



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS D'EFFICIENCE

Genvoya®
(elvitegravir 150 mg / cobicistat 150
mg / emtricitabine 200 mg / ténofovir
alafénamide 10 mg)

Laboratoires Gilead Sciences

Date de validation par la CEESP : 12 avril 2016

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Sommaire

Liste des abréviations	4
1. Avis de la CEESP	5
1.1 Objectif et contexte de l'étude	5
1.2 Conformité de l'évaluation économique aux recommandations méthodologiques de la HAS	6
1.2.1 Analyse coût-efficacité	6
1.2.2 Analyse d'impact budgétaire	6
1.3 Conclusion de la CEESP sur l'efficience	6
1.4 Données complémentaires	6
2. Synthèse de l'analyse critique	7
3. Annexe 1 – Contexte de la demande	8
3.1 Objet de la demande	8
3.2 Produit et indication concernés par la demande	8
3.3 Historique d'autorisation de mise sur le marché	9
3.4 Historique du remboursement	9
3.5 Documents supports de l'analyse critique	9
4. Annexe 2 - Analyse critique des principales questions soulevées par le dossier de l'industriel	11
4.1 La population d'analyse	11
4.1.1 La population d'analyse initialement proposée par l'industriel	11
4.1.2 La population d'analyse proposée par l'industriel suite à l'échange technique	12
4.1.3 Analyse critique de la population d'analyse	12
4.2 Les stratégies comparées	13
4.2.1 Les stratégies comparées initialement proposées par l'industriel	13
4.2.2 Les stratégies comparées proposées par l'industriel suite à l'échange technique	14
4.2.3 Analyse critique des stratégies comparées	14
4.3 La tolérance rénale et osseuse	15
4.3.1 Prise en compte de la tolérance rénale et osseuse initialement proposée par l'industriel	15
4.3.2 Prise en compte de la tolérance rénale et osseuse suite à l'échange technique	16
4.3.3 Analyse critique portant sur l'absence de prise en compte de la tolérance rénale et osseuse suite à l'échange technique	16
4.4 Conclusion	17
5. Annexe 3 – Echange avec l'industriel	18

Liste des abréviations

AMM	Autorisation de mise sur le marché
ARV	Antirétroviraux
ASMR	Amélioration du service médical rendu
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
CD4	Cluster de différenciation 4
CEESP	Commission Evaluation Economique et Santé Publique
CEPS	Comité Économique des Produits de Santé
HAS	Haute Autorité de Santé
HT	Hors taxe
INI	Inhibiteurs de l'intégrase
INSEE	Institut national de la statistique et des études économiques
INSERM	Institut national de la santé et de la recherche médicale
IO	Infection opportuniste
QALY	Quality-Adjusted Life-Year
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
RDCR	Ratio différentiel coût-résultat
SIDA	Syndrome de l'immunodéficience acquise
TAF	Ténofovir alafénamide
TDF	Ténofovir disoproxil fumarate
TTC	Toutes taxes comprises
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

1. Avis de la CEESP

1.1 Objectif et contexte de l'étude

L'évaluation économique de Genvoya® (elvitegravir 150 mg / cobicistat 150 mg / emtricitabine 200 mg / ténofovir alafénamide 10 mg) est déposée auprès de la CEESP par les laboratoires Gilead Sciences dans le cadre d'une demande d'inscription de ce produit sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

L'industriel revendique les 3 ASMR suivantes :

- **ASMR de niveau IV** par rapport à l'utilisation du TDF dans le traitement des patients infectés par le VIH-1 naïfs, adultes et adolescents, en raison d'une meilleure tolérance rénale et d'une meilleure tolérance osseuse ;
- **ASMR de niveau IV** par rapport au maintien des traitements avec TDF dans le traitement des patients infectés par le VIH-1 prétraités et contrôlés virologiquement, en raison d'une efficacité significativement supérieure, d'une meilleure tolérance rénale et d'une meilleure tolérance osseuse ;
- **ASMR de niveau III** par rapport au maintien des traitements avec TDF dans le traitement des patients infectés par le VIH-1 prétraités et contrôlés virologiquement, et ayant une fonction rénale ou osseuse altérée ou des facteurs de risque d'insuffisance rénale ou de perte osseuse, en raison d'une efficacité élevée, d'une meilleure tolérance rénale et d'une meilleure tolérance osseuse.

L'examen de l'évaluation économique relative à Genvoya® s'inscrit dans le cadre du décret n°2012-1116 du 2 octobre 2012 :

- L'ASMR d'au moins une des indications revendiquées est de niveau III (Genvoya® par rapport au maintien des traitements avec TDF dans le traitement des patients prétraités et contrôlés virologiquement, et ayant une fonction rénale ou osseuse altérée ou des facteurs de risques d'insuffisance rénale ou de perte osseuse, en raison d'une efficacité élevée, d'une meilleure tolérance rénale et d'une meilleure tolérance osseuse).
- Le chiffre d'affaires prévisionnel TTC la 2ème année pleine de commercialisation attendu est de [REDACTED] euros.

Les laboratoires Gilead Sciences revendent pour leur produit un prix de [REDACTED] € HT par boîte.

Selon l'autorisation de mise sur le marché (AMM), Genvoya® est indiqué dans le traitement des adultes et des adolescents (âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 35 kg) infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) dépourvu de toute mutation connue pour être associée à une résistance à la classe des inhibiteurs de l'intégrase, à l'emtricitabine ou au ténofovir.

L'industriel a déposé un dossier d'évaluation économique dans une indication revendiquée qui ne correspond pas à celle de l'AMM. Cette indication est définie de la manière suivante : « utilisation de Genvoya® en switch, chez des patients prétraités et contrôlés virologiquement par un traitement à base de TDF (ténofovir disoproxyl fumarate – ancienne prodrogue du ténofovir), et ayant une fonction rénale ou osseuse altérée ou des facteurs de risque d'insuffisance rénale ou de perte osseuse, en comparaison du maintien du traitement avec TDF ».

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

1.2.1 Analyse coût-efficacité

L'évaluation économique présentée par l'industriel ne repose pas sur des données spécifiques, comparatives et appropriées à la population de l'ASMR III revendiquée.

En l'état, les données proposées ne permettent pas de :

- Evaluer l'efficacité de Genvoya® dans l'indication pour laquelle une ASMR III est revendiquée ;
- Mettre en évidence l'effet de la meilleure tolérance rénale et osseuse revendiquée de Genvoya® sur la qualité de vie des patients ;
- Prendre en compte l'ensemble des comparateurs pertinents et positionner Genvoya® dans la stratégie thérapeutique par rapport à ces comparateurs.

Ces éléments constituent une réserve majeure.

1.2.2 Analyse d'impact budgétaire

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

1.3 Conclusion de la CEESP sur l'efficacité

L'analyse d'efficacité n'est pas fondée sur des données spécifiques et comparatives (en termes d'efficacité et de tolérance) correspondant à la population de l'ASMR III revendiquée. De plus, elle ne prend pas en compte l'ensemble des comparateurs pertinents.

Les données fournies par l'industriel ne permettent donc pas d'évaluer l'efficacité de Genvoya® *versus* les comparateurs pertinents dans le traitement des patients infectés par le VIH-1 prétraités et contrôlés virologiquement, et ayant une fonction rénale ou osseuse altérée ou des facteurs de risques d'insuffisance rénale ou de perte osseuse, en raison d'une efficacité élevée, d'une meilleure tolérance rénale et d'une meilleure tolérance osseuse.

1.4 Données complémentaires

Afin d'évaluer l'efficacité de Genvoya® dans la population de l'ASMR III revendiquée, une future étude économique devra inclure :

- des données spécifiques et comparatives en vie réelle, notamment des données issues d'études comparatives chez des patients naïfs sélectionnés en fonction de facteurs de risque rénal ou de perte osseuse ;
- l'ensemble des comparateurs pertinents (y compris les traitements sans ténofovir) ;
- des données d'utilité spécifiques à la population étudiée.

2. 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 de synthèse de l'analyse critique de l'évaluation économique

Libellé de la réserve	-	+	++
L'évaluation économique présentée par l'industriel ne repose pas sur des données spécifiques, comparatives et appropriées à la population de l'ASMR III revendiquée.			X
- La population d'analyse porte sur un sous-groupe défini post-hoc d'une sous-population correspondant elle-même partiellement à l'indication du produit			
- Absence de prise en compte de l'ensemble des comparateurs pertinents			
- Absence de prise en compte d'éléments portant sur la tolérance rénale et osseuse pour la sous-population exploratoire et post hoc dans laquelle l'ASMR III est revendiquée			

NB : ce tableau ne reprend que les éléments ayant fait l'objet d'une réserve majeure.

3. Annexe 1 – Contexte de la demande

3.1 Objet de la demande

L'évaluation économique soumise le 7 décembre 2015 par le laboratoire Gilead a été réalisée dans le cadre d'une demande d'inscription de Genvoya® (elvitegravir / cobicistat / emtricitabine / tenofovir alafenamide) sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

3.2 Produit et indication concernés par la demande

Genvoya® constitue une association fixe de 3 molécules à activité antirétrovirale : deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) dont une nouvelle molécule, le tenofovir alafenamide (TAF) avec l'emtricitabine (FTC) et une molécule de la classe des inhibiteurs d'intégrase, l'elvitegravir (EVG).

Le tenofovir alafenamide (TAF) constitue une nouvelle prodrogue du tenofovir. Le TAF est lipophile et passe facilement la barrière digestive mais contrairement au tenofovir disoproxil fumarate (TDF), première prodrogue du tenofovir, il est stable dans le plasma (demi-vie de 90 minutes) et n'est hydrolysé en tenofovir qu'à l'intérieur des cellules, dans lesquelles il pénètre facilement.

Le rationnel de développement du TAF est de diminuer les concentrations plasmatiques de tenofovir afin de réduire les risques de toxicité rénale et osseuse tout en maintenant les concentrations intracellulaires nécessaires à l'inhibition virale.

L'indication concernée par la demande d'inscription au remboursement de Genvoya® (selon l'AMM) est « le traitement des adultes et des adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 35 kg) infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) dépourvu de toute mutation connue pour être associée à une résistance de la classe des inhibiteurs de l'intégrase, à l'emtricitabine ou au tenofovir ».

L'industriel revendique 3 ASMR qui sont :

- ASMR de niveau IV par rapport à l'utilisation du TDF dans le traitement des patients naïfs, adultes et adolescents, en raison d'une meilleure tolérance rénale et d'une meilleure tolérance osseuse ;
- ASMR de niveau IV par rapport au maintien des traitements avec TDF dans le traitement des patients prétraités et contrôlés virologiquement, en raison d'une efficacité significativement supérieure, d'une meilleure tolérance rénale et d'une meilleure tolérance osseuse ;
- ASMR de niveau III par rapport au maintien des traitements avec TDF pour les patients traités antérieurement avec du TDF et contrôlés virologiquement, et ayant une fonction rénale ou osseuse altérée ou des facteurs de risque d'insuffisance rénale ou de perte osseuse, en raison d'une efficacité élevée, d'une meilleure tolérance rénale et d'une meilleure tolérance osseuse.

Conformément au décret n°2012-1116 du 2 octobre 2012, une évaluation de l'efficience de Genvoya® a été réalisée par l'industriel dans la population pour laquelle une ASMR de niveau III est revendiquée : « utilisation de Genvoya® en switch, chez des patients **prétraités et contrôlés virologiquement** par un traitement à base de TDF (tenofovir disoproxil fumarate - ancienne prodrogue du tenofovir) et **ayant une fonction rénale ou osseuse altérée ou des facteurs de risque d'insuffisance rénale ou de perte osseuse**, en comparaison du maintien du traitement avec TDF ».

Genvoya® est administré une fois par jour, par voie orale. Le dosage recommandé est de 10 mg par jour en une prise. Le médicament est disponible sous la forme de boîte de 30 comprimés de 10 mg.

Selon l'industriel, la population de patients **prétraités et contrôlés virologiquement** par un traitement à base de TDF et susceptibles de bénéficier d'une optimisation de traitement, est de 48 000 personnes. D'après la cohorte Aquitaine, 69,9% de ces patients sont traités par TDF et ont en plus, au moins 2 facteurs de risque rénal. Environ 30% des patients ont moins de deux facteurs de risque rénal. La population cible dans cette indication (patients prétraités et contrôlés virologiquement et ayant une fonction rénale ou osseuse altérée ou des facteurs de risque d'insuffisance rénale ou de perte osseuse) est estimée à 33 553 patients en 2015. Compte-tenu de l'ASMR revendiquée, l'industriel considère que tout patient traité par un traitement à base de TDF et ayant au moins deux facteurs de risque rénal devrait pouvoir bénéficier d'une optimisation de traitement et d'un switch vers TAF.

Le laboratoire sollicite pour son produit un prix de [REDACTED] euros HT par boîte, soit [REDACTED] euros TTC par boîte. A ce prix, la dépense annuelle moyenne par patient à 3 ans est estimée à [REDACTED] euros HT, soit [REDACTED] euros TTC.

Le chiffre d'affaires prévisionnel TTC la 2ème année pleine de commercialisation attendu est de [REDACTED] euros.

3.3 Historique d'autorisation de mise sur le marché

L'autorisation européenne de mise sur le marché de Genvoya® dans l'indication concernée par la demande a été accordée en novembre 2015.

Des demandes d'AMM sont actuellement en cours :

- aux Etats-Unis dans l'indication de traitement de l'infection à VIH-1 chez les adultes et chez l'enfant de 12 ans et plus (conditions particulières : Genvoya® n'est pas recommandé chez les patients avec toute mutation connue pour être associée à une résistance à l'un des composants de Genvoya®) ;
- au Canada dans l'indication de traitement du virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (infection à VIH-1) chez les adultes et les patients pédiatriques de 12 ans et plus et dépourvus de toute mutation connue pour être associée à une résistance aux composants individuels de Genvoya® ;
- en Suisse dans l'indication de traitement du virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (infection à VIH-1) chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus, dépourvus de toute mutation connue pour être associée à une résistance aux composants individuels de E/C/F/TAF.

3.4 Historique du remboursement

Ce médicament est disponible dans le cadre d'ATU nominatives délivrées par l'ANSM depuis le 11 février 2015. Au 25 octobre 2015, huit ATU nominatives ont été accordées. Les profils des patients étaient très similaires : hommes, âgés de 50 à 65 ans, co-infectés par le VIH et le VHB, avec un VHB résistant à 3TC et entecavir, insuffisants rénaux à des degrés divers (clairance de la créatinine entre 77 et 20 mL/min), contrôlés virologiquement avec des associations très diverses et souvent atypiques.

Ce médicament n'est actuellement commercialisé dans aucun des pays couverts par la notion de prix européen (Allemagne, Italie, Espagne, Royaume-Uni).

3.5 Documents supports de l'analyse critique

Trois documents transmis à la HAS ont fait l'objet d'une analyse critique :

- un rapport de présentation, version décembre 2015 ;
- un rapport technique de l'étude d'efficience, version décembre 2015 ;

- une version électronique du modèle économique au format Excel, version décembre 2015.

Une liste de questions techniques a été adressée à l'industriel le 10 février 2016. Une réponse écrite a été fournie le 26 février 2016.

Une analyse critique des principales questions soulevées par le dossier de l'industriel, tenant compte des réponses à l'échange technique, figure en Annexe 2. Cette analyse critique apprécie la recevabilité de l'évaluation économique au regard du guide méthodologique en vigueur (HAS, 2011).

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- le dossier soumis à la Commission de la Transparence (version décembre 2015) ;
- un dossier économique (version décembre 2015) ;
- les publications citées dans le rapport technique (version décembre 2015).

4. Annexe 2 - Analyse critique des principales questions soulevées par le dossier de l'industriel

Les informations fournies dans le dossier d'efficience initialement soumis par l'industriel n'étaient pas suffisantes pour permettre son analyse. Un échange technique avec l'industriel (Annexe 4), portant sur les questions constituant un prérequis à l'appréciation de la conformité de l'évaluation économique proposée, a eu lieu.

La liste des questions adressées à l'industriel a été scindée en deux parties. La première concernait les questions constituant un prérequis à l'appréciation de la conformité de l'évaluation économique proposée. La réponse aux questions de la partie II était subordonnée à la proposition d'une **nouvelle analyse d'efficience tenant compte des réponses apportées aux questions de la première partie**. Il était attendu de l'industriel à l'issue de l'échange technique la proposition de nouvelles données spécifiques et comparatives (efficacité et tolérance) à la population de la revendication d'ASMR III (patients infectés par le VIH, prétraités et contrôlés virologiquement, et ayant une fonction rénale ou osseuse altérée ou des facteurs de risque d'insuffisance rénale ou de perte osseuse) et la prise en compte de l'ensemble des comparateurs pertinents dans la population de l'ASMR III revendiquée. En l'absence de cette proposition, il était précisé qu'il était inutile de répondre aux questions techniques de la Partie II et d'envoyer une version accessible du modèle sous un logiciel (Excel).

Les trois éléments faisant l'objet de la première partie de la liste des questions de l'échange technique sont abordés dans cette section.

4.1 La population d'analyse

4.1.1 La population d'analyse initialement proposée par l'industriel

Dans le dossier soumis, l'industriel mentionne que la population d'indication de Genvoya® dans laquelle une ASMR III est revendiquée correspond aux patients prétraités et contrôlés virologiquement par un traitement à base de TDF, et ayant une fonction rénale ou osseuse altérée ou des facteurs de risque d'insuffisance rénale ou de perte osseuse. Il mentionne également que seule une étude non comparative, menée en ouvert (l'étude 112), a été réalisée pour évaluer l'efficacité de Genvoya® dans cette population.

La population d'analyse dans l'évaluation économique initialement proposée par l'industriel est adossée à celle d'une autre étude (étude 109) : il s'agit d'un essai de non infériorité de phase III, multicentrique, randomisé, en ouvert *versus* traitement actif, réalisé chez des patients adultes infectés par le VIH-1 et dont la maladie est contrôlée virologiquement par un traitement antirétroviral à base de TDF et passant à un traitement à base de TAF. Cette population d'analyse ne correspond pas à la population de l'ASMR III revendiquée : « patients prétraités et contrôlés virologiquement par un traitement à base de TDF, et ayant une fonction rénale ou osseuse altérée ou des facteurs de risque d'insuffisance rénale ou de perte osseuse ». L'industriel mentionne le fait que cette population d'analyse (la population de l'étude 109) est compatible avec celle concernée par l'ASMR III et considère qu'elle permet de comparer Genvoya® à des traitements à base de TDF avec un 3^e agent représentatif de toutes les classes thérapeutiques recommandées : INNTI (Atripla®), INI (Stribild®) et IP (Truvada®+Reyataz®/ritonavir).

Une analyse exploratoire, fondée sur une sous-population définie de manière post-hoc à l'étude 109, a été réalisée dans le sous-groupe de patients ayant des facteurs de risque rénal. Aucune analyse n'a pu être menée pour les patients ayant des facteurs de risque osseux.

4.1.2 La population d'analyse proposée par l'industriel suite à l'échange technique

Suite à l'échange technique, l'industriel justifie le choix de l'étude 109, à laquelle est adossée l'évaluation économique, par le fait qu'elle porte sur une population de patients prétraités plus large que celle pour laquelle l'ASMR III est revendiquée (patients infectés par le VIH, prétraités et contrôlés virologiquement, et ayant une fonction rénale ou osseuse altérée ou des facteurs de risque de risque d'insuffisance rénale ou de perte osseuse). Le choix de mener l'analyse dans la population de l'étude 109 serait un choix conservateur méthodologiquement et justifié par les éléments suivants :

- l'étude 109 est un essai de phase III, comparatif, randomisé, en ouvert *versus* traitement actif, réalisé chez des patients prétraités par un traitement à base de TDF en switch d'optimisation ;
- la population de l'étude n'est pas spécifique de la population de l'ASMR III revendiquée mais l'industriel a supposé qu'il était réaliste de considérer qu'il s'agissait d'une population proche de celle de l'ASMR III revendiquée dans la mesure où :
 - elle était représentative de la population générale infectée par le virus du VIH, chez qui l'on retrouvait au moins 2 facteurs de risque rénal (environ 70% des patients) ;
 - elle avait un traitement à base de TDF depuis plusieurs années.

Selon lui, ce choix présentait l'intérêt de disposer de données de bonne qualité méthodologique mais avec l'inconvénient de ne pas être totalement spécifiques de la population de l'ASMR III revendiquée.

Un sous-groupe, défini de manière post-hoc à partir des résultats de l'étude 109, a été utilisé pour représenter la population de l'ASMR III revendiquée. Ces patients, présentant au moins deux facteurs de risque rénal, représentent environ 36% des patients de l'étude 109 (n=283/784 dans le groupe TAF et n=146/394 dans le groupe TDF).

Quant aux facteurs de risque osseux, ils ont été supposés comparables aux facteurs de risque rénal. L'industriel a donc considéré que la population à risque osseux était également représentée dans la population définie de manière post-hoc à partir d'un sous-groupe obtenu à l'aide des résultats de l'étude 109.

A l'issue de l'échange technique, l'industriel propose ainsi une analyse de référence fondée sur l'analyse d'un sous-groupe défini post-hoc à partir de résultats de tolérance (critères secondaires) issus d'une étude de non infériorité et ouverte (étude 109).

4.1.3 Analyse critique de la population d'analyse

A l'issue de l'échange technique, **l'industriel ne fournit pas de nouvelles données spécifiques et comparatives sur la population de l'ASMR III revendiquée. Il a remplacé la population initialement proposée pour l'analyse de référence (population de l'étude 109), par le sous-groupe post-hoc des patients de l'étude de non infériorité (étude 109) ayant au moins 2 facteurs de risque rénal. Ce sous-groupe était initialement proposé dans le cadre d'une analyse exploratoire.** Ce choix soulève des interrogations et appelle les commentaires suivants :

- Le sous-groupe considéré comme la population de l'analyse de référence est issu post-hoc des résultats de l'étude 109, **elle-même non spécifique** de l'ASMR III revendiquée. L'objectif mentionné dans le protocole de l'étude 109 n'était pas d'évaluer la tolérance rénale ou osseuse de Genvoya® chez des patients infectés par le VIH, prétraités et contrôlés virologiquement, et ayant une fonction rénale ou osseuse altérée ou des facteurs de risque d'insuffisance rénale ou de perte osseuse mais d'évaluer, chez des patients adultes infectés par le VIH-1, sous contrôle virologique stable par une trithérapie contenant du TDF, la non infériorité du changement pour un traitement par Genvoya® *versus* la poursuite du traitement à base de TDF. La majorité des patients de cette étude présentait une fonction rénale normale (caractéristiques des patients à l'inclusion de l'étude 109). De plus, l'étude 109 est une étude ouverte dont les résultats ne sont disponibles qu'à 48 semaines. Il est important de rappeler que la

seule étude dont les caractéristiques sont proches de la population de l'ASMR III revendiquée par l'industriel est l'essai non comparatif (étude112) mené en ouvert.

- Le sous-groupe de patients présentant des facteurs de risque rénal a été défini de manière post-hoc à partir des caractéristiques à l'inclusion des patients de l'étude 109 pour évaluer l'efficacité et la tolérance de Genvoya®. Ce groupe de patients a été défini de manière post-hoc, les patients n'ayant pas été sélectionnés ni randomisés sur des critères de risque rénal. La portée des conclusions, fondées sur ces critères, est limitée. La comparabilité dans la plupart des cas des facteurs de risque osseux aux facteurs de risque rénal est supposée mais n'est pas étayée à partir de données et critères spécifiques à l'étude. En l'état, le sous-groupe identifié à partir de l'étude 109 de non infériorité ne correspond pas à des patients ayant une fonction osseuse altérée ou des facteurs de risque de perte osseuse. Cette partie de la population d'analyse n'est donc pas prise en compte dans la nouvelle population proposée pour l'analyse d'efficience.

En conclusion, suite à l'échange technique, l'industriel ne propose pas d'éléments nouveaux permettant de disposer de données spécifiques et comparatives relatives à la population d'analyse correspondant à l'ASMR III revendiquée.

L'évaluation économique proposée porte sur un sous-groupe défini post-hoc d'une sous-population correspondant elle-même partiellement à l'indication du produit.

4.2 Les stratégies comparées

4.2.1 Les stratégies comparées initialement proposées par l'industriel

Le bras comparateur de l'étude 109 correspond à un traitement avec maintien du TDF. Les traitements présents dans ce bras étaient des trithérapies reposant sur du TDF et dont le 3^e agent était représentatif des principales classes thérapeutiques recommandées au titre de 3^e agent dans le traitement des patients infectés par le VIH-1 (Morlat, 2014 et 2015) :

- Stribild® (elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/TDF), avec elvitegravir de la classe des inhibiteurs de l'intégrase (INI) ;
- Atripla® (efavirenz/emtricitabine/TDF), avec efavirenz de la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) ;
- Reyataz® (atazanavir) + cobicistat + Truvada® (emtricitabine/TDF), avec atazanavir de la classe des inhibiteurs de la protéase (IP) ;
- Reyataz® (atazanavir) + Norvir® (ritonavir) + Truvada® (emtricitabine/TDF), avec atazanavir de la classe des inhibiteurs de la protéase (IP).

L'étude 109 permet de disposer de données comparatives randomisées entre Genvoya® et le maintien d'un traitement à base de TDF chez des patients prétraités et contrôlés virologiquement par un traitement à base de TDF.

Une comparaison à des traitements non utilisés dans l'étude 109 par une méta-analyse en réseau n'a pas pu être réalisée du fait de l'hétérogénéité importante des méthodologies et des populations incluses dans les autres études disponibles, ainsi que du faible nombre d'études existantes avec TDF ou abacavir (ABC) dans la population de patients prétraités et contrôlés virologiquement.

4.2.2 Les stratégies comparées proposées par l'industriel suite à l'échange technique

Une analyse de scénario exploratoire a été conduite afin d'inclure les comparateurs supplémentaires demandés : Eviplera®, Tivicay® + Truvada®, Reyataz/r® + Truvada®, Prezista/r® + Truvada®, Isentress® + Truvada®.

Dans cette analyse, le switch vers Genvoya® est comparé au maintien de ces différents traitements à base de TDF. Toutefois en l'absence de données cliniques comparatives d'efficacité et de méta-analyse possible pour ces comparateurs, une hypothèse d'égalité d'efficacité des traitements à celle de Genvoya® a été posée pour tous les bras comparateurs. Cette hypothèse peut être jugée raisonnable, à titre exploratoire, en raison de la non-infériorité démontrée des troisièmes agents au cours de leur développement clinique (à *backbone* identique) et du fait des résultats de sous-groupes de l'étude 109 qui ont confirmé la comparabilité des résultats quel que soit le comparateur. Cette hypothèse est cependant associée à une augmentation importante de l'incertitude pour les résultats.

Cette analyse exploratoire a consisté à appliquer pour tous les traitements un même taux d'efficacité à 48 semaines et une même remontée mensuelle du taux de CD4 que ceux appliqués à Genvoya® dans l'analyse de référence. Les résultats d'efficacité étaient supposés identiques pour tous les comparateurs.

Cette hypothèse de non-infériorité ne peut être retenue pour les traitements à base de Kivexa® (abacavir/lamivudine) car la non-infériorité de Genvoya® n'a pas été démontrée en switch de traitements à base de Kivexa® (les patients de l'étude 109 ne pouvaient recevoir du Kivexa®).

Le rapport Morlat 2015 précise que « bien que la non-infériorité du remplacement d'abacavir/lamivudine par ténofovirDF/emtricitabine ait été démontrée dans l'essai SWIFT, le remplacement de ténofovirDF/emtricitabine par abacavir/lamivudine a été peu étudié ». Ainsi, il n'est pas possible de considérer abacavir/lamivudine comme comparateur dans l'analyse.

De plus, dans la pratique clinique, le changement de *backbone* n'est pas justifié et n'est pas recommandé chez les patients bien contrôlés sous TDF.

Enfin, l'ASMR III est revendiquée pour le TAF en comparaison du TDF, chez des patients traités par un traitement à base de TDF chez lesquels un changement de traitement en faveur d'un traitement à base de TAF serait réalisé en raison d'une efficacité élevée, d'une meilleure tolérance rénale et d'une meilleure tolérance osseuse. Aucune ASMR n'est revendiquée pour TAF en comparaison à Kivexa®.

4.2.3 Analyse critique des stratégies comparées

Suite aux réponses apportées par l'industriel lors de l'échange technique, l'industriel ne fournit pas de données spécifiques permettant d'inclure l'ensemble des comparateurs pertinents dans le cadre de l'échange technique.

- Le choix de fonder les stratégies comparées sur les traitements présents dans le bras comparateur de l'étude 109 s'avère réducteur et ne permet pas de prendre en compte tous les comparateurs pertinents. Ce choix est argumenté par l'industriel au regard des données disponibles et du fait que les traitements présents dans ce bras étaient des trithérapies reposant sur du TDF et dont le 3^e agent était représentatif des principales classes thérapeutiques de 3^e agent recommandées.

Actuellement, les combinaisons thérapeutiques associant au moins 3 agents hautement actifs sont recommandées en première ligne (rapport Morlat 2013, actualisation 2014). Elles comprennent 2 INTI + un troisième agent (1 IP, 1 INNTI ou 1 INI) :

- 2 INTI (fumarate de ténofovir disoproxil / emtricitabine) + 1 INNTI (efavirenz),
- 2 INTI (fumarate de ténofovir disoproxil / emtricitabine) + 1 INNTI (rilpivirine),

- 2 INTI (abacavir / lamivudine) + 1 INNTI (efavirenz),
- 2 INTI (fumarate de ténofovir disoproxil / emtricitabine) + 1 IP/ritonavir (atazanavir/ritonavir ou darunavir/ritonavir),
- 2 INTI (abacavir / lamivudine) + 1 IP/ritonavir (atazanavir/ritonavir),
- 2 INTI (fumarate de ténofovir disoproxil / emtricitabine) + 1 INI (dolutégravir, elvitégravir, raltégravir),
- 2 INTI (abacavir / lamivudine) + 1 INI (dolutégravir).

Genvoya® est une association de deux INTI (emtricitabine et ténofovir alafenamide) et d'un INI (elvitegravir). Il aurait donc également pu être comparé à des associations contenant du dolutégravir ou du raltégravir (INI) ou un 3^e agent d'une autre nature : Ip/r (atazanavir/ritonavir ou darunavir/ritonavir) ou INNTI (efavirenz ou rilpivirine).

Les seuls comparateurs retenus dans l'étude sont des associations contenant du ténofovir. Il aurait été pertinent de comparer le ténofovir alafenamide (TAF) à d'autres INTI comme l'abacavir.

- L'analyse en scénario exploratoire proposée afin d'inclure les comparateurs contenant du TDF repose sur une hypothèse d'égalité d'efficacité non testée. En particulier, l'industriel suppose que les comparateurs sans ténofovir présentent des profils d'efficacité similaires à Genvoya®. En l'état actuel, les comparateurs proposés (en dehors de Stribild qui est une association des mêmes molécules que Genvoya® à l'exception du type de ténofovir) ne permettent pas de mettre en évidence un bénéfice clinique de Genvoya® par rapport aux autres traitements à base de TDF.
- Par ailleurs, même si le remplacement de tenofovirDF/emtricitabine par abacavir/lamivudine a été moins étudié, il permet de gérer des effets indésirables rénaux sous ténofovir (rapport Morlat, page 33, paragraphe « Optimisation du traitement antirétroviral en cas de succès virologique - Changement d'INTI »). Une discussion portant sur un changement de *backbone* dans ce cas particulier pourrait s'envisager. Même si l'indication de l'ASMR III revendiquée précise « comparativement au maintien sous TDF », il paraît difficile de faire abstraction de ces traitements susceptibles d'optimiser la prise en charge du patient.
- L'analyse médico-économique proposée ne vise pas à comparer Genvoya® à d'autres traitements mais à comparer « exclusivement » la composante TDF dans Stribild® à la composante TAF dans l'association Genvoya®.

En conclusion, l'évaluation économique proposée suite à l'échange technique ne permet pas de prendre en compte l'ensemble des comparateurs pertinents à Genvoya®.

4.3 La tolérance rénale et osseuse

4.3.1 Prise en compte de la tolérance rénale et osseuse initialement proposée par l'industriel

Dans l'analyse initialement soumise, l'industriel ne prend pas en compte la qualité de vie liée à la tolérance rénale et osseuse alors que l'amélioration attendue de la tolérance rénale et osseuse est présentée comme la raison principale de la revendication d'une ASMR de niveau III ainsi que celle de la soumission de l'évaluation économique de Genvoya® correspondant à cette ASMR.

4.3.2 Prise en compte de la tolérance rénale et osseuse suite à l'échange technique

Les risques liés à la tolérance rénale et osseuse du TDF ont des conséquences à long terme. Leur modélisation requiert donc à la fois des données spécifiques à court et moyen terme, telles que celles qui ont été recueillies au cours du développement clinique de Genvoya® (clairance rénale, protéinurie, densité minérale osseuse) et des équations de risque permettant de relier ces paramètres aux événements d'intérêt susceptibles de survenir à long terme tels que le développement d'une insuffisance rénale, la survenue de fractures et les décès qui leur sont associés.

Selon l'industriel, les données recueillies dans les essais (sans précision sur les essais auxquels il est fait référence) et une revue de la littérature ont permis de modéliser le développement d'une insuffisance rénale (IR) et la mortalité qui y est associée chez les patients simulés. Aucun résultat permettant d'extrapoler les résultats de tolérance osseuse des essais de Genvoya® n'ayant cependant été identifié, cet aspect de la tolérance et les comorbidités associées ne sont pas pris en compte dans la détermination de l'efficience de Genvoya®, ce qui constitue selon l'industriel une approche conservatrice puisqu'en défaveur de Genvoya®.

Le risque d'IR et le sur-risque de décès qui lui est associé sont modélisés à l'aide d'équations de risque qui associent une probabilité de développer une insuffisance rénale définie par un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) inférieur à 60 mL/min à chaque cycle (insuffisance rénale chronique de grade 3, 4 et 5). À chaque cycle, les patients insuffisants rénaux se voient attribuer une probabilité de décès supplémentaire définie selon une fonction de survie.

L'industriel précise qu'aucune donnée de coût ni d'impact sur la qualité de vie de la pathologie n'a été rintégrée dans le modèle, faute de données disponibles pour stratifier l'insuffisance rénale chez les patients infectés par le VIH-1 selon le grade compris dans la définition de l'IR induite par l'équation de Mocroft et al. (2015).

4.3.3 Analyse critique portant sur l'absence de prise en compte de la tolérance rénale et osseuse suite à l'échange technique

L'industriel indique clairement **qu'il ne dispose pas de données spécifiques à Genvoya® (c'est-à-dire à partir du sous-groupe post-hoc identifié à partir des résultats de l'étude 109 de non infériorité) permettant de prendre en compte la tolérance osseuse** dans le cadre de cette évaluation économique.

Les données de tolérance rénale utilisées reposent sur des **équations de risque** modélisant le risque d'insuffisance rénale et de sur-risque de décès associé. Ces équations de risque ne sont pas fondées sur des données d'essais cliniques spécifiques à la population présentant des facteur de risque rénal dans la population de l'ASMR III revendiquée.

L'interprétation de l'industriel selon laquelle « aucun résultat permettant d'extrapoler les résultats de tolérance osseuse des essais de Genvoya® n'a cependant été identifié, cet aspect de la tolérance et les comorbidités associées ne sont de fait pas pris en compte dans la détermination de l'efficience de Genvoya®, ce qui constitue toutefois une approche conservatrice puisqu'en défaveur de Genvoya® » n'est pas argumentée. L'analyse d'efficience proposée ne fournit pas de données spécifiques et appropriées permettant d'apprécier l'impact de Genvoya sur l'amélioration de la tolérance rénale et osseuse dans la population de l'ASMR III revendiquée.

En conclusion, suite aux réponses apportées lors de l'échange technique, l'industriel ne propose pas de données spécifiques et appropriées pour pallier l'absence de la prise en compte d'éléments portant sur la tolérance rénale et osseuse pour la sous-population exploratoire et post hoc dans laquelle l'ASMR III est revendiquée.

L'analyse de l'efficience présentée ne permet pas de mettre en évidence l'effet de la meilleure tolérance rénale et osseuse revendiquée de Genvoya® sur la qualité de vie des patients.

4.4 Conclusion

Les réponses apportées aux questions de la Partie I de l'échange technique ne permettent pas d'aboutir à la présentation d'une nouvelle analyse d'efficience :

- fondée sur des données spécifiques et comparatives (efficacité et tolérance) correspondant à la population de l'indication de l'ASMR III revendiquée (patients infectés par le VIH, prétraités et contrôlés virologiquement par un traitement à base de TDF, et ayant une fonction rénale ou osseuse altérée ou des facteurs de risque d'insuffisance rénale ou de perte osseuse) ;
- et prenant en compte l'ensemble des comparateurs pertinents.

La population proposée correspondant à l'ASMR III revendiquée est un sous-groupe défini post-hoc à partir des résultats d'une étude ouverte de non infériorité représentant elle-même une sous-population de l'indication de l'AMM (« Genvoya® est indiqué pour le traitement des adultes et des adolescents (âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 35 kg) infectés par le VIH-1 dépourvu de toute mutation connue pour être associée à une résistance à la classe des inhibiteurs de l'intégrase, l'emtricitabine ou au ténofovir »).

Les données présentées ne permettent pas d'apprécier le bénéfice de Genvoya® dans la population de l'indication de l'ASMR III revendiquée. Sa démonstration exigerait la disponibilité de données comparatives *versus* comparateurs de référence recommandés dans la population de l'ASMR III revendiquée. .

Au regard de ces éléments, les réponses apportées aux questions de la Partie II de l'échange technique n'ont donc pas été considérées.

5. Annexe 3 – Echange avec l'industriel

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

PARTIE I

Certaines informations fournies actuellement dans le dossier de l'évaluation économique (population d'analyse, impact de la tolérance rénale et osseuse sur la qualité de vie et stratégies comparées...) ne sont pas suffisantes. Les questions suivantes constituent un prérequis à l'analyse de la conformité de l'évaluation économique proposée.

Une ASMR de niveau III est revendiquée pour Genvoya® comparativement au maintien des traitements avec TDF dans le traitement des patients infectés par le VIH prétraités et contrôlés virologiquement, et ayant une fonction rénale ou osseuse altérée ou des facteurs de risques d'insuffisance rénale ou de perte osseuse, en raison d'une efficacité élevée, d'une meilleure tolérance rénale et d'une meilleure tolérance osseuse.

1. Population d'analyse

- L'étude 109 à laquelle est adossée l'évaluation économique soumise ne porte pas sur la population pour laquelle l'ASMR III est revendiquée. L'indication de Genvoya® ne fait l'objet que d'une analyse exploratoire dans l'analyse d'efficacité présentée. Cette analyse est fondée sur les résultats d'un sous-groupe de patients avec facteurs de risque rénal défini de manière *ad hoc* dans l'étude 109.
- L'étude 109 porte sur des patients virologiquement contrôlés, ne représentant pas la population pertinente pour évaluer les patients ayant une fonction rénale altérée. Les facteurs de risque rénal ne sont que des critères secondaires dans cette étude. Le sous-groupe de patients défini pour évaluer l'efficacité et la tolérance de Genvoya® chez des patients ayant des facteurs de risque rénal ne représente pas une population à risque : les patients n'ont pas été sélectionnés sur ces critères.
- De plus, ce sous-groupe ne porte pas sur des patients ayant une fonction osseuse altérée ou des facteurs de risque de perte osseuse. Cette partie de la population n'est donc pas abordée dans l'analyse d'efficacité soumise.
- La seule étude (étude 112) portant plus spécifiquement sur une partie de la population de l'indication (essai de phase III mené chez 242 patients adultes infectés par le VIH-1 virologiquement contrôlés par un traitement antirétroviral et présentant une insuffisance rénale légère ou modérée) ne peut pas être utilisée dans l'évaluation économique à cause de son design non comparatif.

Les données retenues dans l'analyse de référence du dossier déposé ne permettent pas d'évaluer l'efficacité de Genvoya® dans l'indication pour laquelle l'ASMR III est revendiquée. Disposez-vous de données comparatives et/ou spécifiques pour cette indication ?

2. Non prise en compte d'éléments portant sur la tolérance rénale et osseuse

- Dans la description des probabilités utilisées dans le modèle, aucune référence n'est faite aux probabilités associées à la tolérance rénale et osseuse. Selon le rapport technique, ces éléments ne sont pas pris en compte dans le modèle, alors qu'ils fondent votre revendication d'un ASMR de niveau III.
- Les désutilités associées à la tolérance rénale et osseuse de Genvoya® ne sont pas prises en compte dans le calcul des années de vie ajustées sur la qualité de vie (QALY).

Disposez-vous de données appropriées pour pallier à l'absence de ces éléments ? *Si ces données ne peuvent être fournies, l'analyse de l'efficience ne permettra pas de mettre en évidence l'effet de la meilleure tolérance rénale et osseuse revendiquée de Genvoya® sur la qualité de vie des patients.*

3. Stratégies comparées

- Genvoya® est une association de deux INTI (emtricitabine et ténofovir alafamide) et d'un INI (elvitegravir). Il aurait donc également pu être comparés à des associations contenant du dolutegravir ou raltegravir (INI) ou un 3^e agent d'une autre nature : Ip/r (atazanavir/ritonavir ou darunavir/ritonavir) ou INNTI (efavirenz ou rilpivirine). Les seuls comparateurs retenus dans l'étude sont des associations contenant du ténofovir. Il aurait été pertinent de comparer le ténofovir alafamide (TAF) à d'autres INTI comme l'abacavir.

Pouvez-vous apporter les arguments justifiant solidement l'absence de ces comparateurs (notamment les problèmes dus à l'hétérogénéité des études sélectionnées doivent être explicités pour justifier la non pertinence d'une méta-analyse en réseau) et discuter, en particulier, l'impact de cette absence sur vos résultats et conclusions ?

- Les traitements avec TDF auxquels est comparé Genvoya® sont-ils des associations de plusieurs agents comprenant du TDF ou du TDF seul ? Des précisions sur ces traitements sont attendues.
- Quels sont les arguments (les preuves scientifiques) qui indiquent que Genvoya® représente la meilleure alternative comparativement à une stratégie ne comprenant pas de ténofovir ?

Dans l'indication pour laquelle une ASMR III est revendiquée, l'évaluation économique de Genvoya® attendue par la CEESP doit :

- 1) Se fonder sur des données comparatives spécifiques (efficacité et tolérance) à la population de cette revendication d'ASMR (patients infectés par le VIH, prétraités et contrôlés virologiquement, et ayant une fonction rénale ou osseuse altérée ou des facteurs de risques d'insuffisance rénale ou de perte osseuse).**

ET

- 2) Prendre en compte l'ensemble des comparateurs pertinents et présenter l'analyse d'efficience selon chacun de ces comparateurs :**
 - associations contenant du dolutegravir ou raltegravir (INI) ou un 3^e agent d'une autre nature : Ip/r (atazanavir/ritonavir ou darunavir/ritonavir) ou INNTI (efavirenz ou rilpivirine).
 - d'autres INTI comme l'abacavir.

Si une nouvelle analyse d'efficience tenant compte de ces deux éléments peut être proposée auprès de la CEESP, la liste des questions faisant l'objet de la Partie II devra également être prise en considération. Dans ce cas seulement, l'envoi d'une version accessible du modèle Excel est indispensable.

Dans le cas contraire, il est inutile de répondre aux questions de la Partie II et d'envoyer une version accessible du modèle Excel.

En revanche, nous souhaiterions que vous nous apportiez des précisions sur la population-cible en répondant à la question 3 ci-dessous.

PARTIE II

1. Contexte de l'étude

Depuis quand Genvoya® dispose-t-il d'ATU nominatives ? Quelle est sa prise en charge dans ce cadre ? A quel protocole est soumise son utilisation thérapeutique ?

2. Caractéristiques du produit

Genvoya® est administré une fois par jour, par voie orale. Le dosage recommandé est de 10 mg par jour en une prise. Le médicament est disponible sous la forme de boîte de 30 comprimés de 10 mg. Pouvez-vous expliciter la durée de traitement retenue dans le modèle ?

3. Population cible

La population cible de patients traités et contrôlés virologiquement avec une association contenant du TDF et ayant une fonction rénale ou osseuse altérée ou des facteurs de risque d'insuffisance rénale ou de perte osseuse est estimée dans le dossier à 33 000 patients. Elle semble correspondre à l'hypothèse que Genvoya® se substituerait à **toute association contenant du TDF** lorsque les patients sont contrôlés virologiquement et ont au moins 2 facteurs de risque rénal.

Pouvez-vous confirmer cette interprétation ou la rectifier si elle est inexacte ?

Pouvez-vous expliciter l'information selon laquelle « d'après la cohorte Aquitaine, 69,9% des patients sont traités par TDF et ont en plus, au moins 2 facteurs de risque rénal. Environ 30% des patients ont moins de deux facteurs de risque rénal » ?

Pouvez-vous expliciter les étapes d'estimation de la population cible et confirmer si les éléments suivants ont été pris en compte dans son calcul :

- Le pourcentage des patients en succès virologique susceptibles d'être traités par abacavir et un 3^{ème} agent (et éventuellement les autres alternatives) ;
- Le pourcentage des patients résistants à Genvoya® ;
- Le pourcentage des patients présentant potentiellement des interactions médicamenteuses avec le cobicistat ;
- Eventuellement le pourcentage des patients présentant une insuffisance rénale sévère.

Si oui, pouvez-vous préciser ces différentes proportions en indiquant les sources permettant leur calcul ?

Une ré-estimation de cette population est possible de votre part.

4. Les choix structurants de l'évaluation économique

- *Objectif de l'évaluation économique*

Pouvez-vous définir les objectifs de l'étude ? Ils doivent en effet être clairement formulés et notamment préciser les indications, les comparateurs et la population retenue dans l'analyse économique proposée.

- *La perspective*

La lecture du rapport technique laisse comprendre que vous avez proposé une perspective différente selon que l'on s'intéresse aux coûts ou aux résultats. Pouvez-vous le confirmer ? Une description claire de la perspective adoptée est attendue. Un écart par rapport aux recommandations méthodologiques de la HAS sur la perspective doit être justifié.

- *L'horizon temporel*

Un horizon temporel vie entière a été retenu. Il est précisé que 600 cycles d'un mois ont été programmés dans la simulation, correspondant à une durée de simulation de 50 ans. L'espérance de vie de la population générale à 40 ans en France étant de 40,6 ans pour les hommes et de 46,2 ans pour les femmes, vous considérez que la durée de simulation de 50 ans permet d'approcher un horizon temporel vie entière pour une cohorte de patients majoritairement masculins de 47 ans.

- Pouvez-vous préciser quel est l'âge moyen des patients qui entrent dans le modèle ?
- Cet âge correspond-il à celui des essais cliniques utilisés dans l'analyse économique ? Dans le cas où ces valeurs proviendraient d'une autre source de données (cohorte FHDH), pouvez-vous discuter de la comparabilité de cette variable par rapport aux données des essais cliniques spécifiques à la population d'analyse ?

- *Les comparateurs*

Dans quelle mesure l'algorithme de traitement (i.e. switch de traitements) peut-il être considéré comme représentatif des pratiques de prise en charge en France ? Quelles sont les informations de l'ATU qui ont été utilisées/discutées lors de son élaboration ? Comment a été constitué le comité d'experts et quelle méthode a été mise en œuvre pour recueillir son avis concernant l'élaboration de l'algorithme de traitement ?

5. Modélisation

- *Structure de la modélisation économique et modèle réalisé sous Excel*
- **La version actuelle du modèle Excel n'est pas accessible sous Excel Microsoft. Une version lisible sous Excel, accompagnée d'un guide d'utilisation du modèle, est donc attendue.** Cette contrainte technique ne permet pas :
 - de réaliser des vérifications sur la structure et l'implantation des paramètres du modèle ;
 - de poser toutes les questions techniques nécessaires à l'évaluation méthodologique du modèle.
- **Le nombre de simulations mentionnées dans le modèle ne semble pas suffisant pour assurer la convergence du modèle.** Une estimation du modèle :
 - avec un nombre de simulations Monte Carlo (1^{er} ordre) suffisant est nécessaire pour la stabilisation du RDCR. Cette information devrait être documentée ;
 - avec un nombre de simulations Monte Carlo (2^{ème} ordre) suffisant est nécessaire pour réaliser les analyses probabilistes. Cette information devrait être documentée.
- *Choix du modèle*
- Une justification du choix du modèle selon les données de la population d'analyse est attendue.
- Pouvez-vous présenter et décrire un diagramme du modèle permettant de visualiser les interactions envisagées dans le modèle entre le traitement, les caractéristiques des patients, la survenue d'événements et leur impact respectif sur les résultats du modèle ?
- Pouvez-vous expliquer comment le modèle de micro simulation présenté dans le dossier s'appuie sur une méthodologie de Markov ?
- *Etats de santé du modèle :*
- Une description claire des états de santé du modèle est attendue.
- Pouvez-vous expliquer pourquoi vous n'intégrez pas l'état « *absence d'infections opportunistes dans le modèle* » ?
- *Hypothèses simplificatrices sur les états et la structure du modèle :*
- **Pouvez-vous présenter les hypothèses simplificatrices sur les états et la structure du modèle ? Pouvez-vous présenter un tableau synthétique décrivant l'ensemble des hypothèses et leurs justifications ? Le tableau synthétique devrait décrire les**

hypothèses sur les états de santé, le choix des probabilités, l'extrapolation des probabilités dans le modèle (par exemple, les probabilités liées à l'efficacité virologique) et les choix des traitements.

- Quelle est la plausibilité de la survenue d'au moins deux infections opportunistes en même temps chez les patients de la population d'analyse ? Quel est l'impact de l'hypothèse selon laquelle une seule peut survenir sur l'incertitude associée aux résultats du modèle ?
- Quelle est la durée d'une infection opportuniste (en fonction de sa nature) et sous quel délai le patient peut-il revenir dans l'état de santé sans infection opportuniste ?

- *Revue (systématique) de littérature menée et méta-analyse en réseau*

Vingt-deux études (essais cliniques comportant des résultats à 48 semaines) portant sur des traitements non utilisés dans l'étude 109 ont été identifiées. Des précisions sur la méthode de cette revue de littérature (systématique ou non) et sur les problèmes d'hétérogénéité entre les études sélectionnées auraient dû être fournies pour justifier la non pertinence d'une méta-analyse en réseau.

- *Les probabilités*

D'une manière générale, la description des probabilités « implémentées » dans le modèle n'est pas clairement expliquée : Un tableau synthétisant les types de probabilités selon leurs sources de données (comité scientifique, essais cliniques, modèle ARAMIS, modèle CEPAC, leurs méthodes de calcul et leur utilisation dans le modèle est attendue. Par exemple, les éléments suivants doivent être explicités :

- Vous mentionnez dans le rapport (paragraphe 5.4.1.3 page 58) que pour les traitements prescrits après un échec virologique, l'efficacité des traitements a été obtenue à partir d'essais pivots, par troisième agent. Quels sont ces essais pivots ?
- Vous mentionnez dans le rapport (paragraphe 5.2.3 page 57) que la cinétique d'augmentation du taux de lymphocytes T CD4+ des traitements composant la ligne de traitement suivant un échec virologique a été obtenue à partir des essais pivots des troisièmes agents. Quels sont ces essais pivots ?
- Une discussion portant sur l'impact de la surestimation de l'efficacité à long terme et la conclusion sur l'incertitude associée aux résultats du modèle est attendue.
- Pouvez-vous préciser et justifier la période selon laquelle l'incidence des différentes infections opportunistes est estimée ?
- Pouvez-vous discuter les conséquences de l'absence de prise en compte des probabilités relatives à la tolérance rénale et osseuse sur les résultats du modèle ?
- Pouvez-vous expliquer pourquoi vous n'avez pas intégré l'efficacité immunologique dans les probabilités associées aux variables d'efficacité ? Une description de l'efficacité immunologique et sa prise en compte dans le modèle sont attendues.
- Pouvez-vous expliquer pourquoi les probabilités associées à la résistance aux différents traitements ne sont pas intégrées dans le modèle ? Le cas échéant, une justification de l'absence d'intégration de ces probabilités est attendue.
- Pouvez-vous expliquer pourquoi les probabilités associées aux événements indésirables liées à l'arrêt du traitement par Genvoya® ne sont pas intégrées ?

- *La population simulée*

Dans le modèle, plusieurs données utilisées pour estimer des paramètres provenaient de populations différentes de la population simulée, notamment :

- les données concernant les paramètres d'efficacité virologique proviennent de l'étude 109 et de publications diverses (Cambiano et al., 2010 ; Monetti et al., 2012, etc.) ;
- les données d'utilités proviennent de deux sources différentes : Paltiel et al., 1998 et trois essais cliniques (SPRING2, SINGLE et FLAMINGO) ;
- les données ayant permis de calculer les taux de mortalité liés au VIH et aux infections opportunistes proviennent de la FHDH et de la littérature (Borjnass et al. ; Hickman et al, 1991).

Une discussion portant sur la comparabilité de ces populations et de la population simulée de l'ASMR III revendiquée ainsi que l'impact sur les résultats du modèle est attendue.

6. Estimation des utilités

- Pouvez préciser si vous avez réalisé une revue (systématique) de la littérature ? Si oui, pouvez-vous fournir des détails sur la méthode de recherche utilisée ?
- Concernant l'utilité associée à la classe du nombre de CD4 :
 - o Pouvez-vous expliquer de quelle manière ont été valorisés les résultats du questionnaire EQ5D afin d'obtenir les scores d'utilité associés au nombre de CD4 ?
 - o Comment ont été empilées les données issues des trois essais de référence ?
- Concernant l'utilité associée aux différents types d'infection :
 - o Les données de l'étude de Paltiel et al. (1998) permettent-elles d'obtenir des résultats indépendants du nombre de CD4 ?
 - o Des explications supplémentaires permettant de comprendre comment les auteurs ont obtenu des scores d'utilités par type d'infection à partir de cette publication sont attendues.
- **Les deux types de sources utilisées (Paltiel et al., 1998 et trois essais cliniques) ne reposent pas sur la même méthode. Quel impact cela peut-il avoir sur les estimations réalisées ?**
- **D'autres publications étaient-elles disponibles pour apprécier l'utilité associée aux états de santé du modèle ? Si oui, quels arguments justifient de ne pas les avoir pris en compte ?**
- Aucune combinaison des utilités n'a été proposée dans le modèle. Ce choix évite les doubles comptes. **Cependant, les deux types d'utilité considérés ne proviennent pas des mêmes sources. Les données *in fine* intégrées dans le modèle proviennent-elles des utilités fondées sur l'EQ5D (fonction du taux de CD4) ou de la transformation du questionnaire MOS-HIV (fonction du type d'infection) ?**
- La HAS privilégie l'EQ5D, la méthode utilisée pour estimer les utilités liées aux types d'infection n'est pas recommandée. Quels sont les résultats du modèle si seule l'utilité associée aux taux de CD4 est utilisée ?

7. L'évaluation des coûts

- Le coût des traitements antirétroviraux dépend en partie de la posologie usuelle de chaque traitement. Ces posologies ne sont pas mentionnées pour les molécules prises en compte dans les différentes lignes de traitement du modèle ni par classe thérapeutique. Pouvez-vous fournir des précisions sur ces posologies ?
- **Les données de coût produites par l'étude de Sloan et al. correspondent à la période 2004-2005. Elles ont été corrigées au moyen de la variation de l'indice des prix à la consommation (IPC) pour les services et biens de santé entre 2004 (IPC annuel : 103,4) et mai 2015 (98,91) produit par l'INSEE. Or, les données de coûts de l'étude de Sloan sont exprimées en euros 2010. Pouvez-vous vérifier ces données et faire les corrections consécutives éventuelles ?**
- La correspondance entre les événements dont le coût a été évalué par Sloan et al. et les événements simulés dans le modèle pour déterminer les coûts de prise en charge des infections opportunistes (IO) et des autres ECS n'est pas argumentée ni discutée. Une justification de cette correspondance serait souhaitée afin de juger de sa validité.
- Les données de coûts associés au mois de décès des patients dans le modèle sont-elles actualisées dans le tableau 45 présenté page 76 ?

- L'initiation d'un nouveau traitement ou le changement de traitement n'induisent-ils pas une consultation de spécialiste ? Si c'est le cas, il aurait fallu la valoriser. Sinon, pourquoi ne pas en avoir tenu compte ?
- Le titre du tableau 46 page 77 n'est pas le bon : ne s'agit-il pas plutôt des « coûts associés aux examens nécessaires au moment de l'initiation ou de changement du traitement » ?
- Le maintien des patients sous leur traitement ARV efficace à base de TDF constitue le traitement le moins cher et la référence pour l'analyse de l'efficience. Les patients qui poursuivent leur traitement à base de TDF ont une survie moyenne non actualisée de 23,2 ans correspondant à 20,8 QALY en tenant compte de l'impact de la maladie et des traitements sur la qualité de vie pour un coût total de [REDACTED] € (horizon temporel vie entière). Le coût total indiqué dans le texte n'est pas celui figurant dans le tableau page 90 ([REDACTED] €). Erreur à rectifier.
- Seul le coût total de chacune des stratégies est présenté de manière actualisée. L'ensemble des coûts présentés (coûts de traitement, coût de la prise en charge des ECS, coûts de suivi et coûts de décès) doit être présenté de manière actualisée.

8. Résultats et analyses de sensibilité

Des analyses de sensibilité en scénarios supplémentaires (fondées par exemple sur les hypothèses les plus fortes) sont attendues pour améliorer l'exploration de l'incertitude associée aux hypothèses structurelles et d'extrapolation du modèle. Une justification sur le choix de ces scénarios est attendue.

Nous vous rappelons que les éléments permettant de répondre à cette liste de questions doivent être fournis en une seule fois. Aucune donnée complémentaire transmise ultérieurement ne sera prise en compte.



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