurs ne respecte pas le principe de parcimonie, en noyant l'information pertinente dans un volume trop important d'analyses non justifiées, en particulier dans les analyses de sensibilité.

Compte tenu de la quantité d'information transmise, un travail de synthèse, de présentation et d'analyse aurait été nécessaire.

Par ailleurs, le rapport comporte de nombreuses erreurs factuelles. Certaines ont été soulevées lors de l'échange technique et corrigées par les auteurs. Compte tenu de la taille du rapport et du nombre de résultats présentés, il n'a pas été possible de vérifier tous les calculs et un risque d'erreurs dans les résultats subsiste.

4. Annexe 3 – Analyse critique détaillée de l'impact budgétaire

4.1 Objectif de l'analyse proposée

4.1.1 Objectif tel que proposé par les auteurs

L'analyse d'impact budgétaire (AIB) a pour objectif d'évaluer l'incidence financière pour l'assurance maladie obligatoire de l'introduction de la spécialité Harvoni® dans le traitement de l'hépatite C chronique chez l'adulte sur la période 2015-2017.

4.1.2 Analyse critique de l'objectif

L'objectif est conforme aux recommandations.

4.2 Choix structurants

4.2.1 Les choix structurants tels que présentés par les auteurs

► Le choix du critère de résultat

Le critère principal est la différence de coût total entre les 2 scénarios comparés.

► La perspective

La perspective retenue est celle de l'Assurance Maladie obligatoire.

► L'horizon temporel et l'actualisation

Un horizon temporel de 3 ans a été retenu par les auteurs, correspondant à la période pour laquelle il a été possible de faire des hypothèses les plus robustes possibles en termes d'évolution des parts des marché des différentes stratégies thérapeutiques.

Aucune actualisation n'a été prise en compte sur cet horizon temporel.

► La population d'analyse

La population d'analyse correspond aux patients infectés par le VHC de génotypes 1, 3 et 4. Comme dans l'analyse économique, et conformément au RCP, aucune analyse incluant des patients de génotype 3 naïfs de traitement non-cirrhotiques n'a été effectuée.

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

- le stade de la maladie : patients cirrhotiques (F4) et non cirrhotiques (F0-F3) ;
- le statut du patient : naïf et en échec de traitement (en différenciant un traitement préalable avec ou sans inhibiteur de protéase pour le génotype 1) ;
- l'éventuelle co-infection par le VIH-1.

► Les scénarios comparés

L'AIB compare un scénario correspondant au traitement des patients sur la période 2015-2017 avec les traitements disponibles en 2014 (scénario sans Harvoni® et sans les produits d'AbbVie (ABT 450, 267 et 333)) [situation de référence] et un scénario correspondant au traitement des patients sur la période 2015-2017 tenant compte de la disponibilité d'Harvoni® et des produits d'AbbVie (ABT 450, 267 et 333).

Pour chaque scénario, les stratégies thérapeutiques retenues dans l'AIB sont les stratégies pour lesquelles il a été estimé qu'elles seraient prescrites dans l'horizon temporel défini. Ainsi les molé-

culles développées par le laboratoire Abbvie (ABT 450, 267 et 333) ont été considérées. A contrario, les stratégies à base d'IP de 1^{ère} génération (bocéprévir et télaprévir) n'ont pas été retenues.

La stratégie PR a été retenue seulement pour les patients de génotype 3.

Comme dans l'analyse économique, les stratégies thérapeutiques retenues par les auteurs dépendent de la population analysée et des RCP des produits. Elles tiennent également compte des prescriptions attendues, selon les auteurs, au cours des années 2015 à 2017. Les stratégies sont regroupées dans les tableaux ci-dessous.

Tableau 30. Génotype 1

Génotype 1 mono-infecté			
Population considérée		Stratégie analysée	Stratégie comparative
Naïf	Non cirrhotique	LDV/SOF 8 S LDV/SOF 12S	SOF+DCV 12S SOF+PR 12S SMV+SOF 12S SMV+PR 24S
	Cirrhotique	LDV/SOF 12S	ABT450-267- ABT333 12S ABT450-267 + R 12S
En échec PR	Non cirrhotique	LDV/SOF 12S	SOF+DCV 24S SOF+PR 12S SMV+SOF 12S SMV+PR 24S
	Cirrhotique	LDV/SOF 12S LDV/SOF 24S	ABT450-267- ABT333 12S ABT450-267 + R 12S
En échec IP	Non cirrhotique	LDV/SOF 12S LDV/SOF 24S	ABT450-267- ABT333 12S ABT450-267 + R 12S
	Cirrhotique	LDV/SOF 12S LDV/SOF 24S	

Tableau 31. Génotype 3

Génotype 3 mono-infecté			
Population considérée		Stratégie analysée	Stratégie comparative
Naïf	Non cirrhotique	Non analysé (non recommandé dans le RCP)	
	Cirrhotique	LDV/SOF+R 24S	SOF+PR 12S SOF+R 24S SOF+DCV+R 24S P+R 21 à 41S
En échec	Non cirrhotique	LDV/SOF+R 24S	
	Cirrhotique	LDV/SOF+R 24S	

Tableau 32. Génotype 4

Génotype 4 mono-infecté			
Population considérée		Stratégie analysée	Stratégie comparative
Naïf	Non cirrhotique	LDV/SOF 8/12S	SOF+DCV 12S SOF+PR 12S SMV+SOF 12S SMV+PR 24S DCV+PR 24S
	Cirrhotique	LDV/SOF 12S	ABT450-267- ABT333 12S ABT450-267 + R 12S
En échec	Non cirrhotique	LDV/SOF 12S	SOF+DCV 24S SOF+PR 12S SMV+SOF 12S SMV+PR 24S DCV+PR 24S
	Cirrhotique	LDV/SOF 24S	ABT450-267- ABT333 12S ABT450-267 + R 12S

Concernant les populations co-infectées par le VIH-1, les auteurs ont utilisé les mêmes stratégies que les patients mono-infectés à l'exception des stratégies à base de daclatasvir, puisque les données actuelles du RCP ne recommandent pas ce traitement chez les patients co-infectés par le VIH-1.

4.2.2 Analyse critique concernant les choix structurants

► Le choix du critère de résultat

La comparaison de coût total est conforme aux recommandations.

► La population d'analyse

La population d'analyse retenue par les auteurs est conforme au périmètre de l'évaluation (génotypes 1, 3 et 4) et aux recommandations de la HAS.

► Les scénarios comparés

La situation de référence est définie à partir d'une extrapolation des données de 2014. Cependant, aucune source (mise à part la mention de données internes GILEAD) n'est fournie par les auteurs pour présenter le nombre de patients traités et les parts de marché des différents traitements en 2014.

Les auteurs ont fait le choix d'un scénario avec et sans la spécialité Harvoni®. Cependant, lorsque sa spécialité n'est pas sur le marché il considère que les produits d'Abbvie ne le seront pas non plus et lorsqu'il considère que sa spécialité sera sur le marché il considère alors que les produits d'Abbvie le seront également. Cette hypothèse revient donc systématiquement à calculer l'impact budgétaire des deux associations fixes ensemble.

En conséquence, il n'est pas possible d'identifier quel sera l'impact budgétaire propre de la mise sur le marché de la seule spécialité Harvoni®.

Les durées de traitement choisies pour l'association LDV/SOF favorisent systématiquement le scénario intégrant les nouveaux produits :

- Dans le génotype 1, pour le patient mono-infecté, naïf, cirrhotique, le traitement prévu est de 12 semaines et la durée de traitement recommandée dans le RCP de 24 semaines n'est pas prise en compte.
- Dans le génotype 1, pour le patient mono-infecté, naïf, non cirrhotique, la durée de traitement de 8 semaines est considérée majoritairement sans justification au détriment de la durée de traitement de 12 semaines recommandée dans le RCP.
- Dans le génotype 1, pour le patient mono-infecté, en échec de traitement par bithérapie, cirrhotique, la durée de traitement 12 semaines est considérée majoritairement sans justification au détriment de la durée de traitement de 24 semaines recommandée dans le RCP.
- Dans le génotype 1, pour le patient mono-infecté, en échec de traitement par bithérapie, non cirrhotique, la durée de traitement 12 semaines est considérée exclusivement ; la durée de 24 semaines, recommandée pour certains patients dans le RCP, n'est pas mentionnée, sans justification.
- Dans le génotype 4, pour les patients naïfs, non cirrhotiques, mono et co-infectés par le VIH-1, les auteurs ont fait une hypothèse de traitement à 8 semaines représentant 33 à 44% des parts de marché (en 2015 et 2017 respectivement). Ce choix n'est pas justifié par les auteurs et contraire aux mentions du RCP, indiquant une durée de traitement de 12 semaines.

La durée de traitement choisie pour la combinaison d'Abbvie est de 12 semaines. Les auteurs n'ont pas considéré la possibilité de traitement à 24 semaines pour les patients cirrhotiques de génotypes 1a et 4, comme mentionné dans le RCP.

Les auteurs ont fait le choix de ne pas intégrer dans l'AIB les IP de 1^{ère} génération (bocéprévir et télaprévir). Cette hypothèse peut s'expliquer de deux manières :

- les données de part de marché 2015-2017 reposent sur une extrapolation des données de 2014, on peut donc penser que les IP de 1^{ère} génération étaient peu prescrits au cours de l'année 2014 en faveur des antiviraux à action directs en ATU/AMM (Sovaldi®, Olysio® et Daklinza®) ;
- L'arrêt de commercialisation du télaprévir est prévu au 30 avril 2015.

Cependant, aucune explication n'est fournie par les auteurs pour justifier l'absence de ces deux comparateurs dans l'AIB.

La stratégie PR n'a pas été envisagée chez les patients de génotype 1 et 4. La stratégie a seulement été envisagée chez les patients de génotype 3 sans justification. Par conséquent, le chiffre d'affaires affiché pour cette stratégie (sous-entendu seulement pour le génotype 3) dans le scénario avec Harvoni® et avec les produits d'AbbVie est estimé entre [REDACTED] € et [REDACTED] € entre 2015-2017. Ce chiffre est donc sans doute sous-estimé si l'on devait prendre en considération une prescription de la stratégie PR chez les patients de génotype 1 et 4.

4.3 Modélisation

4.3.1 La modélisation présentée par les auteurs

► Structure du modèle

Le modèle utilisé est un modèle de Markov adapté du modèle publié par Deuffic-Burban *et al.* 2014, combinant l'estimation de la population cible pour chaque sous-population et l'estimation de l'impact budgétaire fondée sur les différentes modalités de traitement des patients dans les deux scénarios.

► La population simulée

La répartition des patients par génotype dans le modèle provient de données épidémiologiques, et est représentée dans le tableau ci-dessous.

Tableau 33 : Répartition des génotypes (source : INVS. Surveillance nationale de l'hépatite C à partir des pôles de référence, données épidémiologiques 2001-2007. 2009)

Génotype	1	2	3	4
Proportion de patients infectés par le génotype	61,1%	8,7%	18,6%	9,1%

La proportion de patients co-infectés par le VIH a été estimée à 7% (Données INVS 2007). La proportion de patients naïfs a été estimée à 50% (Données issues de cohortes françaises). Parmi les 50% de patients en échec de traitement, 10% ont été estimés en échec d'un traitement par un IP de 1^{ère} génération (données HEPATHER non publiées).

La répartition par génotype, par statut mono ou co-infecté VIH et par traitement antérieur est représentée dans le tableau ci-dessous.

Tableau 34 : Répartition des patients simulés dans le modèle de l'analyse d'impact budgétaire (source : industriel)

Génotype	Co-infecté	Traitement antérieur		Répartition
		Naïf	50%	
G1	Mono	93%	Echec PR	10%
			Echec IP	40%
			Naïf	60%
	HIV	7%	Echec PR	10%
			Echec IP	30%
			Naïf	50%
G2	8,7%	Mono	93%	4%

			Echec	50%	4%
G3	18,6%	HIV	7%	Naïf	50% 0,3%
				Echec	50% 0,3%
G4	9,1%	Mono	93%	Naïf	50% 8,6%
				Echec	50% 8,6%
		HIV	7%	Naïf	50% 0,7%
				Echec	50% 0,7%
		Mono	93%	Naïf	50% 4,2%
				Echec	50% 4,2%
		HIV	7%	Naïf	50% 0,3%
				Echec	50% 0,3%

Chaque sous-population considérée évolue de manière indépendante dans le modèle selon les taux de traitement par stade de fibrose présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 35 : Répartition des patients traités selon le stade de fibrose (source : industriel)

Stade de fibrose	2015	2016	2017
F0	0,0%	0,0%	0,0%
F1	4,0%	14,0%	14,0%
F2	16,0%	26,0%	31,0%
F3	37,0%	30,0%	22,0%
F4	43,0%	30,0%	15,0%

La population simulée chaque année est issue d'une extrapolation du nombre de patients traités dans le cadre des ATU et des AMM des différents antiviraux. Le nombre de patients traités sur l'horizon temporel de 3 ans est détaillé dans le tableau ci-dessous.

Tableau 36: Nombre de patients traités par an (source : industriel)

Année	2015	2016	2017
Patients traités par an			
Patients éligibles à Harvoni®			
Patients traités par Harvoni®			

► Les parts de marché

Le nombre de patients traités et les parts de marché de Harvoni® et des comparateurs sont détaillés selon les deux scénarios dans le tableau ci-dessous. Ces données sont issues de résultats d'études de marchées réalisées par Gilead.

Tableau 37: Patients traités et parts de marché pour chaque spécialité selon le scénario sans Harvoni® et avec Harvoni® (source : industriel)

Spécialité	2015		2016		2017		2015		2016		2017	
	Patients traités 19 250	Parts de marché	Patients traités 20 200	Parts de marché	Patients traités 21 578	Parts de marché	Patients traités 19 250	Parts de marché	Patients traités 20 200	Parts de marché	Patients traités 21 578	Parts de marché
Harvoni®												
Sovaldi®												
Daklinza®												
Olysio®												
Viekirax®												
Exviera®												
Interféron pégylé + ribavirine												

Remarque : La somme des parts de marché ne fait pas 100% car certains traitements sont donnés en association

4.3.2 Analyse critique de la modélisation

► Structure de modèle

La structure du modèle est conforme à l'évolution de la maladie.

► La population simulée

Les données fournies par les auteurs font apparaître que, sur l'horizon temporel de 3 ans, le pourcentage de patients traités plus précocement (stade F1) augmente, passant de 4,0% à 14,0% des patients traités. A contrario, le pourcentage de patients traités aux stades F3 et F4 diminue, passant de 37,0% à 22,0% et de 43,0% à 15,0% respectivement.

La justification apportée par les auteurs est double :

- un accès plus important au traitement des patients à un stade plus précoce et présentant des comorbidités associées ou une co-infection doit être prévu ;
- une diminution du nombre de patients (F3 et F4) peut être attendue puisqu'ils auront déjà été traités en 2014 et 2015 et seront donc moins nombreux.

Cependant, dans la mesure où l'impact budgétaire provient de la différence de coût entre les traitements disponibles en 2014 et les nouveaux traitements, cet impact est d'autant plus élevé que le nombre de patients traités est important. Ainsi, cette répartition par stade de fibrose, illustrant un traitement de plus en plus précoce, indépendamment du nombre et de la nature des traitements réellement disponibles dans les deux scénarios, permet le maintien d'une population cible en augmentation, aboutissant à un impact budgétaire favorable aux nouveaux traitements.

Les auteurs documentent ainsi un impact budgétaire fondé sur une hypothèse d'élargissement des recommandations de traitement à un stade plus précoce (à partir de F1). La documentation d'un impact budgétaire avec la situation actuelle de traitement à partir du stade F2 aurait été souhaitable. Une analyse prévoyant un élargissement des recommandations comme une analyse en scénario aurait été plus à même de distinguer l'effet de l'élargissement de la population cible d'une part et de la substitution du traitement d'autre part.

Par ailleurs, le nombre de patients traités par an en 2015 repose sur une extrapolation de données obtenues en 2014 mais non fournies par les auteurs. Ainsi, il existe une incertitude quant aux hypothèses sur le nombre de patients traités sur l'horizon 2015-2017.

► Les parts de marché

Les données de parts de marché 2015-2017 reposent sur une extrapolation des données de 2014.

Cependant, les sources à partir desquelles ces extrapolations ont été faites (mis à part la mention de données internes GILEAD) ne sont pas fournies par les auteurs pour présenter le nombre de patients traités et les parts de marché de 2014, ce qui en rend l'analyse critique difficile.

Dans le scénario avec Harvoni® (et donc avec les produits d'AbbVie), les hypothèses de parts de marché favorisent systématiquement les durées de traitement les plus courtes selon la sous-population considérée.

Dans le scénario avec Harvoni® (et donc avec les produits d'AbbVie), les hypothèses de part de marché montrent une pénétration forte sur le marché de la combinaison fixe Harvoni® et dans une moindre mesure des produits d'AbbVie. En favorisant les deux combinaisons fixes moins chères au détriment des combinaisons dissociées actuellement disponibles (Sovaldi® + Daklinza® ou Sovaldi® + Olysio®), l'hypothèse choisie entraîne un impact budgétaire fortement positif.

L'objectif commercial affiché à travers ces parts de marché est donc de favoriser la combinaison fixe Harvoni® au détriment de la spécialité Sovaldi® et donc indirectement des deux spécialités utilisée en association avec Sovaldi®, à savoir Olysio® et Daklinza®. Une explication de cette stratégie aurait été souhaitable *a minima* pour justifier ces hypothèses de parts de marché.

4.4 Mesure et valorisation des coûts

4.4.1 Présentation par les auteurs

L'ensemble des coûts médicaux directs du point de vue de l'Assurance maladie ont été pris en compte. Il a été considéré que les patients étaient pris en charge à 100% pour cette pathologie.

Les coûts de traitement correspondent à ceux publiés au JO. Pour les nouveaux traitements en cours d'évaluation ou de négociation, Daklinza® et d'Olysi®, les coûts correspondent au prix de commercialisation pendant la période ATU.

Les auteurs ont fait l'hypothèse d'un coût de traitement identique pour Harvoni® et pour les produits d'Abbvie.

A chaque état du modèle sont associés des coûts.

Pour le cycle 1, les coûts correspondent aux coûts de traitement, aux coûts de prise en charge (ambulatoire et hospitalière), aux coûts de suivi médical lié au traitement et aux coûts de prise en charge des effets secondaires. Les coûts sont appliqués pendant toute la durée du traitement (entre 8 semaines et 24 semaines) et aucun autre coût n'est appliqué pendant la durée restante du cycle.

A partir du cycle 2, les patients évoluent selon leur statut RVS et non RVS. Les patients F4 RVS ou non RVS évoluent vers les complications de la pathologie hépatique ; pour ces états, les coûts comprennent les coûts liés à la prise en charge et les coûts des complications (carcinome hépatocellulaire, cirrhose décompensée, transplantation hépatique et décès).

4.4.2 Analyse critique de la mesure et valorisation des coûts

En l'absence de données plus précises, les hypothèses de prix formulées dans l'analyse de référence sont acceptables.

4.5 Présentation des résultats et analyses de sensibilité

4.5.1 Présentation par les auteurs

Tableau 38. Coûts des scénarios avec et sans l'introduction d'Harvoni® et des produits d'Abbvie dans la stratégie thérapeutique (source : d'après industriel)						
	Scénario actuel			Scénario avec Harvoni® et les produits d'Abbvie		
	Année 1	Année 2	Année 3	Année 1	Année 2	Année 3
Coûts des traitements (k€)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Coûts du suivi (k€)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Coûts des EI (k€)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Coûts de la prise en charge (k€)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Total (k€)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tableau 38. Coûts des scénarios avec et sans l'introduction d'Harvoni® et des produits d'Abbvie dans la stratégie thérapeutique (source : d'après industriel)

	Scénario actuel	Scénario avec Harvoni® et les produits d'Abbvie				
	Année 1	Année 2	Année 3	Année 1	Année 2	Année 3
Coûts des traitements (k€)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Coûts du suivi (k€)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Coûts des EI (k€)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Coûts de la prise en charge (k€)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Total (k€)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Les sources d'économies proviendraient essentiellement des coûts de traitement, comme l'indiquent les données du tableau ci-dessous.

Tableau 39. Impact budgétaire global de l'introduction d'Harvoni® dans la stratégie thérapeutique (source : d'après industriel)

	Année 1	Année 2	Année 3
Coûts des traitements (k€)	██████████	██████████	██████████
Coûts du suivi (k€)	██████████	██████████	██████████
Coûts des EI (k€)	██████████	██████████	██████████
Coûts de la prise en charge (k€)	██████████	██████████	██████████
Total (k€)	██████████	██████████	██████████

Les analyses de sensibilité réalisées dans l'analyse coût-résultat ont été reprises dans l'analyse d'impact budgétaire.

Des analyses supplémentaires ont été réalisées, dans lesquelles des variations de +/-10% des parts de marché des différentes stratégies ont été simulées.

4.5.2 Analyse critique de la présentation des résultats et des analyses de sensibilité

L'impact budgétaire fortement positif du scénario avec Harvoni® et la combinaison fixe d'Abbvie, repose sur l'hypothèse principale qui est de favoriser sur l'horizon temporel 2015-1017 les associations fixes moins chères au détriment des autres spécialités disponibles.

L'AIB ne permet pas de comparer la situation spécifique à l'association LDV/SOF dans la mesure où le scénario évalué prévoit la mise à disposition simultanée de LDV/SOF et des produits commercialisés par Abbvie, sans distinction de l'effet propre de LDV/SOF.

L'analyse critique relative aux analyses de sensibilité formulée dans l'analyse coût-résultat s'applique également à l'analyse d'impact budgétaire.

De plus, compte tenu de la faiblesse des justifications des auteurs sur les parts de marché retenues, la variation de +/-10% des parts de marché des différentes stratégies est insuffisante pour mesurer l'incertitude entourant le résultat.

Les résultats présentés par les auteurs sont à interpréter avec une très grande précaution car de nombreuses incertitudes demeurent quant aux hypothèses formulées par les auteurs sur l'AIB.

En effet, les résultats obtenus reposent sur les hypothèses suivantes :

- Des durées de traitement qui favorisent les nouveaux traitements,
- Des durées de traitement non recommandées pour certaines sous-populations,
- Des prix en ATU estimés pour les principaux comparateurs, probablement surestimés par rapport à la pratique courante,
- Une pénétration du marché très forte pour la stratégie évaluée au détriment des autres spécialités actuellement disponibles, interrogeant sur la possibilité d'une stratégie industrielle consistant à diminuer les prescriptions de la spécialité Sovaldi® et donc des spécialités associées Daklinza® et Olysio®,
- Une stratégie d'élargissement des recommandations actuelles de traitement à un stade plus précoce (dès le stade F1), alors même que les produits actuellement disponibles ne sont pas efficaces dans les stades les plus précoce de la maladie.

5. Annexe 4 – Synthèse de l'analyse critique de l'étude médico-économique

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

Libellé de la réserve	-	+	++
Choix structurants			
Non justification de l'absence de certains comparateurs dans des sous-populations et erreurs constatées		+	
Modélisation			
Extrapolation des résultats d'efficacité du génotype 1 aux patients de génotype 4		+	
Faiblesse des données d'efficacité chez les patients de génotype 3 et patients co-infectés VIH-1 des études ERADICATE et ELECTRON 2 (études de phase II, non comparatives, en ouvert, de faibles effectifs)		+	
Mesure et valorisation des résultats de santé			
Faiblesses méthodologiques dans les études utilisées pour estimer les résultats de santé	-		
Erreurs dans la mise à jour de certaines données	-		
Mesure et valorisation des coûts			
Abstract de Schwarzinger (2013) insuffisant pour renseigner de façon précise sur la méthode d'estimation des coûts par état de santé et manque de clarté sur les données prises en compte <i>in fine</i> dans le modèle suite au signalement d'erreurs par l'industriel		+	
Manque d'explications concernant la fréquence des événements indésirables pris en compte pour certaines stratégies de traitement.	-		
Présentation des résultats et analyses de sensibilité			
Risques d'erreurs persistantes dans la présentation des résultats.		+	
Variation du RDGR en fonction du prix revendiqué présentée uniquement pour certaines comparaisons deux à deux.		+	
Gestion des analyses de sensibilité non conforme : justification et discussion insuffisantes des paramètres choisis dans les analyses de sensibilité et analyse de sensibilité probabiliste réalisée sur des comparaisons deux à deux			++
Variation insuffisante du prix des comparateurs, qui peut conduire à surestimer le coût des comparateurs.		+	

6. Annexe 5 – Echange avec l'industriel

La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel. L'industriel a apporté des réponses écrites à ces questions à la HAS.

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).

1. Concernant l'évaluation coût-efficacité

Concernant l'horizon temporel :

1. Vous appliquez un horizon temporel de 120 ans. Dans le modèle Excel il semble que les patients soient modélisés seulement jusqu'à 100 ans. Pouvez-vous confirmer l'horizon temporel de 100 ans ?

Concernant la population d'analyse :

2. Pouvez-vous confirmer que 32 sous-populations ont été considérées dans l'analyse comme constaté dans le modèle Excel contre 24 dans le rapport technique (Partie 3 Méthodologie) ?

Concernant les stratégies comparées :

L'ensemble des comparateurs envisageables doit être intégré dans l'analyse, y compris lorsque ces traitements ne sont plus recommandés ou peu utilisés. La référence à des recommandations professionnelles ne saurait suffire à exclure des comparateurs, dans la mesure où les recommandations professionnelles ne sont pas fondées sur un critère d'efficience.

3. Ainsi, les stratégies manquantes ci-dessous, mentionnées en gras, au vu des données des RCP doivent être intégrées dans la modélisation.

Patient naïfs non cirrhotique	Patient naïf cirrhotique	Patient en échec non cirrhotique	Patient en échec cirrhotique
Génotype 1			
LDV/SOF 8S	LDV/SOF 12S	LDV/SOF 12S	LDV/SOF 12S
LDV/SOF 12S	DCV + SOF 12S	LDV/SOF 24S	LDV/SOF 24S
DCV + SOF 12S	SIM + SOF 12S	DCV + SOF 24S	SIM + SOF 12S
SIM + SOF 12S	SIM + PR 24S	SOF + PR 12S	DCV + SOF 24S
SIM + PR 24S	SOF + PR 12S	SIM + SOF 12S	SOF + PR 12S
SOF + PR 12S	SOF/LDV 24S	SIM + PR 12S	SIM + PR 24S
Absence de tt < F2	PR	PR	PR
PR	PR + BOC	PR	PR + BOC*
PR + BOC	PR + TLV	PR + BOC*	PR + TLV*
PR + TLV	DCV + SOF 24S	PR + TLV*	SOF + PR 24S
SOF + R 24S	DCV + SOF + R 24S	SOF + PR 24S	SIM + SOF 24S
	DCV + SOF + R 12S	SIM + PR 48S	SIM + SOF + R 12S
	SOF + PR 24S	SOF + R 24S	SIM + SOF + R 24S
	SIM + SOF 24S		SIM + PR 48S

	SIM + SOF + R 24S SIM + SOF + R 12S SOF + R 24S SIM + PR 48S (VIH)		DCV + SOF + R 24S DCV + SOF + R 12S SOF + R 24S
Génotype 3			
	LDV/SOF + R 24S SOF + PR 12S SOF + R 24S DCV + SOF + R 24S PR	LDV/SOF + R 24S SOF + PR 12S SOF + R 24S DCV + SOF + R 24S PR	LDV/SOF + R 24S SOF + PR 12S SOF + R 24S DCV + SOF + R 24S PR
Génotype 4			
LDV/SOF 8S/12S DCV + SOF 12S SIM + SOF 12S SOF + PR 12S SIM + PR 24S DCV + PR 24S PR SOF + R 24S DCV + PR 24S Absence de tt < F2 SOF + R 24S	LDV/SOF 8S/12S DCV + SOF 12S SOF + PR 12S SIM + SOF 12S SIM + PR 24S DCV + PR 24S SOF/LDV 24S PR DCV + SOF 24S DCV + SOF + R 24S SOF + R 24S SIM + SOF 24S SOF + PR 24S SIM + SOF + R 24S SIM + SOF + R 12S SIM + PR 48S (VIH)	LDV/SOF 12S SIM + SOF 12S DCV + SOF 12S SOF + PR 12S SIM + PR 24S DCV + PR 24S SOF/LDV 24S PR SOF + R 24S SIM + PR 48S DCV + SOF 24S	LDV/SOF 12S LDV/SOF 24S DCV + SOF 24S SOF + PR 12S DCV + PR 24S SIM + SOF 12S SIM + PR 24S PR SOF + R 24S DCV + SOF + R 12S DCV + SOF + R 24S SIM + PR 48S SOF + PR 24S SIM + SOF 24S SIM + SOF + R 12S SIM + SOF + R 24S

BOC : Bocéprévir ; DCV: Daclatasvir; LDV: Lépipasvir; P: Peginterferon; R: Ribavirine, SIM: Siméprévir; SOF: Sofosbuvir; TCV: Télaprévir; tt: traitement

* Stratégies thérapeutiques à modéliser dans la sous-population de patients en échec PR

Concernant la structure du modèle :

4. Pourquoi la figure du modèle Excel ne prévoit-elle pas de transition entre les stades F0, F1, F2, F3 et F4 avec RVS alors qu'il est mentionné que ces patients progressent ?
5. Comment justifiez-vous l'absence de transition entre le stade F3 et le stade HCC ?
6. Comment justifiez-vous l'absence de transition entre le stade cirrhose décompensée et le stade HCC ? En effet, dans le modèle Excel cette transition est possible mais la probabilité est égale à zéro.

Concernant la population simulée :

7. Il existe une différence entre le poids mentionné dans le rapport technique et le poids constaté dans le modèle Excel. Pouvez-vous confirmer le poids moyen des patients pris en compte dans la modélisation ?

Concernant l'estimation des probabilités :

8. Pouvez-vous confirmer qu'il existe des erreurs sur certaines valeurs dans le rapport technique (notamment pour l'évolution de la fibrose chez les patients non RVS) et que les pro-

babilités à retenir sont celles stipulées dans le modèle Excel ? NB : les probabilités de transition sont identiques entre les hommes et les femmes dans le rapport technique.

9. Pouvez-vous expliquer les critères selon lesquels a été choisi le coefficient de multiplication de 4 pour l'estimation des probabilités de transition chez les patients consommateurs de plus de 50 g d'alcool par jour aux stades F3-F4 alors que la publication de Deuffic-Burban et al., 2014 fait état d'un coefficient de 4,5 chez les patients consommateurs de plus de 50 g d'alcool par jour au stade F4 ?
10. Comment justifiez-vous les probabilités de transition chez les patients âgés de 70 ans et plus (femmes et hommes) inférieures à celles des patients de moins de 70 ans entre les stades de fibrose F0 à F4 chez les patients non RVS ?
11. Pouvez-vous justifier les probabilités de transition entre F3 et F4 identiques aux probabilités de transition entre F0 et F1, F1 et F2, F2 et F3 ? En effet, selon le rapport Dhumeaux, la probabilité d'un patient F3 d'évoluer vers la cirrhose est considérée comme élevée à court terme.
12. Pouvez-vous expliquer le choix des âges utilisés pour le calcul des probabilités de transition entre les états cirrhose et cirrhose décompensée et l'état HCC ? (formule proposée par Deuffic-Burban) ?
13. Comment justifiez-vous les différences de sources utilisées pour les probabilités de transition entre l'état « transplantation hépatique » et l'état « décès lié à la pathologie » ?
NB : sources : Deuffic-Burban dans le modèle Excel et Sheperd dans le rapport technique ?

Concernant les états de santé

14. La lecture de l'étude de Wright (2006) ne permet pas de retrouver les valeurs d'utilité présentées dans les tableaux 21 et 22. Pouvez-vous préciser la méthodologie selon laquelle ces chiffres ont été déterminés, notamment les hypothèses effectuées à partir des données de cette étude ?
15. Pouvez-vous confirmer l'écart constaté concernant les valeurs d'utilité des états F4 et complications mentionnées dans le tableau 22 du rapport technique avec les valeurs retrouvées dans le modèle Excel ?
16. Chez les patients RVS co-infectés (tableau 24), l'hypothèse selon laquelle les utilités sont améliorées de 0,03 n'apparaît pas dans le rapport technique et le modèle Excel à partir de l'état HCC. Est-ce une erreur ou un manque de précision selon les états ?
17. Concernant les désutilités, de nombreuses données sont fondées sur des hypothèses : pouvez-vous préciser lesquelles ?

Concernant les coûts

18. Le coût des états de santé (coûts de prise en charge) sont issus d'une étude française de l'ANRS de 2013. L'abstract de Schwarzinger (2013) reprenant ces résultats ne permet pas de fournir des informations précises quant à la méthode d'estimation et de valorisation des coûts hospitaliers et ambulatoires. Pouvez-vous apporter des précisions sur ces éléments ?
19. Le tableau 28 (erreur de titre) semble correspondre aux coûts des complications de la pathologie hépatique ; pourquoi les taux de décès ne correspondent-ils pas toujours à ceux fournis dans les probabilités de transition (tableaux 15, 17 et 18) ?
20. Comment justifiez-vous l'absence systématique d'évènements indésirables de grade III/IV pour la stratégie LDV/SOF avec ribavirine, pour la stratégie SOF/DCV avec ribavirine et la stratégie DCV + Peg-interféron et ribavirine? Quels seraient les résultats prenant en compte l'intégration des coûts liés à ces évènements indésirables ?

Concernant les analyses de sensibilité

21. Quelles sont les bornes retenues pour la variation des paramètres de l'analyse de sensibilité déterministe ?
22. Quels sont les paramètres de distribution de l'analyse de sensibilité probabiliste ?

Concernant la présentation des résultats

23. Dans la mesure où les traitements envisageables (associations, durées de traitement) diffèrent selon les stades de fibrose, nous souhaitons avoir les analyses pour chaque stade de fibrose (ou pour des regroupements au sein desquels ni les associations médicamenteuses, ni les durées de traitement ne varient) dans lesquelles l'ensemble des stratégies envisageables sont intégrées (cf. question sur les stratégies comparées). Ces analyses doivent intégrer des analyses de sensibilité déterministe (avec des graphiques de Tornado mentionnant les résultats chiffrés des analyses) et probabiliste (analyse en bénéfice net), ainsi que des analyses intégrant les différents prix de l'association lédipasvir + sofosbuvir.

Concernant l'analyse d'impact budgétaire

L'analyse doit comparer la situation préalable à l'introduction du produit à la situation attendue après sa mise sur le marché.

24. Une comparaison par rapport à la prise en charge actuelle des patients atteints d'hépatite C, soit la stratégie actuellement financée par l'Assurance Maladie, y compris les produits sous ATU, est attendue.

25. La situation avec Harvoni® est comparée à la stratégie attendue sans Harvoni®. Sur quelles données s'appuie la description de cette situation sans Harvoni®?
 26. Comment les patients sont-ils répartis dans les différents états de santé à l'entrée dans le modèle ?
 27. Quelles sont les hypothèses faites pour simuler l'inclusion de nouveaux patients traités plus précocement dans les stades de fibrose (par exemple, 32% de patients traités au stade F1 en 2017) ?
 28. Quelles sont les bornes retenues pour la variation des paramètres de l'analyse de sensibilité déterministe ?
-

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

- Deuffic-Burban S, Deltenre P, Louvet A, Canva V, Dharancy S, Hollebecque A, et al. Impact of viral eradication on mortality related to hepatitis C: A modeling approach in France. *J Hepatol.* 2008 Aug;49(2):175–83.
- Deuffic-Burban S, Mathurin P, Pol S, Larsen C, Roudot-Thoraval F, Desenclos JC, et al. Impact of hepatitis C triple therapy availability upon the number of patients to be treated and associated costs in France: a model-based analysis. *Gut.* 2012 Feb 1;61(2):290–6.
- Deuffic-Burban S., Schwarzinger 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.
- European Association for the Study of the Liver (EASL). Recommendations on treatment of hepatitis C. Avril 2014. <http://files.easl.eu/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-C/index.html>
- HAS. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. Saint-Denis la Plaine 2011: HAS. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf
- HAS. Hépatite Chronique C [Internet]. Saint-Denis: HAS; 2006 Mai. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/06-072_hepat-c_internet_sans_liste.pdf
- INVS. Saint-Maurice cedex, France: Institut de Veille Sanitaire. [National reference lab data for hepatitis C, 2001-2007] Surveillance nationale de l'hépatite C à partir des pôles de référence, données épidémiologiques 2001-2007. 2009.
- Mcgreal-Bellone A, Cleary S, Farrell G et al. Health-related quality of life in HIV/HCV co-infected patients in Ireland. *Value Health* 2012; A528-A529.
- 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
- National Institute for Health and Care Excellence. Technology Appraisal TA330: Sofosbuvir for treating chronic hepatitis C. 2015. Available from www.nice.org.uk/guidance/ta330
- National Institute for Health and Care Excellence. Technology Appraisal TA331: Simeprevir in combination with peginterferon alfa and ribavirin for treating genotypes 1 and 4 chronic hepatitis C. 2015. Available from www.nice.org.uk/guidance/ta331
- Poynard T, Moussalli J, Munteanu M, Thabut D, Lebray P, Rudler M et al. Slow regression of liver fibrosis presumed by repeated biomarkers after virological cure in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2013 Oct;59(4):675-83.
- Schwarzinger M, Deuffic-Burban S, Mallet V, Pol S, Pageaux G-P, Canva-Delcambre V, et al. 49 LIFETIME COSTS ATTRIBUTABLE TO CHRONIC HEPATITIS C FROM THE FRENCH HEALTHCARE PERSPECTIVE (ANRS N°12188). *J Hepatol.* 2013 avril;58, Supplement 1:S21–S22.
- Wright M, Grieve R, Roberts J, Main J, Thomas HC. Health benefits of antiviral therapy for mild chronic hepatitis C: randomised controlled trial and economic evaluation. *Health Technol Assess Winch Engl.* 2006 Jul;10(21):1–113, iii.

~



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