



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS D'EFFICIENCE

Daklinza[®] (daclatasvir)

Date de validation par la CEESP : 3 février 2015

Sommaire

Abréviations	4
1. Avis de la CEESP	5
1.1 Objectif et contexte de l'étude	5
1.2 Conformité de l'étude médico-économique aux recommandations méthodologiques de la HAS.....	5
1.2.1 Analyse coût-efficacité.....	5
1.2.2 Analyse d'impact budgétaire	5
1.3 Conclusion de la CEESP sur l'efficience.....	5
1.4 Données complémentaires.....	8
2. Annexe 1 – Contexte de la demande	9
2.1 Objet de la demande	9
2.2 Produit et indication concernés par la demande	9
2.3 Historique d'autorisation de mise sur le marché	9
2.4 Historique du remboursement	10
2.5 Documents support de l'analyse critique	10
3. Annexe 2 - Analyse critique détaillée de l'étude médico-économique	11
3.1 Objectif de l'étude médico-économique proposée.....	11
3.1.1 Objectif tel que proposé par les auteurs	11
3.1.2 Analyse critique de l'objectif	11
3.2 Choix structurants concernant l'étude médico-économique	11
3.2.1 Les choix structurants tels que présentés par les auteurs	11
3.2.2 Analyse critique concernant les choix structurants.....	14
3.3 La modélisation	15
3.3.1 La modélisation telle que présentée par les auteurs	15
3.3.2 Analyse critique concernant la modélisation	21
3.4 Mesure et valorisation des états de santé.....	21
3.4.1 Evaluation des résultats de santé telle que présentée par les auteurs	21
3.4.2 Analyse critique de l'estimation des résultats de santé	23
3.5 Mesure et valorisation des coûts.....	24
3.5.1 Evaluation des coûts telle que présentée par les auteurs	24
3.5.2 Analyse critique de l'évaluation des coûts.....	29
3.6 Présentation des résultats et analyses de sensibilité	30
3.6.1 Présentation par les auteurs.....	30
3.6.2 Analyse critique de la présentation des résultats et de l'analyse de sensibilité	40
3.7 Commentaires généraux	41
4. Annexe 4 – Synthèse de l'analyse critique	42
5. Annexe 5 – Echange avec l'industriel	43
Bibliographie	46

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
PMSI	programme médicalisé des systèmes d'information
PPTTC ..	prix public toutes taxes comprises
PR	interferon pégylé + ribavirine
QALY	<i>quality adjusted life year</i>
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 CEESP

1.1 Objectif et contexte de l'étude

L'étude analysée évalue l'efficience du daclatasvir (Daklinza®) en association avec le sofosbuvir ou en association avec l'interféron pégylé et la ribavirine, dans le traitement de l'hépatite C chronique de génotypes 1 et 4 chez les adultes, en comparaison aux autres stratégies envisageables.

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

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

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'évaluation économique du daclatasvir dans le traitement de l'hépatite C chronique est considérée comme acceptable bien qu'elle soulève des réserves importantes par rapport aux recommandations méthodologiques de la HAS. Ces réserves ne compromettent pas la validité de l'étude, mais elles augmentent l'incertitude attachée au résultat.

Ces réserves portent sur :

- la robustesse des données cliniques ;
- le choix des comparateurs ;
- les analyses de sensibilité.

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

Par ailleurs, la CEESP ne considère pas comme méthodologiquement recevable le calcul d'un ratio coût-efficacité moyen du daclatasvir dans l'ensemble de la population atteinte d'hépatite C chronique (F0-F4) compte tenu de l'existence de comparateurs multiples pour certaines sous-populations et de la forte hétérogénéité des résultats entre les sous-populations.

1.2.2 Analyse d'impact budgétaire

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

1.3 Conclusion de la CEESP sur l'efficience

Dans le génotype 1, les RDCR de l'association daclatasvir + sofosbuvir +/- ribavirine, au prix revendiqué de ████████ € TTC pour un traitement complet (prix unique pour un traitement, quelle qu'en soit la durée, de 12 ou 24 semaines) sont :

Tableau 1. RDCR de DCV+SOF+/-R dans l'analyse de référence dans le génotype 1, en référence à la stratégie SOF+PR chez les patients naïfs et en référence à l'absence de traitement chez les patients en échec de traitement

Sous-population (numéro de l'analyse)	RDCR (€/QALY)
naïfs, F4 (#add 1)	DCV+SOF*, 24s. : 59 113
naïfs, F3 (#add 2)	DCV+SOF, 12s. : 70 192
naïfs, ≥ F3 (#3)	DCV+SOF, 12s. : 35 653
naïfs, ≥ F3 (#4)	DCV+SOF*, 24s. : 99 202
naïfs, ≥ F2 (#6)	DCV+SOF*, 12s. : 51 978
naïfs, F0-F1 (#8)	DCV+SOF, 12s. : 102 073
en échec de traitement, ≥ F3 (#5)	DCV+SOF*, 24s. : 14 660
en échec de traitement, ≥ F2 (#7)	DCV+SOF*, 24s. : 17 786
en échec de traitement, F0-F1 (#9)	DCV+SOF, 24s. : 26 050

DCV : daclatasvir ; RDCR : ratio différentiel coût-résultat, QALY : quality adjusted life year ; SOF : sofosbuvir.

* sans ribavirine chez les patients F4.

Aux stades F0-F1 chez les patients naïfs, le RDCR du traitement daclatasvir + sofosbuvir est très élevé.

Quel que soit le statut du patient considéré (naïfs ou en échec de traitement), le RDCR du traitement daclatasvir + sofosbuvir est le plus élevé pour les stades F0-F1 ; lorsque le traitement est mis en œuvre à partir de F2 le RDCR est plus faible que lorsqu'il est mis en œuvre aux stades F0-F1 et il est encore plus faible lorsque le traitement est mis en œuvre à partir de F3, pour un traitement de 12 semaines chez les patients naïfs ou de 24 semaines chez les patients en échec de traitement.

Dans les génotypes 2 et 3, du fait des limites de l'étude pivot, l'efficacité n'a pas été évaluée.

Dans le génotype 4, l'efficacité n'a pas été démontrée car :

- Concernant l'association du daclatasvir avec l'interféron pégylé et la ribavirine,
 - chez les patients en échec de traitement, l'efficacité n'a pas pu être évaluée faute de données suffisantes ;
 - chez les patients naïfs de traitement, l'association est dominée et n'est donc pas efficace (cf. tableau 2).
- l'association daclatasvir + sofosbuvir, recommandée dans le RCP à partir d'une extrapolation des résultats obtenus dans le génotype 1, n'a pas été évaluée.

Tableau 2. Résultats de l'analyse de référence dans le génotype 4

Sous-population (numéro de l'analyse)	Résultat
naïfs, ≥ F3 (#16)	DCV+PR dominée
naïfs, ≥ F2 (#20)	DCV+PR dominée
naïfs, F0-F1 (#24)	DCV+PR dominée

Les analyses de sensibilité ont été réalisées dès lors que l'association à base de daclatasvir n'était pas dominée, à savoir pour le génotype 1.

Les analyses de sensibilité déterministes montrent que les paramètres qui ont le plus d'importance sont :

- l'utilité associée aux états de santé ;
- le prix du daclatasvir ;
- le prix du sofosbuvir ;
- le taux de RVS du traitement SOF+PR (comparateur) ;
- le taux de RVS du traitement DCV+SOF (stratégie évaluée).

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

Tableau 3. Résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste dans le génotype 1, DCV+SOF vs SOF+PR (patients naïfs de traitement) et pas de traitement (patients en échec de traitement)

Sous-population	50% des simulations produisent un RDCR inférieur à (€/QALY)	80% des simulations produisent un RDCR inférieur à (€/QALY)	Aucune simulation ne produit un RDCR inférieur à (€/QALY)	La stratégie DCV+SOF maximise le BN pour une DAP/QALY d'environ (€)
naïfs, F4 (#add1)	62 000	80 000	28 000	60 000 et plus
naïfs, F3 (#add2)	72 000	90 000	37 000	72 000 et plus
naïfs, ≥F3 (#3)	37 000	46 000	19 000	37 000 et plus
naïfs, ≥F3 (#4)	100 000	127 000	57 000	Ne maximise jamais le BN dans les valeurs testées (0-99 000€)
naïfs, ≥F2 (#6)	51 000	63 000	30 000	52 000 et plus
naïfs, F0-F1 (#8)	101 000	118 000	61 000	Ne maximise jamais le BN dans les valeurs testées (0-99 000€)
en échec de traitement, ≥F3 (#5)	15 000	17 000	6 000	.*
en échec de traitement, ≥F2 (#7)	19 000	22 000	12 000	.*
en échec de traitement, F0-F1 (#9)	28 000	30 000	19 000	.*

BN : bénéfice net ; DAP : disposition à payer ; DCV : daclatasvir ; IP : inhibiteurs de la protéase, RDCR : ratio différentiel coût-résultat, QALY : quality adjusted life year ; SOF : sofosbuvir.

* L'analyse en bénéfice net ne s'applique pas lorsque deux stratégies sont comparées.

Pour information, les RDCR associés à différents prix du daclatasvir et du sofosbuvir sont présentés en annexe.

La CEESP souligne que dans le génotype 1, pour la stratégie sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirine, toutes les analyses sont fondées sur un taux d'obtention d'une réponse virologique soutenue à 12 semaines de 100% sur la base d'un essai de phase II non comparatif, composé de 10 groupes parallèles menés dans de faibles effectifs (≤ 41 patients dans chaque groupe). Une variation du taux de RVS de 98% à 100% est simulée dans l'analyse de sensibilité déterministe, et au-

cune variation du taux de RVS n'est intégrée dans l'analyse de sensibilité probabiliste. Dans l'analyse de sensibilité déterministe, la baisse de 2% du taux de RVS augmente le RDCR de 12,6% à 43,2%, selon le stade de fibrose des patients, chez les patients naïfs et de 2,4% à 3,0%, selon le stade de fibrose des patients, chez les patients en échec de traitement. Il existe ainsi une incertitude très importante sur les résultats obtenus.

La CEESP souligne également que les analyses sont fondées sur les prix du bocéprévir et du télaprévir à la date du dépôt du dossier (automne 2014) et ne tiennent pas compte des prix applicables au 2 janvier 2015, malgré la demande faite en ce sens. Compte tenu des résultats observés, la baisse de prix du télaprévir et du bocéprévir conduirait à des RDCR nettement plus élevés pour les stratégies à base de daclatasvir si le RDCR est calculé par rapport à une stratégie à base de ces molécules.

La CEESP regrette que les analyses réalisées ne permettent pas d'évaluer l'impact de la stratégie choisie par l'industriel d'un prix unique pour un traitement quelle qu'en soit la durée, malgré la demande faite en ce sens et alors même que l'évaluation économique est un des éléments fondant la détermination du prix.

La CEESP souhaite rappeler que l'ensemble des comparateurs envisageables doit être intégré dans l'analyse, y compris lorsque ces traitements ne sont plus recommandés ou peu utilisés, dans la mesure où les recommandations professionnelles ne sont pas fondées sur un critère d'efficience.

Enfin, la CEESP précise également que les résultats présentés ne tiennent pas compte de tous les comparateurs actuellement envisageables et non encore inscrits sur la liste des médicaments remboursables.

1.4 Données complémentaires

Il est attendu, à terme, une réévaluation médico-économique du daclatasvir dans la stratégie thérapeutique, corrigeant l'ensemble des limites détaillées dans l'annexe technique ci-après.

Au-delà des réserves énoncées, une modélisation intégrant notamment une comparaison *versus* tous les comparateurs actuellement envisageables et non encore inscrits sur la liste des médicaments remboursables est attendue, sur la base de données cliniques comparatives, dans la mesure du possible.

2. Annexe 1 – Contexte de la demande

2.1 Objet de la demande

L'évaluation économique du daclatasvir est déposée auprès de la CEESP par le laboratoire Bristol-Myers Squibb (BMS) dans le cadre d'une première inscription sur la liste des médicaments agréés aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

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

- l'industriel revendique une ASMR II pour son indication ;
- le chiffre d'affaires annuel attendu a été estimé à [REDACTED] TTC après deux 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, sur les pratiques professionnelles et sur les conditions de prise en charge des malades.

2.2 Produit et indication concernés par la demande

Le daclatasvir est un inhibiteur de la phospho-protéine non-structurale NS5A, intervenant dans le complexe de réplication du virus de l'hépatite C (VHC).

Il doit être utilisé, selon le résumé des caractéristiques du produit (RCP), en association avec d'autres médicaments :

- avec le sofosbuvir ± ribavirine (DCV+SOF±R), dans les génotypes 1, 3 ou 4 ;
- avec l'interféron pégylé alfa + ribavirine (DCV+PR) dans le génotype 4.

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

Dans toutes les indications, le traitement est administré en une dose orale journalière (60 mg), sur une durée de traitement de 12 ou 24 semaines.

Le laboratoire revendique un prix de [REDACTED] HT, soit [REDACTED] TTC, pour une boîte de 28 comprimés de 30mg ou 60mg, qui correspond à un coût de [REDACTED] HT, soit [REDACTED] TTC, pour 12 semaines de traitement. [REDACTED]

2.3 Historique d'autorisation de mise sur le marché

Le daclatasvir a fait l'objet d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte depuis le 4 mars 2014 pour le « traitement de patients adultes atteints d'infection virale C chronique

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

L'autorisation européenne de mise sur le marché de daclatasvir 30mg et 60mg (Daklinza®) dans l'indication concernée par la demande a été accordée le 22 août 2014.

2.4 Historique du remboursement

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

2.5 Documents support de l'analyse critique

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

- un rapport de présentation (22 septembre 2014),
- un rapport technique V1.0 et sa bibliographie (22 septembre 2014),
- une version électronique du modèle et son guide d'utilisation (22 et 24 septembre 2014).

Une liste de questions techniques a été adressée à l'industriel. Une réponse écrite a été fournie avec la transmission d'un rapport technique mis à jour V2.0. L'analyse critique tient compte de ces réponses.

L'analyse critique détaillée est jointe en annexe (annexe 1 : contexte de l'analyse, annexe 2 : évaluation coût-efficacité).

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, au vu des données cliniques disponibles, d'estimer l'efficacité du daclatasvir en association avec le sofosbuvir avec ou sans ribavirine (DCV+SOF±R) dans le génotype 1 ou en association avec le peg-interféron et la ribavirine (DCV+PR) dans le génotype 4 par rapport à d'autres stratégies thérapeutiques, en considérant le génotype viral, le stade de fibrose et le statut du patient par rapport au traitement antiviral (naïf de traitement ou en échec de traitement).

Les génotypes 1 et 4 concernent respectivement environ 61% et 10% des patients infectés en France¹.

Les auteurs ont choisi de ne pas évaluer l'efficacité du daclatasvir dans le traitement des génotypes 2 et 3 compte tenu du faible nombre de patients inclus dans les essais cliniques (moins de 10).

3.1.2 Analyse critique de l'objectif

L'objectif d'une évaluation de l'efficacité dans l'indication demandée est cohérent avec les recommandations de la HAS. Le choix des auteurs de ne pas démontrer l'efficacité du daclatasvir dans le traitement de l'hépatite C chronique de génotypes 2 et 3 est recevable compte-tenu de la faiblesse des données disponibles.

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 l'année de vie gagnée.

► La perspective

La perspective retenue est collective. En termes de coûts, elle se traduit par la prise en compte des coûts, qu'ils soient supportés par l'assurance maladie, les assurances complémentaires ou les patients.

► L'horizon temporel et l'actualisation

L'horizon temporel retenu dans l'ensemble des analyses est la vie entière, soit 80 ans dans la modélisation.

Le taux d'actualisation est de 4% jusqu'à 30 ans puis réduit à 2% ensuite. Il est appliqué aux coûts et aux résultats.

► La population d'analyse

La population d'analyse correspond aux patients infectés par le VHC de génotypes 1 et 4. Ces patients correspondent à la population de l'étude AI444-040 pour le génotype 1 et à la population

¹ INVS 2009. Surveillance nationale de l'hépatite C à partir des pôles de référence, données épidémiologiques 2001-2007.

de la cohorte HEPATHER pour le génotype 4, car peu de données par stade de fibrose étaient disponibles dans l'étude de phase III AI444-042 dans le génotype 4.

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

- Le stade de fibrose :
 - stades de fibrose F0 à F4 (tous stades confondus) ;
 - stade de fibrose F3 ;
 - stade de fibrose F4 ;
 - stades de fibrose $\geq$ F3 ;
 - stades de fibrose $\geq$ F2 ;
 - stades de fibrose F0 à F1.
- Le statut du patient par rapport au traitement :
 - naïf de traitement antiviral,
 - en échec à un précédent traitement antiviral à base d'inhibiteurs de protéase de 1^{ère} génération.

Compte tenu des données cliniques disponibles dans le génotype 4 pour alimenter la modélisation (étude AI444-042), les auteurs ont limité l'analyse aux patients traités avec l'association daclatasvir + peg-interféron + ribavirine. Ainsi, la stratégie daclatasvir + sofosbuvir n'a pas pu être modélisée.

L'ensemble des analyses modélisées par l'industriel sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 4. Analyses réalisées selon les sous-populations considérées

Les analyses grisées concernent soit les analyses non réalisées par l'industriel, soit les analyses considérées comme non recevables.

# Analyses	Stratégie évaluée	Génotype	Stade de fibrose	Statut du patient vis-à-vis d'un traitement préalable
#1*	DCV + SOF 12s	GT1	F0-F4	naïfs
#2*	DCV + SOF 24s	GT1	F0-F4	en échec de traitement
#add 1	DCV + SOF 24s	GT1	F4	naïfs
#add 2	DCV + SOF 12s	GT1	F3	naïfs
#3	DCV + SOF 12s	GT1	$\geq$ F3	naïfs
#4	DCV + SOF 24s	GT1	$\geq$ F3	naïfs
#5	DCV + SOF 24s	GT1	$\geq$ F3	en échec de traitement
#6	DCV + SOF 12s	GT1	$\geq$ F2	naïfs
#7	DCV + SOF 24s	GT1	$\geq$ F2	en échec de traitement
#8	DCV + SOF 12s	GT1	F0-F1	naïfs
#9	DCV + SOF 24s	GT1	F0-F1	en échec de traitement
#10*	DCV + SOF 12s	GT4	F0-F4	naïfs
#11*	DCV 24s + PR 24-48s	GT4	F0-F4	naïfs
#12*	DCV + SOF 24s	GT4	F0-F4	en échec de traitement
#13*	DCV 24s + PR 24-48s	GT4	F0-F4	en échec de traitement
#14	DCV + SOF 24s	GT4	$\geq$ F3	naïfs
#15	DCV + SOF 12s	GT4	$\geq$ F3	naïfs
#16	DCV 24s + PR 24-48s	GT4	$\geq$ F3	naïfs

#17	DCV + SOF 24s	GT4	≥F3	en échec de traitement
#18	DCV 24s + PR 24-48s	GT4	≥F3	en échec de traitement
#19	DCV + SOF 12s	GT4	≥F2	naïfs
#20	DCV 24s + PR 24-48s	GT4	≥F2	naïfs
#21	DCV + SOF 24s	GT4	≥F2	en échec de traitement
#22	DCV 24s + PR 24-48s	GT4	≥F2	en échec de traitement
#23	DCV + SOF 12s	GT4	F0-F1	naïfs
#24	DCV 24s + PR 24-48s	GT4	F0-F1	naïfs
#25	DCV + SOF 24s	GT4	F0-F1	en échec de traitement
#26	DCV 24s + PR 24-48s	GT4	F0-F1	en échec de traitement

* analyses jugées non conformes au guide méthodologique.

► Les stratégies comparées

Les stratégies thérapeutiques retenues par les auteurs dépendent à la fois des données présentes dans le RCP des produits et des différentes recommandations de traitement. Les différentes stratégies sont regroupées dans le tableau ci-dessous :

Tableau 5. Stratégies comparées dans la modélisation (source : industriel)

Stratégie thérapeutique		Durée de traitement	Source
Génotype 1, patients naïfs de traitement			
daclatasvir + sofosbuvir	≥ F2	12 semaines	RCP Daklinza®
	F3	12 semaines	
	≥ F3	12 et 24 semaines	
	F4	24 semaines	
télaprévir + peg-interféron + ribavirine (TVR + PR)		12 semaines (TVR) + 34 semaines PR*	RCP Incivo®, Jacobson, 2011
bocéprévir + peg-interféron + ribavirine (BOC + PR)		28 semaines (BOC)** + 39 semaines PR**	RCP Victrelis®, avis CT Victrelis®
sofosbuvir + peg-interféron + ribavirine		12 semaines	RCP Sovaldi®
sofosbuvir + ribavirine		24 semaines	RCP Sovaldi®
siméprévir + sofosbuvir (Analyse en scénario)		12 semaines	RCP Olysio®
Génotype 1, patients en échec de traitement			
daclatasvir + sofosbuvir		24 semaines	RCP Daklinza®
Absence de traitement		-	-
Génotype 4, patients naïfs de traitement			
daclatasvir + peg-interféron + ribavirine		24 semaines	RCP Daklinza®

sofosbuvir + peg-interféron + ribavirine	12 semaines	RCP Sovaldi®
sofosbuvir + ribavirine	24 semaines	RCP Sovaldi®
peg-interféron + ribavirine	48 semaines	RCP Pegasys® et Viraféron-Peg®
Génotype 4, patients en échec de traitement		
Indication non simulée en l'absence de données chez les patients en échec de traitement		
Autres cas-comparateur additionnel		
Absence de traitement chez les patients naïfs F0-F1 dans le GT1 et GT4	-	-

* estimation du nombre moyen de semaines de traitement pour obtenir une RVS à partir de l'hypothèse selon laquelle 57,5% des patients sont éligibles pour 24 semaines de traitement, et le reste pour 48 semaines (source : Jacobson, 2011)

** estimation du nombre moyen de semaines de traitement pour obtenir une RVS à partir de l'hypothèse selon laquelle 44% des patients auraient une charge virale indétectable aux semaines 8 et 24 de traitement (avis CT Victrelis)

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 (génotypes 1 et 4) et aux recommandations de la HAS, dès lors que des résultats différents sont attendus selon les sous-groupes (distinction des patients par stades de fibrose et des patients naïfs ou en échec de traitement).

► Les stratégies comparées

Le siméprévir a été considéré comme comparateur en association au sofosbuvir seulement chez les patients de génotype 1 naïfs de traitement, au vu des données du RCP d'Olysio® et des recommandations françaises et européennes (Dhumeaux, 2014 ; EASL, 2014 ; AFEF, 2014). Cependant ces analyses en scénario n'ont pas été réalisées pour tous les sous-groupes d'intérêt revendiqués par l'industriel, à savoir dans les analyses #3 et #4.

Le RCP du daclatasvir prévoit chez les patients de génotype 1 l'ajout de la ribavirine en association au sofosbuvir « chez les patients avec une maladie hépatique très avancée ou ayant des facteurs prédictifs de mauvaise réponse tel que l'échec à un précédent traitement ». Les auteurs ont fait le choix de ne pas considérer cette alternative dans l'analyse économique, considérant que l'efficacité et la tolérance avec ou sans ribavirine étaient similaires (Etude AI444-040) et que l'ajout de la ribavirine serait laissé à la discrétion du médecin. Cependant, cette hypothèse ne peut être acceptée en l'état d'une part, par la faiblesse des données d'efficacité (étude de phase II chez un nombre limité de patients recevant de la ribavirine (7 patients avec stade > F3), et, d'autre part par

des données de tolérance non similaires entre les groupes avec et sans ribavirine. En outre, selon le RCP « en raison de l'expérience limitée de l'utilisation du sofosbuvir en association au daclatasvir chez les patients de génotype 1 avec une cirrhose compensée, il existe des incertitudes quant au schéma thérapeutique le plus approprié chez ces patients (rôle de la ribavirine) ». Ainsi l'ajout de la ribavirine dans les analyses additionnelles #1 et #2 (Add. 1 et Add.2) ainsi que dans les analyses #3, #4 et # 5 aurait été souhaitable. Une analyse en scénario *a minima* intégrant la ribavirine aurait été appropriée.

Concernant la stratégie comparative téléprévir + peg-interféron + ribavirine chez les patients de génotype 1 naïfs de traitement au stade F4, la durée de traitement choisie de 34 semaines pour peg-interféron + ribavirine n'est pas adaptée aux données du RCP d'Incivo®, indiquant que chez les patients cirrhotiques la durée de traitement est de 48 semaines « indépendamment de l'obtention de l'indéteçtabilité de l'ARN du VHC aux semaines 4 ou 12 ». Une analyse de sensibilité intégrant la durée de traitement mentionnée dans le RCP aurait été souhaitable.

Concernant la stratégie daclatasvir + peg-interféron + ribavirine simulée chez les patients de génotype 4 naïfs de traitement, les auteurs ont choisi une durée de traitement de 24 semaines sans tenir compte de l'obtention de l'indéteçtabilité de l'ARN du VHC aux semaines 4 et 12, comme mentionné dans le RCP, ce qui est favorable au produit considéré, puisqu'il est prévu une durée de traitement jusqu'à 48 semaines pour la bithérapie peg-interféron + ribavirine.

Les auteurs justifient la non prise en compte de l'association peg-interféron + ribavirine par son absence dans les dernières recommandations de traitement (AFEf décembre 2014), (EASL, 2014). Cette argumentation n'est pas justifiée dans la mesure où ces recommandations ne sont pas fondées sur un critère d'efficience.

3.3 La modélisation

3.3.1 La modélisation telle que présentée par les auteurs

► La structure du modèle

Type de modèle

Le modèle, MONARCH, est un modèle de Markov simulant le devenir d'une cohorte de patients sur un horizon temporel vie entière (80 ans).

La première année simule le traitement, permettant de comparer le traitement évalué et son comparateur sur des critères d'incidence des événements indésirables, d'interruptions de traitement, d'atteinte d'une réponse virologique soutenue, de coûts de traitement et de surveillance et de désutilités associées aux traitements.

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

- du génotype (1 ou 4), qui détermine les probabilités (âge-dépendantes) d'évoluer de F0-F1 à F3-F4 et le choix des stratégies thérapeutiques envisageables ;
- de l'âge à l'inclusion (de 20 à 100 ans), qui détermine les probabilités de transition entre les stades de fibrose et les probabilités de mortalité toutes causes ;
- de l'horizon temporel (de 1 à 80 ans), le modèle prévoyant une probabilité de mortalité de 1 lorsque l'individu atteint 100 ans ;
- de la composition de la cohorte en termes de stade de fibrose, selon le score Métavir (y compris la possibilité de classer 100% des patients dans un stade donné).

A partir du cycle 2, le modèle simule le devenir du patient dans l'évolution de la maladie hépatique.

Description des états de santé

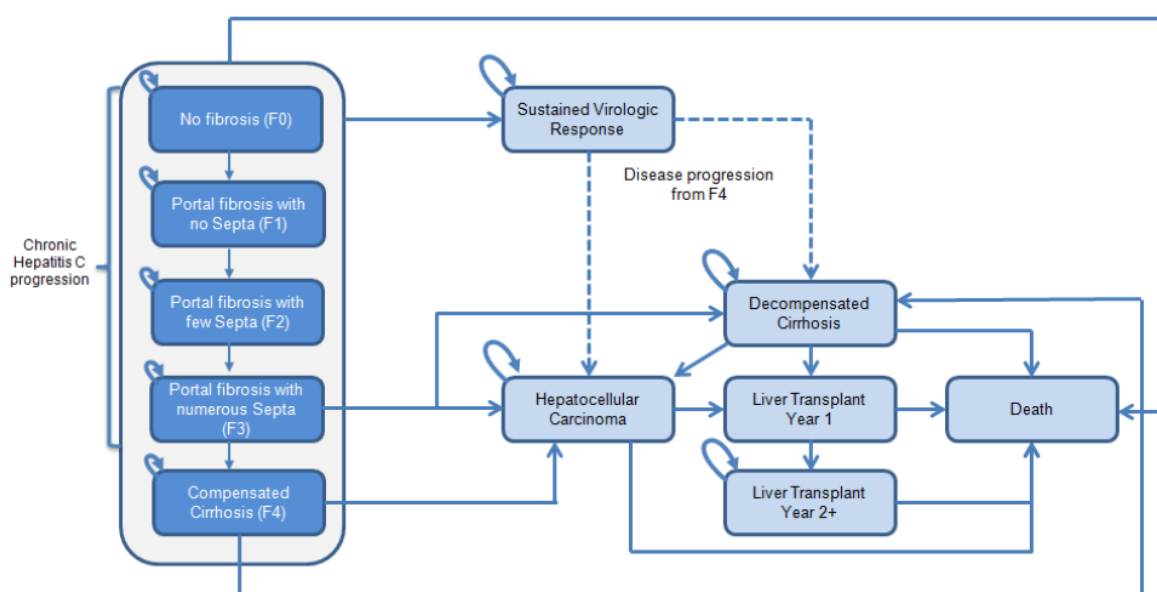
Le modèle comprend onze états de santé :

- cinq états de progression de l'hépatite C chronique selon le score Métavir : F0, F1, F2, F3 et F4 ;
- un état de réponse virologique soutenue ;
- quatre états de progression de la maladie hépatique chronique : carcinome hépatocellulaire, cirrhose décompensée, transplantation hépatique (année 1) et post-transplantation hépatique (années 2 et suivantes) ;
- un état décès, état absorbant.

La première année simulant le traitement, les patients peuvent évoluer vers des états de santé « réponse virologique soutenue », « pas de réponse virologique soutenue », en tenant compte du stade de fibrose, ou décès.

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

Figure 1. Modèle de Markov (source : industriel)



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

Événements transitionnels

Un événement « arrêt du traitement », pour cause d'évènement(s) indésirable(s), sans modification de l'état de santé est également prévu. Ces arrêts de traitement sont appliqués par semaine comme pour les coûts de suivi de traitement.

Principales hypothèses simplificatrices sur les états de santé

Les individus ayant atteint une réponse virologique soutenue (RVS) ne progressent plus dans la maladie. Néanmoins, les patients qui atteignent l'état de réponse virologique soutenue au stade de cirrhose compensée (F4) restent à risque d'évoluer vers la cirrhose décompensée et le carcinome hépatocellulaire.

La durée des cycles

Les cycles du modèle durent 1 an.

► La population simulée

La population simulée dans le génotype 1 (F0 à F4) correspond à celle de l'essai AI444-040. Les caractéristiques de la population simulée sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 6. Caractéristiques de la population simulée pour le génotype 1 (source : industriel)

Caractéristiques		Moyenne	Erreur standard
Age (années)		52	0,71
Proportion d'hommes (%)		52,60%	10,52%
Distribution de la population atteinte de VHC	F0	19,40%	3,88%
	F1	13,30%	2,66%
	F2	31,30%	6,26%
	F3	20,40%	4,08%
	F4	15,60%	3,12%

Lorsque la population F0-F1 est simulée, elle est composée à 59% de patients au stade F0 et 41% au stade F1.

Lorsque la population $\geq$ F2 est simulée, elle est composée à 47% de patients au stade F2, 30% au stade F3 et 23% au stade F4.

Lorsque la population $\geq$ F3 est simulée, elle est composée à 57% de patients au stade F3 et 43% au stade F4.

La population simulée dans le génotype 4 (F0 à F4) correspond à celle de la cohorte HEPATHER (en date du 14/03/2014).

Tableau 7. Caractéristiques de la population simulée pour le génotype 4 (source : industriel)

Caractéristiques		Moyenne	Erreur standard
Age (années)		56,91	0,144
Proportion d'hommes (%)		57,00%	11,40%
Distribution de la population atteinte de VHC	F0	3,82%	0,764%
	F1	43,15%	8,63%
	F2	24,49%	4,898%
	F3	13,48%	2,696%
	F4	15,06%	3,012%

Lorsque la population $\geq$ F3 est simulée, elle est composée à 47% de patients au stade F3 et 53% au stade F4.

► L'estimation des probabilités

Progression de l'hépatite C chronique entre les stades F0-F4

A chaque cycle, le patient peut soit, rester dans le même état de santé, soit progresser à un stade plus sévère de la maladie.

Dans l'analyse de référence, les probabilités de transition entre les stades de fibrose proviennent de l'étude de Deuffic-Burban et tiennent compte du sexe, de l'âge et de la consommation d'alcool

(Deuffic-Burban, 2014). Quant à la proportion de patients avec une consommation excessive d'alcool ($\geq 50g$), elle a été estimée à 10,89% (HEPATHER, en date du 14/03/2014).

Les probabilités de transition sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 8. Probabilité annuelle de transition dans la phase de l'hépatite C chronique (source : industriel)

De	A	GT1	GT4	Source
F0 à F1		0,13	0,14	Deuffic-Burban 2014
F1 à F2		0,13	0,14	
F2 à F3		0,13	0,14	
F3 à F4		0,15	0,16	

Progression de l'hépatite C chronique vers les états « complications » et « décès »

Les probabilités de transition pour les états « complications » sont issues de différentes sources, soit spécifiques à certains pays, soit issues d'une revue systématique réalisée par des agences d'évaluation, soit issues d'avis d'experts.

Il est également prévu que certains patients ayant atteint l'état de santé « RVS » post état de santé « F4 », puissent évoluer vers les états de santé « carcinome hépatocellulaire » et « cirrhose décompensée ».

Les probabilités de transition sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 9. Probabilité annuelle de transition dans les états « complications » et décès (source : industriel)

De	A	Valeur	Source
F3	Cirrhose décompensée	0,000	Avis d'experts
F3	Carcinome hépatocellulaire	0,0008	Razavi 2014
F4	Cirrhose décompensée	0,039	Shepherd 2007, Martin 2012
F4	Carcinome hépatocellulaire	0,0121	Razavi 2014
F4	Transplantation hépatique	0,000	Avis d'experts
F4 post RVS	Cirrhose décompensée	0,0031	Van der Meer, 2012
F4 post RVS	Carcinome hépatocellulaire	0,0054	Van der Meer, 2012
Cirrhose décompensée	Carcinome hépatocellulaire	0,014	Shepherd 2007, Martin 2012
Cirrhose décompensée	Transplantation hépatique	0,120	Deuffic-Burban 2014
Carcinome hépatocellulaire	Transplantation hépatique	0,170	Deuffic-Burban 2014
Cirrhose décompensée	Décès	0,130	Shepherd 2007, Martin 2012
Carcinome hépatocellulaire	Décès	0,430	Shepherd 2007, Martin 2012
Transplantation	Décès	0,160	Agence de la Biomédecine, 2013

hépatique (Année 1)			
Transplantation hépatique (Années 2 et plus)	Décès	0,032	Agence de la Biomédecine, 2013
Mortalité toutes causes		ajustée sur l'âge et le sexe	Tables de mortalité, France

Dans les états de santé F0-F3 et les états de santé avec RVS, le risque de décès, dépendant de l'âge et du sexe, est identique à celui de la population générale avec un ajustement. En effet, les auteurs soustraient le taux de mortalité liée à l'hépatite C au taux de mortalité de la population générale.

Les patients aux états de santé F4 ont une probabilité de décès supérieure de 1% par rapport aux patients aux états F0-F3 et avec RVS (Deuffic-Burban, 2014 et D'Amigo, 2006).

Réponse virologique soutenue

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

Concernant la prise en compte de la consommation d'alcool chez les patients ayant atteint l'état de santé RVS :

- Pour les patients aux stades F0 à F3 ayant atteint l'état RVS, il n'existe aucune donnée relative à l'impact de la consommation d'alcool après obtention de l'état RVS. Les auteurs ont donc appliqué le taux de mortalité de la population générale pour ces stades de fibrose.
- Pour les patients au stade F4 ayant atteint l'état RVS, les probabilités de transition des états « F4 post SVR » vers « Cirrhose décompensée » et « F4 post SVR » vers « Carcinome hépatocellulaire » sont issues de la publication de Van der Meer *et al.* 2012, dans laquelle 26% des patients ayant atteint l'état RVS avaient des antécédents de consommation excessive d'alcool (Van der Meer, 2012).

Tableau 10. Taux de RVS obtenus chez les patients aux stades F0-F3 et F4 (source : d'après industriel)

Génotype	Paramètre	Patients naïfs	Patients en échec de traitement	Source
PR				
GT4	RVS F0-F3	43%	Non concerné	Etude AI444-042
	RVS F4	25%	Non concerné	
TVR + PR				
GT1	RVS F0-F3	73%	Non concerné	Etude ADVANCE
	RVS F4	62%	Non concerné	
BOC + PR				
GT1	RVS F0-F3	67%	Non concerné	Etude SPRINT-2
	RVS F4	41%	Non concerné	
SOF + PR				
GT1	RVS F0-F3	93%	Non concerné	RCP sofosbuvir
	RVS F4	80%	Non concerné	

GT4	RVS F0-F3	100%	Non concerné	
	RVS F4	100%*	Non concerné	
SOF + R				
GT1	RVS F0-F3	68%	Non concerné	RCP sofosbuvir
	RVS F4	36%	Non concerné	
GT4	RVS F0-F3	68%	Non concerné	
	RVS F4	36%	Non concerné	
DCV + SOF				
GT1	RVS F0-F3	100%	100%	Etude AI444-040
	RVS F4	100%	100%	
GT4	RVS F0-F3	Non concerné	Non concerné	
	RVS F4	Non concerné	Non concerné	
DCV + PR				
GT4	RVS F0-F3	82%	Non concerné	Etude AI444-042
	RVS F4	78%	Non concerné	

* Au stade F4, parmi les deux patients inclus, un seul a eu une charge virale indétectable 12 semaines après la fin de son traitement d'après le RCP du sofosbuvir (i.e RVS stade F4 : 50%). Ces données étant peu robustes, le taux de RVS de la stratégie SOF+PR chez les patients F0-F3 a été considéré pour les patients F4.

Probabilités d'arrêt de traitement

Les probabilités d'arrêt de traitement pour événement indésirable sont appliquées par semaine comme pour les coûts de suivi de traitement.

Les probabilités par stratégie thérapeutique sont issues de différentes sources, présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 11. Différentes sources des probabilités d'arrêt de traitement

Stratégie thérapeutique	Génotype concerné	Source
PR	GT4	Etude AI444-042
TVR + PR	GT1	Etude ADVANCE
BOC + PR	GT1	Etude SPRINT-2
SOF + PR	GT1	RCP Sofosbuvir
	GT4	RCP Sofosbuvir
SOF + R	GT1	RCP Sofosbuvir
	GT4	RCP Sofosbuvir
DCV + SOF	GT1	Etude AI444-040
DCV + PR	GT4	Etude AI444-042

TVR : Télaprévir ; BOC : Bocéprévir ; SOF : Sofosbuvir ; DCV : Daclatasvir ; PR : Peg-interféron + Ribavirine ; R : Ribavirine

Si un patient arrête son traitement avant la fin et a une charge virale indétectable 12 semaines après la fin du traitement (RVS), il sera considéré comme guéri. Dans le cas d'une charge virale détectable, il suivra alors l'évolution naturelle de la maladie comme un patient en échec de traitement.

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.

Principales hypothèses simplificatrices sur les états de santé

Le modèle ne permet pas de simuler une éventuelle progression de la maladie hépatique pour les patients atteignant une réponse virologique soutenue avec une fibrose d'un stade F0 à F3. D'après les auteurs du modèle, le risque de progression serait négligeable pour les patients sans comorbidités mais pourrait plus être plus important pour les patients diabétiques ou ayant une consommation excessive d'alcool. Les résultats obtenus ne sont donc pas applicables à ces dernières populations.

Le modèle ne simule pas non plus la possibilité de régression de la fibrose après réponse virologique soutenue, ce qui est défavorable au produit le plus efficace.

La durée des cycles

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

► La population simulée

Concernant le génotype 4, les patients simulés correspondent aux patients de la cohorte HEPA-THER en date du 14/03/2014 étant donné que les seules données disponibles par stade de sévérité dans l'étude AI444-042 étaient « cirrhotiques » et « non cirrhotiques ».

► L'estimation des probabilités

Réponse virologique soutenue

Les taux de RVS intégrés dans le modèle chez les patients naïfs et en échec de traitement avec l'association DCV+SOF dans le génotype 1 soit 100%, sont issus de données cliniques de faible niveau de preuve, à savoir un essai de phase II (AI444-040), non comparatif, ouvert, composé de 10 groupes parallèles avec des effectifs limités (≤ 41 patients).

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 par état de santé, les données sont issues de l'étude Adelphi (2014). C'est une étude observationnelle, menée au Royaume-Uni, en Allemagne et en

France, dans laquelle l'objectif secondaire était d'évaluer les utilités par état de santé, à partir d'un questionnaire EQ-5D délivré aux patients de ces 3 pays.

Le questionnaire de l'étude permettait de stratifier les patients selon le stade de la maladie (et donc selon l'état de santé) et selon leur statut naïf ou en échec de traitement.

Partant du constat que les données étaient similaires entre les trois pays, elles ont été regroupées.

Les résultats du questionnaire ont été valorisés à partir d'un algorithme validé en France.

Utilités liées à l'état RVS

Une utilité spécifique a été attribuée aux patients atteignant l'état de santé RVS, valeur dépendante de l'état de santé dont provient le patient. Ces valeurs ont également été obtenues à partir de l'étude observationnelle Adelphi.

Une correction de désutilité a été appliquée aux utilités des patients atteignant l'état RVS, afin de tenir compte du délai nécessaire permettant de confirmer l'état de guérison, à savoir 12 semaines.

Désutilité liée au traitement

Des désutilités ont été appliquées selon que la stratégie choisie contenait ou pas un traitement à base d'interféron. Selon Deuffic-Burban *et al.* (2014), la désutilité appliquée aux traitements sans interféron est estimée être la moitié de celle avec une stratégie avec interféron (-0,1090 *versus* -0,0545).

Désutilité liée aux effets indésirables

Malgré la possibilité que présente le modèle MONARCH d'intégrer une désutilité liée aux événements indésirables, les auteurs ont choisi de ne pas le faire. Ils expliquent leur choix d'une part, en lien avec la complexité d'évaluer une désutilité spécifique par événement indésirable et par traitement et, d'autre part, du fait que cette désutilité est déjà prise en compte dans la désutilité liée au traitement.

► Résultats

Tableau 12 : Valeurs de décrétement d'utilité pour chaque traitement (source : d'après industriel)

Stratégie	Patients naïfs	Source
Avec interféron	-0,1090	NICE technology appraisal – Télaprévir – 2012
Sans interféron	-0,0545	Deuffic-Burban 2014

Tableau 13 : Valeurs d'utilité pour chaque état de santé de l'histoire naturelle de la maladie (source : d'après industriel)

Etat de santé	Valeur d'utilité	Source
Stades F0-F4		
F0	0,82	Etude observationnelle Adelphi
F1	0,82	
F2	0,78	
F3	0,67	
F4	0,67	
Complications		

Cirrhose décompensée	0,51	Etude observationnelle Adelphi
Hépatocarcinome	0,51	
Transplantation hépatique (Année 1)	0,46	
Transplantation hépatique (Années 2 et plus)	0,80	
Etat RVS		
RVS – F0	0,95	Etude observationnelle Adelphi
RVS – F1	0,95	
RVS – F2	0,85	
RVS – F3	0,85	
RVS – F4	0,85	

3.4.2 Analyse critique de l'estimation des résultats de santé

► Méthode et données

Les utilités liées aux états de santé et celles liées à l'état RVS sont issues de l'étude Adelphi et reposent sur une méthode de valorisation qui est conforme au guide méthodologique (HAS, 2011).

Suite à l'échange technique, les valeurs d'utilité attribuées aux patients atteignant l'état de santé RVS, en fonction de l'état de santé dont provient le patient, ont été modifiées. En effet, il avait été constaté une valeur d'utilité « SVR from F2 » inférieure aux valeurs observées pour les états F3 et F4, ce qui était contre-intuitif.

Dans la version 2 du rapport technique, les valeurs moyennes d'utilité des patients ayant atteint l'état RVS ont toutes été modifiées suite à un traitement des valeurs aberrantes. En outre, un regroupement différent des patients selon le stade de la maladie a été effectué (F0-F1 d'une part et F2-F3-F4 d'autre part).

Les arguments avancés par l'industriel pour justifier ces modifications ne sont pas assez documentés :

- concernant le traitement des valeurs aberrantes, 5 valeurs ont été supprimées sans préciser les états de santé concernés ;
- le regroupement des patients par état de santé pour les valeurs d'utilité en état RVS (F0-F1 et F2-F3-F4) est justifié par l'avis de deux experts ; or, le regroupement de F4 avec les stades F2 et F3 paraît contre-intuitif compte tenu de l'évolution possible dans la maladie hépatique des patients au stade F4, ce même regroupement n'ayant d'ailleurs pas été effectué pour l'état non RVS (F0-F1, F2, F3-F4).

► Résultats

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

Cependant, les modifications effectuées pour les utilités liées à l'état RVS ont eu un impact sur les RDCR, pour le génotype 1 uniquement :

- les RDCR des analyses des patients en stade F0-F1 sont inférieurs à ceux initialement présentés ce qui joue en faveur du produit ;
- les RDCR des analyses des patients en stade $\geq$ F2 et $\geq$ F3 sont supérieurs à ceux initialement présentés, ce qui joue en défaveur du produit.

Par conséquent, malgré le manque de transparence concernant les modifications effectuées pour les valeurs d'utilité pour l'état RVS, l'impact de ces modifications a été correctement présenté.

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 :

- pour la phase de traitement : les coûts des molécules, le coût de suivi des patients et le coût des événements indésirables ;
- pour la phase de progression de la maladie : le coût des différents états de santé ;
- après l'arrêt du traitement : les coûts de suivi pour les individus ayant une réponse virologique soutenue.

► Mesure des coûts

Les coûts de traitement

Le coût des traitements a été évalué selon un coût hebdomadaire en fonction du nombre de semaines de traitement envisagé.

Pour le traitement par daclatasvir, l'analyse principale considère un coût de traitement identique quelle que soit la durée du traitement (12 ou 24 semaines).

Les coûts de suivi

Les coûts de suivi ont été estimés par période de 4 semaines (jusqu'à un total de 48 semaines maximum) : les auteurs ont fait l'hypothèse que les coûts de suivi étaient stables durant cette période de temps pour tous les traitements.

Ils comprennent les coûts des examens biologiques pour le bilan initial et pour les examens biologiques complémentaires spécifiques au suivi et au traitement ainsi que les coûts des consultations médicales.

Le coût des dépassements d'honoraires pour les consultations de gastroentérologie a été pris en compte.

Les coûts de suivi varient en fonction de la durée et du type de traitement reçu.

La fréquence de consommations de ressources se fonde principalement sur le guide ALD publié par la HAS en 2013 et également sur les recommandations EASL de 2014 et l'avis d'experts². Les actes recommandés « si besoin » ou dans des cas particuliers dans l'ALD n°6 de la HAS n'ont cependant pas été inclus, par souci de simplification.

Par hypothèse, il a été estimé que les coûts de suivi des patients traités étaient similaires quelle que soit la stratégie thérapeutique considérée sauf pour les stratégies associant le bocéprévir à l'interféron pégylé + ribavirine (BOC + PR) et le télaprévir à l'interféron pégylé + ribavirine (TVR + PR) qui nécessitent des analyses biologiques additionnelles en cours de traitement. Les coûts de suivi ont donc été estimés séparément pour ces associations.

Après l'arrêt du traitement, un coût de suivi fixe correspondant aux examens biologiques et à une consultation médicale a été pris en compte et intégré la dernière semaine avant la fin du traitement.

Les coûts de suivi des patients ayant arrêté leur traitement avant 12 semaines n'ont pas été pris en compte (données indisponibles).

Les coûts de traitement des événements indésirables

² 2 experts français sont cités mais les comptes rendus n'ont pas été transmis.

Le coût de traitements des événements indésirables a été évalué selon un coût hebdomadaire et a été appliqué en fonction de la durée de traitement spécifique à l'événement indésirable.

Les auteurs prennent comme hypothèse que les patients pour lesquels des effets indésirables ont été identifiés n'ont qu'un seul événement (coût ponctuel lié à cet événement).

Dans le modèle, la durée des événements indésirables a été déterminée à une semaine, indépendamment de la durée liée au traitement (ou à un arrêt de traitement).

Les événements indésirables ont été identifiés à partir de l'étude de Deuffic-Burban publiée en 2014.

Seuls les effets indésirables liés aux traitements en association par télaprévir, bocéprévir et interféron pégylé + ribavirine ont été retenus dans l'analyse. Les événements indésirables considérés dans le modèle sont uniquement l'anémie et le rash cutané.

Les coûts par état de santé

Pour chaque état de santé considéré dans le modèle, un coût moyen annuel a été estimé à partir de coûts liés à la prise en charge hospitalière et ambulatoire en France.

Les coûts moyens annuels hospitaliers des patients atteints d'hépatite C chronique en France ont été évalués selon le stade de la maladie hépatique pour les patients mono-infectés, à partir de l'étude HEPC-LONE (HEVA Health Evaluation rapport d'étude réalisé pour BMS) : analyse d'une cohorte rétrospective fondée sur les données du PMSI (patients hospitalisés pour VHC, âgés de plus de 18 ans, mono-infectés entre le 1^{er} janvier 2010 et le 31 décembre 2012 dans les bases du PMSI MCO, SSR, et HAD).

Le coût moyen annuel des hospitalisations a été calculé pour chaque patient à partir du recueil du nombre de jours d'hospitalisations cumulés en fonction des différents stades de sévérité de la maladie (stades de fibrose F0-F1-F2-F3, F4, cirrhose décompensée, carcinome hépatocellulaire, transplantation hépatique (année 1) et post-transplantation hépatique (années 2 et suivantes).

La proportion des patients hospitalisés étant différente selon le stade de fibrose, les coûts moyens annuels des hospitalisations en lien avec le VHC issus de l'étude HEPC-LONE ont été pondérés par la proportion de patients avec au moins une hospitalisation durant les 12 derniers mois. Cette proportion a été estimée dans l'étude observationnelle Adelphi, dont l'un des objectifs était d'évaluer les recours aux soins annuels pour les patients atteints d'hépatite C chronique en fonction des différents stades de fibrose dans 3 pays européens : Allemagne, Royaume-Uni et France. Dans le modèle, seules les données relatives aux patients français ont été retenues.

Les coûts annuels moyens liés à la prise en charge ambulatoire des patients atteints d'hépatite C chronique en France ont été estimés à partir des recommandations EASL (2014) complétées par des avis d'experts³.

- pour les patients au stade F0-F2 : coût d'une consultation, d'un Fibrotest® et d'un examen biologique ;
- pour les patients au stade F3-F4 : coût de deux consultations, d'un examen biologique et de deux actes techniques ;
- pour les patients en stade avancé de la maladie (cirrhose décompensée, carcinome hépatocellulaire, transplantation hépatique), seuls les coûts hospitaliers ont été considérés, les coûts ambulatoires pour ces patients étant jugés négligeables.

Enfin, un coût de surveillance annuel pour les patients ayant atteint l'état de réponse virologique soutenue (correspondant aux examens biologiques et consultations) a été estimé en fonction du stade initial de la maladie :

- pour les patients aux stades F0-F3 : coût moyen fixe de 157,84€ appliqué sur 5 ans ;

³ Mêmes experts cités précédemment

- pour les patients au stade F4 : un coût de 256,29€ appliqué la 1^{ère} année et un coût de 159,63€ appliqué les années suivantes sur tout l'horizon temporel.

► Valorisation des coûts

Les coûts de traitement

Les coûts de traitement (prix publics TTC) ont été obtenus à partir des prix renseignés dans la base de données du CEPS⁴ pour les produits actuellement remboursés en France.

Dans l'analyse principale, le prix du daclatasvir correspond au prix sollicité par l'industriel, soit [REDACTED] TTC pour un traitement complet quelle que soit la durée du traitement (12 semaines ou 24 semaines).

Le coût du sofosbuvir pris en compte correspond au prix le plus bas observé en Europe (prix finlandais) lors du dépôt de dossier soit 44 279€ TTC pour 12 semaines de traitement et 88 558€ TTC pour 24 semaines.

Les coûts de suivi

Les coûts de suivi ont été estimés par période de 4 semaines et ont été valorisés à partir des tarifs de l'Assurance maladie (table nationale de codage de la biologie, tarifs conventionnels des médecins spécialistes, nomenclature des actes de biologie médicale).

La valorisation des dépassements d'honoraires pour les consultations de gastroentérologie est fondée sur le rapport des comptes de la Sécurité sociale publié en 2011.

Tableau 14 : Coûts de suivi (source : d'après industriel)

Semaines de traitement	PR DCV + SOF DCV + PR SOF + PR SOF + R*	BOC*	TVR*
4	535,35€	535,35€	535,35€
8	55,10€	114,50€	55,10€
12	124,76€	124,76€	124,76€
16	55,10€	55,10€	114,50€
20	55,10€	55,10€	55,10€
24	124,76€	124,76€	124,76€
28	55,10€	114,50€	55,10€
32	55,10€	55,10€	55,10€
36	65,36€	124,76€	124,76€
40	55,10€	55,10€	55,10€
44	55,10€	55,10€	55,10€
48	65,36€	124,76€	124,76€

* Un coût additionnel de suivi après l'arrêt du traitement (soit à la semaine 12 soit à la semaine 24) a été pris en compte : il a été intégré la dernière semaine avant l'arrêt du traitement.

⁴ www.medicprix.sante.gouv.fr

Les coûts de traitement des évènements indésirables

La valorisation de ces coûts n'est pas précisée et renvoie à l'étude de Deuffic-Burban 2014.

Tableau 15 : Coûts des évènements indésirables (source : d'après industriel)

Evènement	Coût moyen par évènement	Durée par évènement	Source
Rash cutané	2 930,55€ (+/- 586,11)	1 semaine	Deuffic-Burban 2014
Anémie	2 554,03€ (+/-510,81)	1 semaine	Deuffic-Burban 2014

Les coûts par état de santé

Les coûts annuels moyens hospitaliers ont été valorisés à partir des coûts de production en utilisant l'ENCC (euros 2013).

La valorisation des coûts liés à la prise en charge ambulatoire n'est pas précisée, mais il semblerait que les consultations, examens biologiques et actes techniques aient été valorisés de la même façon que les coûts de suivi.

Tableau 16 : Coûts annuels par état de santé (source : d'après industriel)

Stades de la maladie	Coût moyen annuel hospitalisations	% de patients hospitalisés	Coût moyen annuel ambulatoire	Coût moyen annuel total
Stades de fibrose F0-F1	1 107,00€	5%	83,00€	138,00€
Stade de fibrose F2	1 107,00€	11,8%	83,00€	213,00€
Stade de fibrose F3	1 107,00€	33%	181,00€	547,00€
Stade de fibrose F4 ou cirrhose	2 104,00€	33%	181,00€	879,00€
Cirrhose décompensée	10 400,00€			10 400,00€
Hépatocarcinome	11 739, 00 €			11 739, 00 €
Transplantation hépatique (année 1)	62 098,00€			62 098,00€
Post Transplantation hépatique (années 2 et plus)	7 449,00€			7 449,00€

Tableau 17 : Coûts de suivi annuels après l'arrêt du traitement pour les individus ayant une réponse virologique soutenue (source : d'après industriel)

Stades de la maladie	Année 1 post RVS	Année 2 post RVS	Année 3 post RVS	Année 4 post RVS	Année 5 post RVS	Années 6 et + post RVS
RVS après F0	157,84€	157,84€	157,84€	157,84€	157,84€	0€
RVS après F1	157,84€	157,84€	157,84€	157,84€	157,84€	0€
RVS après F2	157,84€	157,84€	157,84€	157,84€	157,84€	0€
RVS après F3	157,84€	157,84€	157,84€	157,84€	157,84€	0€
RVS après F4	256,29€	159,63€	159,63€	159,63€	159,63€	159,63€

► Calcul du coût

Les coûts de traitement

Les coûts ont été calculés en tenant compte des différents schémas thérapeutiques envisageables (coûts moyens annuels).

Les coûts de suivi

Les coûts ont été calculés par période de 4 semaines en combinant la fréquence recommandée principalement dans le guide ALD publié par la HAS et les coûts unitaires.

Les coûts de traitement des évènements indésirables

Pour chaque stratégie, le coût hebdomadaire a été multiplié en fonction de la durée de traitement spécifique à l'évènement indésirable (exprimé en nombre de semaines).

Les coûts par état de santé

Chacun des différents coûts a été appliqué à chacun des cycles de manière annuelle.

► Résultats de l'analyse de coût

Tableau 18 : Coûts des traitements intégrés dans l'analyse (source : d'après industriel)

Molécules	Coût unitaire (TTC)	Coût du traitement /semaine (TTC)
daclatasvir*	XXXXXX €	Si durée de traitement de 12 semaines : XXXXX € Si durée de traitement de 24 semaines : XXXXX €
sofosbuvir	527,14€	3 689,98€
télaprévir		2 295,83€
bocéprévir		828,47€
interféron pégylé alpha		171,75€
ribavirine		90,17€

* Le coût hebdomadaire plus faible sur 24 semaines s'explique par la clause de remboursement avec le CEPS selon laquelle le prix sollicité est le même quelle que soit la durée de traitement

Tableau 19 : Coûts des stratégies thérapeutiques pour le génotype 1 (source : d'après industriel)

Traitements	Durée de traitement	Coût total du traitement médicamenteux (TTC)
DCV + SOF	DCV + SOF : 12 semaines	XXXXXX €
	DCV* + SOF : 24 semaines	XXXXXX €
SOF + R	SOF + R : 24 semaines	90 723,65€
SOF + PR	SOF + PR : 12 semaines	47 422,83€
TVR + PR	TVR : 12 semaines	36 507,72€
	PR: 34 semaines**	
BOC + PR	BOC : 28 semaines***	33 862,20€
	PR: 39 semaines***	

* Pour le DCV le coût de 12 semaines de traitement = coût de 24 semaines

** Hypothèse : 57,5% des patients sont éligibles pour 24 semaines de traitement et le reste pour 48 semaines (source : Jacobson, 2011)

*** A partir de l'hypothèse selon laquelle 44% des patients auraient une charge virale indétectable aux semaines 8 et 24 de traitement (avis CT Victrelis)

Tableau 20 : Coûts des stratégies thérapeutiques pour le génotype 4 (source : d'après industriel)

Traitements	Durée de traitement	Coût total du traitement médicamenteux
DCV + PR	24 semaines*	XXXXXX €
SOF + PR	12 semaines	47 422,83€
SOF + R	24 semaines	90 723,65€
PR	48 semaines	12 572,29€

*Pour le DCV le coût de 12 semaines de traitement = coût de 24 semaines

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 et à la perspective retenue.

La prise en compte des seuls coûts de production correspond aux recommandations de la HAS.

► Mesure des coûts

Le coût de traitement du daclatasvir est uniquement envisagé dans le cadre d'un plafonnement du prix : clause de remboursement avec le CEPS selon laquelle le prix sollicité est le même quelle que soit la durée de traitement.

Les auteurs ont fait l'hypothèse que les coûts de suivi des patients traités étaient similaires quelle que soit la stratégie thérapeutique considérée sauf pour les stratégies BOC+PR et TVR + PR qui nécessitent des analyses biologiques additionnelles en cours de traitement ce qui semble conforme aux recommandations spécifiques de suivi de la HAS.

Les événements indésirables intégrés dans l'analyse semblent sous-estimés. Seuls deux événements (l'anémie et le rash cutané) ont été considérés dans l'analyse et uniquement pour les traitements en association par télaprévir, bocéprévir et interféron pégylé + ribavirine. Un recueil plus exhaustif aurait été préférable (par exemple : nausées, vomissements, diarrhées, céphalées...). Le choix de retenir uniquement l'anémie et le rash cutané est justifié par les auteurs par la fréquence de ces événements et par leur impact potentiel sur les résultats du modèle par rapport aux autres événements indésirables.

Les coûts moyens annuels hospitaliers ont été évalués selon le stade de la maladie hépatique pour les patients mono-infectés, à partir de l'étude HEPC-LONE fondée sur l'analyse des données du PMSI. Cette étude dont la méthodologie est clairement exposée semble conduire à une surestimation du coût moyen d'hospitalisation pour les patients F0-F3 en raison de l'algorithme utilisé pour repérer les patients hospitalisés pour un diagnostic principal relié ou associé de l'hépatite C chronique et pour classer les patients selon le stade de la maladie.

► Valorisation des coûts

Le coût du sofosbuvir pris en compte correspond au prix le plus bas observé en Europe (prix finlandais), le prix n'étant pas publié en France lors de l'instruction du dossier.

La valorisation des examens de suivi par les tarifs de l'Assurance Maladie correspond aux recommandations de la HAS.

La valorisation des coûts de traitement des événements indésirables n'est pas précisée et renvoie à l'étude de Deuffic-Burban 2014.

Les coûts annuels moyens hospitaliers issus de l'étude HEPC-LONE ont été valorisés à partir des coûts de production en utilisant l'ENCC (euros 2013).

La valorisation des coûts liés à la prise en charge ambulatoire n'est pas précisée, mais il semblerait que les consultations, examens biologiques et actes techniques aient été valorisés par les tarifs de l'Assurance Maladie.

► **Calcul du coût**

Le calcul des différents coûts a été précisé lors de l'échange technique et est clairement présenté.

► **Résultats de l'analyse de coût**

L'analyse de coût présentée par les auteurs est complète et bien détaillée.

Les coûts totaux sont présentés pour chacun des postes de dépenses.

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.

Le tableau ci-dessous précise les résultats pour chaque sous-population.

Tableau 21. Résultats de l'analyse de référence dans le génotype 1

Les résultats des analyses dans lesquelles les stades de fibrose sont regroupés (#1, #2, #10, #11, #12, #13) ne sont pas présentés. (Cf. tableau 4)

Sous-population	RDCR (€/QALY)	RDCR (€/AVG)	Stratégies dominées
naïfs, F4 (#add 1)	TVR+PR, 12-34s : réf. SOF+PR, 12s. : 2 598 DCV+SOF*, 24s. : 59 113	TVR+PR, 12-34s : réf. SOF+PR, 12s. : 3 986 DCV+SOF*, 24s. : 85 492	BOC+PR, 28-39s. (DS) SOF+R, 24s. (DS)
naïfs, F3 (#add 2)	BOC+PR, 28-39s. : réf. SOF+PR, 12s. : 2 806 DCV+SOF, 12s. : 70 192	BOC+PR, 28-39s. : réf. SOF+PR, 12s. : 5 270 DCV+SOF, 12s. : 129 173	TVR+PR, 12-34s : (DE) SOF+R, 24s. (DS)
naïfs, ≥ F3 (#3)	BOC+PR, 28-39s. : réf. TVR+PR, 12-34s : 405 SOF+PR, 12s. : 1 840 DCV+SOF*, 12s. : 35 653	BOC+PR, 28-39s. : réf. TVR+PR, 12-34s : 630 SOF+PR, 12s. : 3 172 DCV+SOF*, 12s. : 56 191	SOF+R, 24s. (DS)
naïfs, ≥ F3 (#4)	BOC+PR, 28-39s. : réf. TVR+PR, 12-34s : 405 SOF+PR, 12s. : 1 840 DCV+SOF*, 24s. : 99 202	BOC+PR, 28-39s. : réf. TVR+PR, 12-34s : 630 SOF+PR, 12s. : 3 172 DCV+SOF*, 24s. : 150 653	SOF+R, 24s. (DS)
naïfs, ≥ F2 (#6)	BOC+PR, 28-39s. : réf. SOF+PR, 12s. : 3 022 DCV+SOF*, 12s. : 51 978	BOC+PR, 28-39s. : réf. SOF+PR, 12s. : 5 622 DCV+SOF*, 12s. : 90 027	TVR+PR, 12-34s. (DE) SOF+R, 24s. (DS)
naïfs, F0-F1 (#8)	Pas de traitement : réf. BOC+PR, 28-39s. : 8 086 SOF+PR, 12s. : 9 414 DCV+SOF, 12s. : 102 073	Pas de traitement : réf. BOC+PR, 28-39s. : 53 018 SOF+PR, 12s. : 65 773 DCV+SOF, 12s. : 698 366	TVR+PR, 12-34s. (DE) SOF+R, 24s. (DS)
en échec de traitement, ≥ F3 (#5)	Pas de traitement : réf. DCV+SOF*, 24s. : 14 660	Pas de traitement : réf. DCV+SOF*, 24s. : 23 983	-
en échec de traitement, ≥ F2 (#7)	Pas de traitement : réf. DCV+SOF*, 24s. : 17 786	Pas de traitement : réf. DCV+SOF*, 24s. : 32 981	-

en échec de traitement, F0-F1 (#9)	Pas de traitement : réf. DCV+SOF, 24s. : 26 050	Pas de traitement : réf. DCV+SOF, 24s. : 173 342	-
------------------------------------	---	--	---

AVG : année de vie gagnée, DE : dominée au sens de la dominance étendue, DS : dominée au sens de la dominance stricte, IP : inhibiteurs de la protéase, RDCR : ratio différentiel coût-résultat, QALY : quality adjusted life year,

* sans ribavirine chez les patients F4.

Le tableau se lit de la façon suivante : dans le génotype 1, chez des patients de stade F4 naïfs de traitement (#add 1), la stratégie TVR+PR est la stratégie de référence. En remboursant la stratégie DCV+SOF, le décideur consent à un coût supplémentaire de 59 113€ par QALY supplémentaire gagné par rapport au gain en QALY déjà obtenu et au coût déjà consenti en remboursant la stratégie SOF+PR. Les stratégies BOC+PR et SOF+R sont dominées.

Tableau 22. Résultats de l'analyse de référence dans le génotype 4

Sous-population	RDCR (€/QALY)	RDCR (€/AVG)	Stratégies dominées
naïfs, ≥ F3 (#16)	PR, 48s. : réf. SOF+PR, 12s. : 3 688	PR, 48s. : réf. SOF+PR, 12s. : 6 097	DCV+PR, 24s. (DE) SOF+R, 24s. (DS)
naïfs, ≥ F2 (#20)	PR, 48s. : réf. SOF+PR, 12s. : 6 237	PR, 48s. : réf. SOF+PR, 12s. : 11 787	DCV+PR, 24s. (DE) SOF+R, 24s. (DS)
naïfs, F0-F1 (#24)	Pas de traitement: réf. PR, 48s. : 3 001 SOF+PR, 12s. : 12 291	Pas de traitement: réf. PR, 48s. : 18 745 SOF+PR, 12s. : 81 280	DCV+PR, 24s. (DE) SOF+R, 24s. (DS)

AVG : année de vie gagnée, DE : dominée au sens de la dominance étendue, DS : dominée au sens de la dominance stricte, IP : inhibiteurs de la protéase, RDCR : ratio différentiel coût-résultat, QALY : quality adjusted life year,

Le tableau se lit de la façon suivante : dans le génotype 4, chez des patients de stade F0-F1 naïfs de traitement (#24), l'absence de traitement est la stratégie de référence. En remboursant la stratégie SOF+PR, le décideur consent à un coût supplémentaire de 12 291€ par QALY supplémentaire gagné par rapport au gain en QALY déjà obtenu et au coût déjà consenti en remboursant la stratégie PR, 48 semaines. Les stratégies DCV+PR, 24 semaines et SOF+R, 24 semaines sont dominées.

Chez les patients **naïfs de traitement** dans le génotype 4, les stratégies DCV+SOF, 12 semaines (#15, #19, #23) et DCV+SOF, 24 semaines (#14) n'ont pas été évaluées du fait d'un recueil de données chez moins de 10 patients.

Chez les patients **en échec de traitement** dans le génotype 4, les stratégies DCV+PR, 24 semaines (#18, #22, #26) et DCV+SOF 24 semaines (#17, #21, #25) n'ont pas été évaluées du fait d'un recueil de données chez moins de 10 patients.

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

Analyse de sensibilité déterministe

Les paramètres inclus dans l'analyse de sensibilité déterministe et leur variation sont mentionnés dans le tableau ci-dessous. Les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes ont été réalisées pour les patients dans le génotype 1.

Les résultats pour le génotype 1 sont présentés sous forme de graphiques de Tornado, pour les coûts, les QALYs et les RDCR (€/QALY), en comparant l'association DCV+SOF à la stratégie immédiatement la moins coûteuse (par rapport à laquelle le RDCR est calculé), soit *versus* SOF+PR pour les patients naïfs et *versus* pas de traitement pour les patients en échec de traitement.

Tableau 23. Variation des paramètres inclus dans l'analyse de sensibilité déterministe, dans le génotype 1 (source : industriel)

Paramètres	Valeurs minimales et maximales déterminées par:
Age	IC 95%
Proportion d'hommes	IC 95%
Proportion de patients avec une consommation d'alcool $\geq$ 50g	IC 95%
Utilités liées aux états de santé	IC 95%
Utilités liées à l'état RVS	IC 95%
Probabilités liées à l'état RVS (groupe intervention)	$\pm 2\%$
Probabilités liées à l'état RVS (groupe contrôle)	95% CI si disponible (sinon $\pm 2\%$)
Probabilités de transition dans les états complications	$\pm 20\%$
Coûts par état de santé	$\pm 20\%$
Coûts après traitement pour l'état RVS	$\pm 20\%$
Coûts des événements indésirables (par semaine)	$\pm 20\%$
Coûts de suivi (groupe intervention)	$\pm 20\%$
Coûts de suivi (groupe contrôle)	$\pm 20\%$
Coûts des traitements A (par semaine)	$\pm 20\%$
Coûts des traitements B (par semaine)	$\pm 20\%$

Lorsque le taux de RVS d'une stratégie est de 100% dans l'analyse de référence, ce taux est modélisé de 98% à 100% dans l'analyse de sensibilité déterministe.

Les paramètres intégrés dans l'analyse de sensibilité déterministe auquel le RDCR est le plus sensible (entraînant une variation d'au moins 20% du RDCR dans l'analyse en coût/QALY) sont :

- l'utilité associée aux états de santé (#add2, #5, #6, #7, #8, #9) ;
- le prix du daclatasvir (#add1, #add2, #3, #4, #5, #6, #7, #8, #9) ;
- le prix du sofosbuvir (#add2, #3, #6, #8) ;
- le taux de RVS du traitement SOF+PR (comparateur) (#add1, #add2, #3, #4, #6, #8) ;
- le taux de RVS du traitement DCV+SOF (stratégie évaluée) (#add2, #3, #4, #6, #8).

Concernant le génotype 4, aucune analyse de sensibilité déterministe n'a été réalisée, la stratégie à base de daclatasvir étant dominée dans l'analyse de référence.

Analyse de sensibilité probabiliste

Les analyses de sensibilité probabilistes ont été réalisées en faisant varier les caractéristiques des patients (âge, sexe, stade de fibrose), du traitement (efficacité, coûts, interruptions, désutilité), les paramètres des états de santé (probabilités de transition, coûts et utilités) et les événements indésirables (incidence, durée, coût et désutilité) selon les caractéristiques de la distribution de chaque paramètre observées dans les données d'origine (distribution bêta pour les paramètres variant de 0 à 1, distribution gamma pour les coûts, sauf distribution normale pour les probabilités de transition en fonction de l'âge, et absence de distribution pour les taux de RVS de 100% dans les essais).

Tableau 24. Résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste dans le génotype 1, DCV+SOF vs SOF+PR (naïfs) et pas de traitement (en échec de traitement) (d'après industriel)

Sous-populations	RDCR dans l'analyse de référence (€/QALY)	50% des simulations produisent un RDCR inférieur à environ (€/QALY)	80% des simulations produisent un RDCR inférieur à environ (€/QALY)	Aucune simulation ne produit un RDCR inférieur à environ (€/QALY)	La stratégie DCV+SOF maximise le BN pour une DAP/QALY d'environ (€)
naïfs, F4 (#add1)	59 113	62 000	80 000	28 000	60 000 et plus
naïfs, F3 (#add2)	70 192	72 000	90 000	37 000	72 000 et plus
naïfs, ≥ F3 (#3)	35 653	37 000	46 000	19 000	37 000 et plus
naïfs, ≥ F3 (#4)	99 202	100 000	127 000	57 000	Ne maximise jamais le BN dans les valeurs testées (0-99 000€)
naïfs, ≥ F2 (#6)	51 978	51 000	63 000	30 000	52 000 et plus
naïfs, F0-F1 (#8)	102 073	101 000	118 000	61 000	Ne maximise jamais le BN dans les valeurs testées (0-99 000€)
en échec de traitement, ≥ F3 (#5)	14 660	15 000	17 000	6 000	_*
en échec de traitement, ≥ F2 (#7)	17 786	19 000	22 000	12 000	_*
en échec de traitement, F0-F1 (#9)	26 050	28 000	30 000	19 000	_*

BN : bénéfice net ; DAP : disposition à payer ; IP : inhibiteurs de la protéase, RDCR : ratio différentiel coût-résultat, QALY : quality adjusted life year, ttt : traitement.

* L'analyse en bénéfice net ne s'applique pas lorsque deux stratégies sont comparées.

Concernant le génotype 4, aucune analyse de sensibilité probabiliste n'a été réalisée, la stratégie DCV+PR étant dominée dans l'analyse de référence.

Analyse en scénarios

Des analyses ont été réalisées avec :

- des prix TTC du daclatasvir par comprimé de [REDACTED] €, [REDACTED] €, [REDACTED] € et [REDACTED] €, représentant respectivement 92%, 77%, 52% et 108% du prix revendiqué (scénarios A à D), tout en considérant, dans tous les cas, que le coût de 24 semaines de traitement était égal à celui de 12 semaines de traitement (cf. analyse de référence) ;
- des prix TTC du sofosbuvir de 387,99€ par comprimé, soit 73% du prix intégré dans l'analyse de référence et de [REDACTED] € par comprimé, soit le prix de l'ATU (scénarios E et F) ;
- des valeurs d'utilité correspondant aux données recueillies chez les patients français uniquement de l'étude Adelphi (scénario G) ;
- des caractéristiques de la population similaires à la population incluse dans la cohorte HEPATHER en date du 14/03/2014 (scénario H) ;
- des valeurs de désutilité similaires pour les stratégies avec et sans interféron (scénario I) ;
- des probabilités de transition entre les stades de la maladie issues de la publication de Thein *et al.* (2008) (scénario J) ;
- un taux d'actualisation de 6% pendant 30 ans puis 3% au-delà (scénario K) ;
- une durée de traitement de 12 semaines par daclatasvir des patients pré-traités de génotype 1 (scénario N) ;
- l'intégration d'une stratégie SIM+SOF pendant 12 semaines comme comparateur (scénario O) ;
- un horizon temporel tronqué, à 1 an, 5 ans et 10 ans (scénarios P à R) ;
- des données d'efficacité et de tolérance issues d'une comparaison indirecte fondée sur la méthode MAIC (scénario S) ;
- un taux de RVS de 50% pour la stratégie SOF+PR pour les patients au stade F4 comme renseigné dans le RCP du sofosbuvir (scénario T).

Les résultats des analyses en scénarios conduites uniquement pour les analyses de référence non validées (regroupant les patients aux stades F0-F4) ne sont pas repris. Ces analyses simulaient une répartition de patients comportant soit plus de patients aux stades peu avancés de la maladie (F0-F1), soit plus de patients aux stades plus avancés de la maladie (F3-F4) (scénarios L et M).

Les analyses conduisant à un RDCR en coût/QALY variant de plus de 20% par rapport au RDCR de l'analyse de référence sont présentées ci-dessous.

Tableau 25. Analyses en scénarios conduisant à une variation d'au moins 20% du RDCR en coût/QALY (source : d'après industriel)

Scénario	RDCR diminué d'au moins 20%	RDCR augmenté d'au moins 20%
Scénario B (DCV : [REDACTED] €/cp)	#add2, #3, #6, #8	
Scénario C (DCV : [REDACTED] €/cp)	#add1, #add2, #3, #4, #6, #8	
Scénario E SOF : 387,99€/cp)	#5, #7, #9	
Scénario F (SOF : 722,98€/cp)		#add1, #4, #5, #7, #9
Scénario H (cohorte HEPATHER)		#add1, #add2, #5, #7
Scénario J (probabilités de transition Thein et al.)		#add2, #7, #8, #9
Scénario K (taux d'actualisation 6%-3%)		#add1, #add2, #3, #4, #5, #6, #7, #8, #9

Scénario N (DCV : 12 semaines)	#5	
Scénario P (horizon 1 an)		#add1, #add2, #3, #4, #5, #6, #7, #8, #9
Scénario Q (horizon 5 ans)		#add1, #add2, #3, #4, #5, #6, #7, #8, #9
Scénario R (horizon 10 ans)		#add1, #add2, #3, #4, #5, #6, #7, #8, #9

Cp. : comprimé ; DCV : daclatasvir ; RDCR : ratio différentiel coût-résultat ; SOF : sofosbuvir.

Les analyses réalisées sur les différents prix simulés pour le daclatasvir et le sofosbuvir sont présentées ci-dessous.

Tableau 26. Analyses en scénarios sur le prix du daclatasvir et du sofosbuvir dans le génotype 1 (source : industriel)

Analyse	Scénario	RDCR DCV+SOF (€/QALY)*	Analyse de sensibilité probabiliste	
#Add1	Cas de base - DCV : ████████ €/cp TTC et SOF : 527,40€/cp TTC	59 113	-	-
	Scénario A – DCV : ████████ €/cp TTC (92% du prix revendiqué)	56 768	30,9% des simulations < 50 000€	74,4% des simulations < 75 000€
	Scénario B - DCV : ████████ €/cp TTC (77% du prix revendiqué)	52 079	42,1% des simulations < 50 000€	84,1% des simulations < 75 000€
	Scénario C - DCV : ████████ €/cp TTC (52% du prix revendiqué)	44 576	58,3% des simulations < 50 000€	92,5% des simulations < 75 000€
	Scénario D –DCV : ████████ €/cp TTC (██████████)	61 458	69,5% des simulations < 75 000€	89,5% des simulations < 100 000€
	Scénario E - SOF : 387,99€/cp	48 916	-	-
	Scénario F – SOF : 722,98€/cp	73 469	-	-
#Add2	Cas de base - DCV : ████████ €/cp TTC et SOF : 527,40€/cp TTC	70 192	-	-
	Scénario A – DCV : ████████ €/cp TTC (92% du prix revendiqué)	63 553	15,6% des simulations < 50 000€	70,2% des simulations < 75 000€
	Scénario B - DCV : ████████ €/cp TTC (77% du prix revendiqué)	50 276	47,4% des simulations < 50 000€	91,2% des simulations < 75 000€
	Scénario C DCV : ████████ €/cp TTC (52% du prix revendiqué)	29 034	27,6% des simulations < 25 000€	94,9% des simulations < 50 000€
	Scénario D – DCV : ████████ €/cp TTC (██████████)	76 830	44,4% des simulations < 75 000€	82,3% des simulations < 100 000€
	Scénario E - SOF : 387,99€/cp	70 001	-	-
	Scénario F – SOF : 722,98€/cp	70 461	-	-
#3	Cas de base - DCV : ████████ €/cp TTC et SOF : 527,40€/cp TTC	35 653	-	-
	Scénario A – DCV : ████████ €/cp TTC (92% du prix revendiqué)	32 010	65,9% des simulations < 37 500€	93,2% des simulations < 50 000€
	Scénario B - DCV : ████████ €/cp TTC (77% du prix revendiqué)	24 724	48,5% des simulations < 25 000€	99,7% des simulations < 50 000€
	Scénario C - DCV : ████████ €/cp TTC (52% du prix revendiqué)	13 067	36,0% des simulations < 12 500€	96,5% des simulations < 25 000€
	Scénario D – DCV : ████████ €/cp TTC (██████████)	39 296	41,1% des simulations < 37 500€	78,8% des simulations < 50 000€
	Scénario E - SOF : 387,99€/cp	35 548	-	-
	Scénario F – SOF : 722,98€/cp	35 800	-	-
#4	Cas de base - DCV : ████████ €/cp TTC et SOF : 527,40€/cp TTC	99 202	-	-
	Scénario A – DCV : ████████ €/cp TTC (92% du prix revendiqué)	95 422	12,9% des simulations < 75 000€	52,2% des simulations < 100 000€

Analyse	Scénario	RDCR DCV+SOF (€/QALY)*	Analyse de sensibilité probabiliste	
	Scénario B - DCV : ████████ €/cp TTC (77% du prix revendiqué)	87 860	22,5% des simulations < 75 000€	62,9% des simulations < 100 000€
	Scénario C - DCV : ████████ €/cp TTC (52% du prix revendiqué)	75 762	47,2% des simulations < 75 000€	83,0% des simulations < 100 000€
	Scénario D – DCV : ████████ €/cp TTC (████████)	102 983	8,4% des simulations < 75 000€	41,4% des simulations < 100 000€
	Scénario E - SOF : 387,99€/cp	82 761	-	-
	Scénario F – SOF : 722,98€/cp	122 358	-	-
#5	Cas de base - DCV : ████████ €/cp TTC et SOF : 527,40€/cp TTC	14 660	-	-
	Scénario A – DCV : ████████ €/cp TTC (92% du prix revendiqué)	14 190	11,8% des simulations < 12 500€	99,0% des simulations < 18 750€
	Scénario B - DCV : ████████ €/cp TTC (77% du prix revendiqué)	13 251	30,1% des simulations < 12 500€	99,1% des simulations < 18 750€
	Scénario C - DCV : ████████ €/cp TTC (52% du prix revendiqué)	11 748	63,8% des simulations < 12 500€	100% des simulations < 18 750€
	Scénario D – DCV : ████████ €/cp TTC (████████)	15 130	4,6% des simulations < 12 500€	95,9% des simulations < 18 750€
	Scénario E - SOF : 387,99€/cp	10 602	-	-
	Scénario F – SOF : 722,98€/cp	20 371	-	-
#6	Cas de base - DCV : ████████ €/cp TTC et SOF : 527,40€/cp TTC	51 978	-	-
	Scénario A – DCV : ████████ €/cp TTC (92% du prix revendiqué)	46 923	58,3% des simulations < 50 000€	98,7% des simulations < 75 000€
	Scénario B - DCV : ████████ €/cp TTC (77% du prix revendiqué)	36 814	49,9% des simulations < 37 500€	89,8% des simulations < 50 000€
	Scénario C - DCV : ████████ €/cp TTC (52% du prix revendiqué)	20 638	31,4% des simulations < 18 750€	76,3% des simulations < 25 000€
	Scénario D – DCV : ████████ €/cp TTC (████████)	57 033	25,9% des simulations < 50 000€	89,1% des simulations < 75 000€
	Scénario E - SOF : 387,99€/cp	51 833	-	-
	Scénario F – SOF : 722,98€/cp	52 183	-	-
#7	Cas de base - DCV : ████████ €/cp TTC et SOF : 527,40€/cp TTC	17 786	-	-
	Scénario A – DCV : ████████ €/cp TTC (92% du prix revendiqué)	17 245	74,8% des simulations < 18 750€	99,7% des simulations < 25 000€
	Scénario B - DCV : ████████ €/cp TTC (77% du prix revendiqué)	16 163	87,9% des simulations < 18 750€	99,8% des simulations < 25 000€
	Scénario C - DCV : ████████ €/cp TTC (52% du prix revendiqué)	14 432	11,6% des simulations < 12 500 €	98,0% des simulations < 18 750€
	Scénario D – DCV : ████████ €/cp TTC (████████)	18 327	54,7% des simulations < 18 750€	99,4% des simulations < 25 000€
	Scénario E - SOF : 387,99€/cp	13 112	-	-
	Scénario F – SOF : 722,98€/cp	24 364	-	-
#8	Cas de base - DCV : ████████ €/cp TTC et SOF : 527,40€/cp TTC	102 073	-	-
	Scénario A – DCV : ████████ €/cp TTC (92% du prix revendiqué)	92 957	8,6% des simulations < 75 000€	62,8% des simulations < 100 000€
	Scénario B - DCV : ████████ €/cp TTC (77% du prix revendiqué)	74 724	47,6% des simulations < 75 000€	93,3% des simulations < 100 000€
	Scénario C - DCV : ████████ €/cp TTC (52% du prix revendiqué)	45 552	67,3% des simulations < 50 000€	99,2% des simulations < 75 000€
	Scénario D – DCV : ████████ €/cp TTC (████████)	111 190	23,9% des simulations < 100 000€	72,6% des simulations < 125 000€
	Scénario E - SOF : 387,99€/cp	101 811	-	-
	Scénario F – SOF : 722,98€/cp	102 443	-	-
#9	Cas de base - DCV : ████████ €/cp TTC et SOF : 527,40€/cp TTC	26 050	-	-

Analyse	Scénario	RDCR DCV+SOF (€/QALY)*	Analyse de sensibilité probabiliste	
	Scénario A – DCV : ████████ €/cp TTC (92% du prix revendiqué)	25 394	39,9% des simulations < 25 000€	98,5% des simulations < 31 250€
	Scénario B – DCV : ████████ €/cp TTC (77% du prix revendiqué)	24 081	63,2% des simulations < 25 000€	99,8% des simulations < 31 250€
	Scénario C – DCV : ████████ €/cp TTC (52% du prix revendiqué)	21 982	2,3% des simulations < 18 750€	91,7% des simulations < 25 000€
	Scénario D – DCV : ████████ €/cp TTC (████████)	26 706	18,4% des simulations < 25 000€	95,4% des simulations < 31 250€
	Scénario E - SOF : 387,99€/cp	20 381	-	-
	Scénario F – SOF : 722,98€/cp	34 029	-	-

Tableau 27. Analyses en scénarios sur le prix du daclatasvir et du sofosbuvir dans le génotype 4 (source : industriel)

Analyse	Scénario	RDCR DCV+PR (€/QALY)*	Analyse de sensibilité probabiliste	
#16	Cas de base - DCV : ████████ €/cp TTC et SOF : 527,40€/cp TTC	Dominé (DE)	-	-
	Scénario A – DCV : ████████ €/cp TTC (92% du prix revendiqué)	Dominé (DE)	-	-
	Scénario B – DCV : ████████ €/cp TTC (77% du prix revendiqué)	1 513	88,8% des simulations < 12 500€	94,0% des simulations < 18 750€
	Scénario C – DCV : ████████ €/cp TTC (52% du prix revendiqué)	Référence	-	-
	Scénario D – DCV : ████████ €/cp TTC (████████)	Dominé (DS)	-	-
	Scénario E - SOF : 387,99€/cp	Dominé (DS)	-	-
	Scénario F – SOF : 722,98€/cp	4 829	-	-
#20	Cas de base - DCV : ████████ €/cp TTC et SOF : 527,40€/cp TTC	Dominé (DE)	-	-
	Scénario A – DCV : ████████ €/cp TTC (92% du prix revendiqué)	Dominé (DE)	-	-
	Scénario B – DCV : ████████ €/cp TTC (77% du prix revendiqué)	3 642	87,1% des simulations < 12 500€	93,8% des simulations < 18 750€
	Scénario C – DCV : ████████ €/cp TTC (52% du prix revendiqué)	Référence	-	-
	Scénario D – DCV : ████████ €/cp TTC (████████)	Dominé (DS)	-	-
	Scénario E - SOF : 387,99€/cp	Dominé (DS)	-	-
	Scénario F – SOF : 722,98€/cp	7 749	-	-
#24	Cas de base - DCV : ████████ €/cp TTC et SOF : 527,40€/cp TTC	Dominé (DE)	-	-
	Scénario A – DCV : ████████ €/cp TTC (92% du prix revendiqué)	Dominé (DE)	-	-
	Scénario B – DCV : ████████ €/cp TTC (77% du prix revendiqué)	9 391	70,7% des simulations < 12 500€	93,3% des simulations < 25 000€
	Scénario C – DCV : ████████ €/cp TTC (52% du prix revendiqué)	4 077	90,5% des simulations < 12 500€	97,7% des simulations < 25 000€
	Scénario D – DCV : ████████ €/cp TTC (████████)	Dominé (DE)	-	-
	Scénario E - SOF : 387,99€/cp	Dominé (DS)	-	-
	Scénario F – SOF : 722,98€/cp	14 374	-	-

* vs SOF+PR pour les analyses #add1, #add2, #3, #4, #6, #8 ; vs l'absence de traitement dans les analyses #5, #7, #9 ; vs PR dans les analyses #16, #20, #24.

ATU : autorisation temporaire d'utilisation ; Cp. : comprimé ; DCV : daclatasvir ; DE : dominance étendue ; DS : dominance stricte ; PR : Interféron pégylé + ribavirine ; RDCR : ratio différentiel coût-résultat ; SOF : sofosbuvir.

Des analyses en scénarios ont été réalisées dans le génotype 4. La stratégie à base de daclatasvir reste dominée dans l'ensemble des analyses à l'exception de :

- Analyse #16 ($\geq$ F3, patients naïfs) :
 - Scénario B (RDCR de 1 513€/QALY vs PR 48 semaines) ;
 - Scénario C (stratégie la moins coûteuse et la moins efficace) ;
 - Scénario F (RDCR de 4 829€/QALY vs PR 48 semaines) ;
 - Scénario T (RDCR de 4 829€/QALY vs PR 48 semaines).
- Analyse #20 ($\geq$ F2, patients naïfs) :
 - Scénario B (RDCR de 3 642€/QALY vs PR 48 semaines) ;
 - Scénario C (stratégie la moins coûteuse et la moins efficace) ;
 - Scénario F (RDCR de 7 749€/QALY vs PR 48 semaines) ;
 - Scénario T (RDCR de 7 749€/QALY vs PR 48 semaines).
- Analyse #24 (F0-F1, patients naïfs) :
 - Scénario B (RDCR de 9 391€/QALY vs PR 48 semaines) ;
 - Scénario C (RDCR de 4 077€/QALY vs PR 48 semaines) ;
 - Scénario F (RDCR de 14 374€/QALY vs PR 48 semaines).

Analyse des limites et de la validité de l'étude

En l'absence de données de long terme sur l'évolution de la maladie hépatique virale C, les auteurs ont comparé les résultats de leur modélisation avec ceux observés avec d'autres modèles d'efficacité ; cette comparaison est en cours de publication. La programmation du modèle a également été contrôlée par un organisme externe.

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

► Résultats de l'étude médico-économique

Le RDCR dans l'ensemble des populations atteintes d'hépatite C chronique ne peut pas être retenu compte tenu de la forte hétérogénéité des résultats entre les sous-populations et de l'existence de comparateurs multiples pour certaines sous-populations. Ainsi, les analyses #1, #2, #10, #11, #12, #13 ne sont pas retenues (Tableau 4 page 12).

Les autres populations d'analyse retenues sont conformes au périmètre de l'évaluation et aux recommandations de la HAS.

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

Les analyses de sensibilité sont précisément décrites et clairement présentées.

Lorsque le taux de RVS est de 100% dans l'analyse de référence (pour les stratégies à base de daclatasvir), ce taux est modifié de 98% à 100%, ce qui ne permet pas une prise en compte suffisante de l'incertitude sur ce paramètre et ce d'autant que ce paramètre apparaît comme à l'origine d'une variation d'au moins 20% du RDCR en coût/QALY dans plusieurs analyses de sensibilité déterministes. A titre d'information complémentaire, dans l'analyse #add1, une baisse de 2% du taux de RVS de la stratégie DCV + SOF conduit à une augmentation de 12% du RDCR en coût/QALY vs SOF+A/R.

A titre d'information, la modification des valeurs d'utilité associées à la réponse virologique soutenue suite à l'échange technique a conduit à réduire l'impact de la variation de ce paramètre sur le RDCR dans les analyses de sensibilité déterministes.

Une baisse du taux de RVS aurait dû être intégrée dans l'analyse de sensibilité probabiliste et une baisse plus importante du taux de RVS aurait pu être simulée dans une analyse en scénario.

La baisse des prix du bocéprévir et du télaprévir, programmée au 1^{er} janvier 2015, n'a pas été simulée ce qui rendra caduques les résultats des simulations à cette date. L'impact attendu de la baisse de prix des inhibiteurs de la protéase de première génération est, soit un maintien du RDCR, si la stratégie immédiatement la moins coûteuse reste une stratégie sans ces molécules, soit une augmentation du RDCR si le RDCR est calculé par rapport à une stratégie à base de ces molécules.

Les analyses réalisées ne permettent pas d'évaluer l'impact de la stratégie choisie par l'industriel d'un prix unique pour un traitement quelle qu'en soit la durée, malgré la demande faite en ce sens et alors même que l'évaluation économique est un des éléments fondant la détermination du prix.

Analyse des limites et de la validité de l'étude

Les limites et la validité de l'étude sont globalement bien décrites.

3.7 Commentaires généraux

Les réponses apportées aux questions techniques sont globalement satisfaisantes. Néanmoins, des corrections étaient attendues dans la mise à jour du modèle comme notamment la baisse de prix prévue pour les inhibiteurs de protéase de 1^{ère} génération au 2 janvier 2015. L'absence de prise en compte de cette demande est justifiée de façon inappropriée par l'industriel. La correction des données d'utilité suite à une incohérence n'est pas suffisamment documentée. La transmission d'un nouveau rapport (V2.0) avec toutes les analyses de sensibilité a été appréciée. Néanmoins, la transmission sous format électronique du modèle mis à jour aurait été souhaitable.

4. Annexe 4 – Synthèse de l'analyse critique

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

- Réserve mineure (-) : élément non conforme aux recommandations en vigueur, mais qui est justifié ou dont l'impact attendu sur les conclusions est négligeable.
- Réserve importante (+) : élément non conforme aux recommandations en vigueur, avec un impact attendu important sur les conclusions (en particulier en termes d'incertitude).
- Réserve majeure (++) : élément non conforme aux recommandations en vigueur qui invalide tout ou partie de l'étude économique.

Tableau 28 : Synthèse de l'analyse critique de l'évaluation économique

Libellé de la réserve	-	+	++
Choix structurants			
Non prise en compte de la stratégie PR chez les patients de génotype 1 naïf		+	
Absence de la stratégie comparative SOF + SMV chez les patients génotype 1 naïfs de traitement dans l'analyse de référence		+	
Absence de prise en compte de la ribavirine dans les analyses additionnelles 1 et 2 ainsi que dans les analyses 3, 4 et 5		+	
Absence de prise en compte de la durée de 48 semaines de traitement de la stratégie comparative TVR + PR chez les patients de génotype 1 naïfs de traitement au stade F4	-		
Absence de prise en compte d'une durée de 24 à 48 semaines de traitement de la stratégie DCV + PR chez les patients génotype 4 naïfs de traitement, favorable au produit considéré		+	
Modélisation			
Faiblesse des données d'efficacité de l'étude AI444-040 (étude de phase II, données non comparatives, étude en ouvert avec 10 groupes parallèles de faibles effectifs)		+	
Non prise en compte de la progression de la maladie pour les patients diabétiques, ou ayant une consommation excessive d'alcool chez les patients aux stades F0-F3 avec RVS	-		
Mesure et valorisation des résultats de santé			
Documentation insuffisante des modifications apportées aux valeurs d'utilité obtenues après obtention d'une RVS suite à l'échange technique	-		
Mesure et valorisation des coûts			
Sous-estimation du coût des événements indésirables valorisés	-		
Présentation des résultats et analyses de sensibilité			
Absence de simulation de la baisse des prix publiée pour bocéprévir et télaprévir		+	
Absence d'évaluation de l'impact d'autres stratégies de prix que celle relative au prix unique quelle que soit la durée de traitement		+	
Incertitude sur le résultat en lien avec le taux de RVS insuffisamment explorée		+	

5. Annexe 5 – Echange avec l'industriel

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

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

Concernant les comparateurs retenus dans l'analyse

Vous indiquez que le siméprévir n'a pas été retenu comme comparateur car son positionnement n'avait pas été déterminé dans la stratégie thérapeutique au moment du dépôt du dossier. Néanmoins, des recommandations lui ont défini une place dans la stratégie thérapeutique.

- 1. Quels seraient les résultats d'une analyse incluant le siméprévir dans la stratégie thérapeutique, dans un positionnement conforme aux recommandations actuelles (a minima une discussion est attendue) ?**
2. Dans les analyses 2, 4 et 5, la ribavirine a-t-elle été intégrée pour tous les patients au stade F4 ?
3. Pourquoi la stratégie interféron pégylé + ribavirine chez les patients de GT1 n'a-t-elle pas été prise en compte comme comparateur chez les patients naïfs et en échec de traitement et en considérant 24 ou 48 semaines de traitement ?
4. Pourquoi la stratégie sofosbuvir + interféron pégylé + ribavirine n'a-t-elle pas été choisie comme comparateur, chez les patients en échec d'une trithérapie à base d'inhibiteur de la protéase dans le génotype 1 (cf. recommandations AASLD Août 2014) ?
5. Le cas échéant, quels seraient les résultats d'une analyse l'intégrant ?
- 6. Pourquoi l'absence de traitement n'a-t-elle pas été choisie comme comparateur, chez les patients naïfs F0-F1 dans le génotype 1 et 4, dans la mesure où il s'agit de la recommandation actuelle à ce stade de fibrose ?**
- 7. Quels sont les résultats d'une analyse l'intégrant ?**
8. Concernant la stratégie TVR + PR, pourquoi avoir choisi d'appliquer une moyenne de durée de traitement à 34 semaines pour PR et ne pas avoir appliqué 48 semaines de traitement pour les patients pré-traités ?
9. Pouvez-vous confirmer les durées de traitement modélisées pour les stratégies avec BOC et TVR ? Car dans les tableaux 27, 28, les durées de traitement indiquées ne correspondent pas aux durées de traitement indiquées dans les tableaux 16 et 17.

Concernant la modélisation réalisée

10. Concernant l'articulation entre l'arbre de décision et le modèle de Markov, quelle est la répartition des patients entre les différents états de santé au sortir de l'arbre de décision/à l'entrée dans le modèle de Markov ?
11. Compte tenu des caractéristiques (âge, sexe et consommation d'alcool) retenues, quelles sont les probabilités de transition entre stades de fibrose (entre F0-F1, F1-F2, F2-F3 et F3-F4) finalement intégrées dans le modèle par génotype ?
12. Comment est prise en compte la consommation d'alcool chez les patients ayant atteint l'état de santé RVS ?

En cas de réponse virologique soutenue, l'évolution de la maladie hépatique dans les états « complications » n'est envisagée qu'à partir du stade F4.

13. Quels arguments justifient de ne pas faire évoluer les patients aux stades F0-F2 et F3 ?

14. Quels seraient les résultats d'une analyse dans laquelle les patients au stade F3 avec RVS progresseraient dans la maladie hépatique ?

En cas d'obtention d'une réponse virologique soutenue, aucune régression de la fibrose n'est envisagée dans la modélisation, malgré des données publiées après traitement par interféron et ribavirine (cf. rapport Dhumeaux).

15. Quel est l'impact estimé de cette simplification (a minima, une discussion est attendue) ?

16. Quel est le taux de RVS de l'association sofosbuvir + daclatasvir chez les patients dans le génotype 1, en échec de traitement ?

17. Quel est le taux de RVS de l'association daclatasvir + Peg + ribavirine chez les patients dans le génotype 4 en échec de traitement ?

18. Concernant la possibilité d'un arrêt de traitement suite à un événement indésirable, pouvez-vous nous confirmer que le patient suit dans ce cas l'évolution naturelle de la maladie virale (comme un patient en échec de traitement) ?

La probabilité d'arrêt de traitement pour la stratégie SOF+DCV est de 0% (tableau 31 page 56 rapport technique). Or, dans l'étude AI444-040, il est mentionné page 34 du rapport technique de la CT, un taux d'arrêt de 1,9%.

19. Pouvez-vous confirmer l'hypothèse choisie ?

20. Quels seraient les résultats d'une analyse intégrant le taux observé dans l'essai clinique ?

Concernant les utilités

21. Pouvez-vous confirmer dans le tableau 21, page 46 du rapport technique, la valeur d'utilité « SVR from F2 » à 0,79. En effet, cette valeur est inférieure aux valeurs observées pour les états F3 et F4, ce qui semble surprenant.

22. Pouvez-vous préciser où est modélisé dans le modèle Excel, la désutilité prévue dans le dossier technique en lien avec les traitements ?

Concernant les coûts

23. Est-ce que les coûts de suivi des stratégies comprenant du sofosbuvir et du daclatasvir correspondent aux coûts mentionnés dans la 1^{ère} colonne du tableau 19 page 44 du rapport technique ? Dans le cas contraire, quels sont les coûts de suivi pour ces stratégies ?

24. Les coûts des états de santé intégrés dans le modèle, pour l'hospitalisation, sont différents des coûts publiés par Deuffic-Burban (2014). Comment expliquez-vous cet écart ?

Concernant la présentation des résultats et les analyses de sensibilité

25. Pouvez-vous confirmer que les analyses 3 (DCV + SOF 12 semaines) et 4 (DCV + SOF 24 semaines) ne concernent pas le même groupe de patient ?

26. Si les patients sont identiques, pourquoi les analyses ne sont-elles pas regroupées ?

Les analyses de sensibilité déterministe et probabiliste n'ont pas été réalisées pour les analyses relatives au génotype 4. Vous justifiez cette absence par le fait que la stratégie à base de la daclatasvir est dominée dans l'analyse de référence.

27. Un résultat différent n'aurait-il pas pu être observé dans certaines analyses de sensibilité ?

Question générale :

28. Selon quelle méthode le recueil d'avis d'experts a-t-il été réalisé : nombre et qualité des experts interrogés, lieu d'exercice (pays, niveau d'activité de l'établissement...), modalités d'interrogation (questionnaire, entretiens...) et de traitement des réponses individuelles ?

Des analyses complémentaires sont demandées :

29. Des analyses complètes (y compris les analyses de sensibilité) intégrant la baisse de prix du téléprévir et du bocéprévir programmée au 2 janvier 2015 (Journal officiel du 17 octobre 2014) ;

30. Des analyses en scénario avec un horizon temporel tronqué à 1 an, 5 ans et 10 ans ;

31. Des analyses en scénario dans lesquelles la clause de remboursement du traitement par daclatasvir supérieur à 12 semaines n'est pas appliquée (coût du daclatasvir 24 semaines égal au double du coût du daclatasvir 12 semaines).

Bibliographie

- Actes et Prestations - Affectation de Longue Durée, n° 6, Hépatite Chronique C. Haute Autorité de Santé. Service des maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades. Décembre 2013.
- AFEF, Traitement des hépatites virales C, Avis d'experts 4, Décembre 2014
- Adelphi. Study Report for BMS - Chronic Hepatitis C: Annual Health Care Resource Use and Patient Reported Outcomes in 3 European Countries (Germany, France and the UK).
- Agence de la Biomédecine. Rapport annuel 2013 sur la greffe hépatique. Saint-Denis La Plaine.
- D'Amico G., Garcia-Tsao G., Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *Journal of hepatology*. 2006;44(1):217-31.
- Deuffic-Burban S., Schwarzingler 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. 2014.
- 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
- HEVA Health Evaluation. Study Report for BMS - Chronic Hepatitis C: Assessment of the Annual Hospitalization Costs and Health Care Burden in French Hospitals (HEPC-LONE).
- INVS 2009. Surveillance nationale de l'hépatite C à partir des pôles de référence, données épidémiologiques 2001-2007.
- Martin N.K., Vickerman P., Miners A., *et al.* Cost effectiveness of hepatitis C virus antiviral treatment for injection drug user populations. *Hepatology*. 2012;55(1):49-57.
- 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>.
- Razavi H., Waked I., Sarrazin C., *et al.* The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infection with today's treatment paradigm. *Journal of viral hepatitis*. 2014; 21 Suppl 1:34-59.
- Shepherd J., Jones J., Hartwell D., *et al.* Interferon alfa (pegylated and non-pegylated) and ribavirin for the treatment of mild chronic hepatitis C: a systematic review and economic evaluation. *Health technology assessment*. 2007;11(11).
- Thein H.H., Yi Q., Dore G.J., *et al.* Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: A meta-analysis and meta-regression. *Hepatology*. 2008;48(2):418-31.
- Van der Meer A.J., Veldt B.J., Feld J.J., *et al.* Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *Journal of the American Medical Association*. 2012;308(24):2584-93.



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