



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS D'EFFICIENCE

OICALIVA® 5 mg / 10 mg
Acide obéticholique

Cholangite biliaire primitive (CBP)
Intercept Pharma

Date de validation par la CEESP : 12 septembre 2017

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

Sommaire

Liste des abréviations	6
1. Avis de la CEESP	7
1.1 Objectif et contexte de l'étude	7
1.2 Conformité de l'étude médico-économique aux recommandations méthodologiques de la HAS.....	7
1.2.1 Analyse coût-efficacité.....	7
1.2.1.1. Analyse de l'objectif	7
1.2.1.1. Analyse coût-résultat.....	8
1.2.2 Analyse d'impact budgétaire	8
1.3 Conclusion de la CEESP sur l'efficience.....	8
1.4 Données complémentaires.....	10
2. Synthèse de l'analyse critique	11
3. Annexe 1 – Contexte de la demande	12
3.1 Objet de la demande	12
3.2 Produit et indication concernés par la demande	13
3.3 Documents support de l'analyse critique	14
4. Annexe 2 - Analyse critique détaillée de l'étude médico-économique	15
4.1 Objectif de l'étude médico-économique proposée.....	15
4.2 Choix structurants concernant l'étude médico-économique	15
4.3 La modélisation	16
4.4 Données d'entrée de la modélisation (hors utilité et coût).....	20
4.4.1 Caractéristiques de la population simulée.....	20
4.4.2 Proportions de patients par état de santé.....	20
4.4.3 Probabilités de transition	20
4.4.4 Événements pris en compte dans la modélisation	25
4.5 Mesure et valorisation des états de santé.....	27
4.6 Mesure et valorisation des coûts.....	31
4.7 Validation du modèle	32
4.8 Présentation des résultats et analyses de sensibilité	36
5. Annexe 3 - Analyse critique détaillée du modèle d'impact budgétaire	48
5.1 Objectif de l'analyse proposée	48
5.1.1 Objectif tels que proposé par les auteurs	48
5.2 Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire.....	48
5.3 Méthode et Données d'entrée	49
5.4 Résultats.....	55
5.4.1 Analyse de référence.....	55
5.5 Analyses de sensibilité	57
5.5.1 L'analyse de sensibilité du modèle telle que présentée par les auteurs	57
6. Annexe 5 – Echange avec l'industriel	59
Bibliographie	68

Liste des tableaux

Tableau 1. Objets et historique de la demande.....	12
Tableau 2. Choix structurants tels que présentées par l'auteur.....	15
Tableau 3. Caractéristiques des patients de la cohorte DESCRIPT et de l'essai POISE.....	20
Tableau 4. Distribution à l'inclusion dans l'étude DESCRIPT et l'essai POISE selon les paramètres biologiques, pour différents seuils.	20
Tableau 5. Probabilités de transition trimestrielles entre les états de santé biochimiques au-delà de 12 mois - Patients insuffisamment répondeurs à l'AUDC	23
Tableau 6. Probabilités de transition trimestrielles entre les états plus sévères de la maladie hépatique	24
Tableau 7. Taux d'arrêt de traitement dans l'essai POISE.....	25
Tableau 8. Synthèse des choix de sources de données en fonction de l'arrêt ou non de traitement pour les probabilités de transition entre les états biochimiques	26
Tableau 9. Fréquence de survenue des événements indésirables liés au traitement inclus dans le modèle (essai POISE)	27
Tableau 10. Scores d'utilité issus de l'étude Pol et al.	28
Tableau 11. Scores d'utilité issus de la publication Hawe et al. et conversion en coefficient multiplicateur.....	29
Tableau 12. Occurrence et sévérité du prurit par traitement dans l'essai POISE et coefficient multiplicateur spécifique de chaque traitement	29
Tableau 13. Valeurs d'utilités utilisées en analyses principales et secondaires	30
Tableau 14. Dose d'AUDC pour les patients insuffisamment répondeurs à l'AUDC (essai POISE)	31
Tableau 15. Coûts annuels associés aux états de santé et événements	32
Tableau 16. Résultats de l'analyse coût-utilité (analyses principale et secondaire)	38
Tableau 17. Analyses en scénario	39
Tableau 18. Calcul de la population cible.....	50
Tableau 19. Patients insuffisamment répondeurs à l'AUDC - Parts de marché entre 2017 et 2021	51
Tableau 20. Patients intolérants à l'AUDC - Parts de marché entre 2017 et 2021	51
Tableau 21 : taux d'arrêt de traitement (POISE)	52
Tableau 22 : Effets indésirables liés à au moins 5% des patients (N = 216 POISE)	52
Tableau 23. Coûts inclus dans l'analyse d'impact budgétaire.....	53
Tableau 24. Différentiel de coût cumulé obtenu avec la mise sur le marché d'Ocaliva	55
Tableau 25. Résultats de l'analyse dans le scénario sans Ocaliva.....	56
Tableau 26. Résultats de l'analyse dans le scénario avec Ocaliva.....	56
Tableau 27. Différentiel de coût obtenu avec la mise sur le marché d'Ocaliva.....	56
Tableau 28. Nombre d'événements cliniques dans le scénario sans Ocaliva	56
Tableau 29. Nombre d'événements cliniques dans le scénario avec Ocaliva	56
Tableau 30. Différentiel d'événements obtenu avec la mise sur le marché d'Ocaliva	56
Tableau 31. Paramètres testés en analyse de sensibilité	57
Tableau 32. Transitions durant la 1 ^{ère} année pour Ocaliva® + AUDC en titration issue de l'essai POISE (pour un seuil PAL à 1,67 et 1,5).....	60
Tableau 33. Efficacité des bras Ocaliva® titration+AUDC et AUDC après 12 mois chez les patients présentant une réponse inadéquate à l'AUDC dans le modèle Ocaliva® et dans Samur et al. 2016	61
Tableau 34. Comparaison résultats SST à 10 et 15 ans entre le modèle, Harms et al. 2016 et la modélisation par Samur et al. 2016.....	62
Tableau 35. Validation de la survie globale du modèle médico-économique	63
Tableau 36. Coûts rapportés dans le modèle médico-économique et dans l'analyse d'impact budgétaire	65

Liste des figures

Figure 1. Diagramme du modèle de Markov (Source : industriel : rapport technique – 03/2017)	17
Figure 2. Matrice de transition entre les états de santé biochimiques durant la 1 ^{ère} année, dérivée des données de l'essai POISE - Groupe AOC titration + AUDC (Probabilités trimestrielles - Source : industriel : rapport technique – 03/2017)	21
Figure 3. Matrice de transition entre les états de santé biochimiques durant la 1 ^{ère} année, dérivée des données de l'essai POISE - Groupe Placebo + AUDC (Probabilités trimestrielles - Source : industriel : rapport technique – 03/2017)	22
Figure 4. Processus de calibration des probabilités de transition entre les états biochimiques dans le groupe Contrôle	23
Figure 5. Validation des répartitions des patients par état santé à 12 mois chez les patients présentant une réponse inadéquate à l'AUDC (Source : industriel : rapport technique – 03/2017)	33
Figure 6. Validation des estimations de la SST à 10 et 15 ans entre le modèle Ocaliva, Harms et al. 2016 et Samur et al. 2016 (Source : industriel : rapport technique – 03/2017).....	34
Figure 7. Validation de la survie globale (Source : industriel : rapport technique – 03/2017).....	34
Figure 8. Comparaison des projections de la SST dans Harms 2016 telles que présentées par l'industriel Vs. telles que extraites directement du poster de Harms 2016.....	36
Figure 9. Patients insuffisamment répondeurs à l'AUDC : résultats de coûts de l'analyse de référence (actualisés) (Source : industriel : rapport technique – 03/2017).....	37
Figure 10. Patients insuffisamment répondeurs à l'AUDC : détails du coût de la prise en charge par état de santé (non actualisés) (Source : industriel : rapport technique – 03/2017).....	37
Figure 11. Patients intolérants à l'AUDC : résultats de coûts de l'analyse de référence (actualisés) (Source : industriel : rapport technique – 03/2017)	37
Figure 12. Patients intolérants à l'AUDC : détails du coût de la prise en charge par état de santé (non actualisés) (Source : industriel : rapport technique – 03/2017)	38
Figure 13. Détail des analyses de l'exploration de l'incertitude paramétrique (ASD et ASP - Source : industriel : rapport technique – 03/2017)	40
Figure 14. Synthèse des résultats des analyses en scénario et déterministes univariées chez les patients insuffisamment répondeurs à l'AUDC (Source : industriel : rapport technique – 03/2017)	44
Figure 15. Diagramme de tornado – RDCR de référence : 117 383 € chez les patients insuffisamment répondeurs à l'AUDC (Source : industriel : rapport technique – 03/2017)	45
Figure 16. Résultats de l'ASP chez les patients insuffisamment répondeurs à l'AUDC : moyenne et intervalles de confiance à 95% pour les coûts, années de vie et QALY actualisés à un horizon temporel de 50 ans (Source : industriel : rapport technique – 03/2017)	Erreur ! Signet non défini.
Figure 17. Courbes d'acceptabilité multitraitements – Analyse de référence (Source : industriel : rapport technique – 03/2017)	45
Figure 18. RDCR en fonction du prix d'Ocaliva chez les patients insuffisamment répondeurs à l'AUDC (Source : industriel : rapport technique – 03/2017)	46
Figure 19. Variation du RDCR en fonction du prix d'Ocaliva chez les patients insuffisamment répondeurs à l'AUDC	46
Figure 20. Diagramme en tornade de l'analyse d'impact budgétaire	58

Liste des abréviations

AdV : année de vie
AASLD : American association for the study of liver diseases
AIB : analyse d'impact budgétaire
AM : assurance maladie
AMM : autorisation de mise sur le marché
ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament
AOC : acide obéticholique
ASMR : amélioration du service médical rendu
ATC : anatomique, thérapeutique et chimique
ATU : autorisation temporaire d'utilisation
CBP : cholangite biliaire primitive
CC : cirrhose compensée
CD : cirrhose décompensée
CEESP : Commission évaluation économique et de santé publique
CEPS : Comité économique des produits de santé
CHC : carcinome hépatocellulaire
CT : Commission de la transparence
EASL: European association for the study of the liver
EI : événement indésirable
EMA : European Medicines Agency
EQ-5D : EuroQol five-Dimensionnal
HAS : Haute Autorité de Santé
HT : hors taxe
LSN : limite supérieure de la normale
MIB : modèle d'impact budgétaire
PAL : phosphatases alcalines
PFHT : prix fabricant hors taxes
PPTTC : prix public toutes taxes comprises
QALY : quality-adjusted life year
RCP : résumé des caractéristiques du produit
RDCR : ratio différentiel coût-résultat
SEESP : Service d'évaluation économique et de santé publique
SMR : service médical rendu
SST : survie sans transplantation
TB : total bilirubine
TTC : toutes taxes comprises

1. Avis de la CEESP

1.1 Objectif et contexte de l'étude

L'examen de l'évaluation économique relative à **Ocaliva® (acide obéticholique [AOC], comprimés pelliculés 5 mg et 10 mg** – boîte de 30 comprimés) s'inscrit dans le cadre du décret n°2012-1116 du 2 octobre 2012.

Ocaliva® est indiqué en association avec l'acide ursodésoxycholique (AUDC) dans le traitement des patients adultes atteints de **cholangite biliaire primitive (CBP)** ou en monothérapie chez les patients intolérants à l'AUDC.

Cette évaluation, présentée par le laboratoire Intercept Pharma soutient une demande d'inscription d'Ocaliva® 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.

Ocaliva® a reçu la désignation de **médicament orphelin** le 27/07/2010.¹

Une **autorisation temporaire d'utilisation (ATU)** de cohorte a été octroyée le 8/11/2016.²

Une **autorisation de mise sur le marché (AMM) conditionnelle** a été obtenue le 12/12/2016 par procédure centralisée.³ Il est attendu que le laboratoire Intercept Pharma fournisse des données supplémentaires provenant de deux études pour démontrer le bénéfice clinique et la sécurité du médicament dans la population d'indication et chez les patients atteints d'une maladie hépatique modérée à sévère (études 747-302 et 747-401). L'Agence européenne des médicaments (EMA) examinera toute nouvelle information disponible chaque année.

Dans cette indication, l'industriel revendique un **service médical rendu (SMR) important** et une **amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III)**.

Au prix revendiqué de [REDACTED] pour une boîte de 30 comprimés, soit un coût de traitement annuel de [REDACTED], le montant remboursable attendu sur 5 ans est de [REDACTED] TTC.

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

1.2.1 Analyse coût-efficacité

1.2.1.1. Analyse de l'objectif

L'objectif de l'étude est d'estimer le ratio différentiel coût-résultat (RDCR) en coût par année de vie gagnée en bonne santé (QALY) et en coût par année de vie gagnée de l'acide obéticholique (Ocaliva®) dans le traitement de la CBP en association avec l'AUDC chez les adultes présentant une réponse insuffisante à l'AUDC ou en monothérapie chez les adultes intolérants à l'AUDC par rapport, respectivement, à l'AUDC en monothérapie et à l'absence de traitement.

Les patients insuffisamment répondeurs à l'AUDC représentent environ 95% de la population de l'indication de demande de remboursement.

¹ European Medicines Agency. Ocaliva – acide obéticholique – Résumé EPAR à l'intention du public. EMA/693503/2016. Lien internet : http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/004093/WC500218421.pdf

² Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Ocaliva 5 mg, comprimé pelliculés. ATU de cohorte – Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations. Version 1 Nov. 2016. Lien internet : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c10a858cbb59fb609f55cf9315e2fc05.pdf

³ European Medicines Agency. Ocaliva – acide obéticholique – Authorisation details – Product details. Lien internet : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004093/human_med_002043.jsp&mid=W00b01ac058001d124

1.2.1.1. Analyse coût-résultat

La méthode sur laquelle repose l'évaluation médico-économique d'Ocaliva® soulève **plusieurs réserves importantes**, portant sur :

- les hypothèses de projection concernant la progression des patients entre les trois états biochimiques au-delà de 12 mois ;
- la faible pertinence des éléments permettant de valider la survie sans transplantation (SST) à 10 ans et au-delà ;
- l'absence de calibration du modèle pour les estimations de la SST au-delà de 10 ans.

L'ensemble des réserves est détaillé dans le tableau des réserves.

1.2.2 Analyse d'impact budgétaire

La méthodologie de l'analyse d'impact budgétaire (AIB) est acceptable au regard des recommandations du guide de la HAS. Cependant, trois sources d'incertitude sont à noter :

- La part de patients diagnostiqués (55%) est un paramètre impactant considérablement l'estimation de la population cible, mais dont la source ne peut être vérifiée (document interne à Intercept Pharma). Ce paramètre a été testé en analyse de sensibilité avec une variation entre 39% et 72%. Sans information supplémentaire, une incertitude demeure sur la possibilité d'une valeur supérieure à 72% pour cette variable, ce qui aurait pour effet d'augmenter l'impact budgétaire.
- Dans le calcul des parts de marché, le taux d'arrêt de traitement après un an sous Ocaliva® est supposé égal à 24%. Ce taux est supérieur à celui observé pour le bras Ocaliva titration dans l'essai POISE (10%), et ce afin de prendre en compte l'observance au traitement. La source n'est pas détaillée. Par ailleurs, les arrêts de traitement sont pris en compte dans la progression des patients entre les états de santé, ce qui peut générer un éventuel effet de double comptage.
- Un scénario avec des parts de marché supérieures à 50% pour Ocaliva® aurait pu être intéressant pour évaluer l'impact sur les résultats d'un scénario optimiste pour la pénétration d'Ocaliva® sur le marché.

1.3 Conclusion de la CEESP sur l'efficience

Contexte de l'évaluation et portée de la conclusion

La demande de remboursement de la spécialité Ocaliva® intervient dans le cadre d'une AMM conditionnelle octroyée le 12 décembre 2016 par procédure centralisée. Il est ainsi attendu que le laboratoire Intercept Pharma fournisse des données supplémentaires provenant de deux études pour démontrer le bénéfice clinique et la sécurité du médicament dans la population d'indication et chez les patients atteints d'une maladie hépatique modérée à sévère. L'EMA examinera toute nouvelle information disponible chaque année.

Le modèle médico-économique repose sur l'évolution des patients à travers trois états de santé biochimiques, définis par des valeurs de seuil des phosphatases alcalines (PAL) et le statut de la bilirubine totale, dont les données sont issues de l'essai clinique pivot POISE d'Ocaliva® d'une durée de 12 mois. Conformément aux recommandations de la HAS, l'horizon temporel du modèle médico-économique est la vie entière. Des hypothèses ont donc été formulées par l'industriel pour projeter l'évolution des patients à vie entière. L'exploration de l'incertitude et la validation du modèle n'ont pas permis d'encadrer de manière satisfaisante l'incertitude à vie entière. Par ailleurs, l'industriel a précisé que le modèle a été calibré pour correspondre aux estimations de SST à 10 ans.

Conclusion relative à l'évaluation soumise

Un horizon temporel de 10 ans ne permet pas de prendre en compte la nature chronique de la pathologie et d'intégrer l'ensemble des conséquences qui adviennent au-delà de 10 ans après le début de la prise en charge. Cependant, en raison de la forte incertitude sur les probabilités de transition qui n'a pas été levée par la validation du modèle, les résultats du modèle médico-économique ne sont pas interprétables au-delà de 10 ans.

Sous les hypothèses et les choix méthodologiques proposés par l'industriel, le RDCR à 10 ans d'Ocaliva® + AUDC *versus* AUDC est extrêmement élevé et estimé *a minima* à 281 531 €/QALY pour les patients insuffisamment répondeurs à l'AUDC (représentant 95% de la population de l'indication). Pour les patients intolérants à l'AUDC, le RDCR à 10 ans d'Ocaliva® *versus* absence de traitement est très élevé et estimé *a minima* à 152 741 €/QALY.

La CEESP ne peut se prononcer sur un RDCR à vie entière.

Chez les patients insuffisamment répondeurs à l'AUDC, à un prix annuel d'Ocaliva® diminué respectivement de 20% (soit ██████████) et de 50% (soit ██████████), le RDCR à 10 ans d'Ocaliva® + AUDC *versus* AUDC est estimé à 222 367 €/QALY (-21%) et 133 622 €/QALY (-53%). Chez les patients intolérants à l'AUDC, à un prix annuel d'Ocaliva diminué respectivement de 20% et de 50%, le RDCR à 10 ans d'Ocaliva *versus* absence de traitement est estimé à 119 303€/QALY (-22%) et 69 147€/QALY (-55%). Une relation linéaire et quasi-proportionnelle peut être observée entre le prix d'Ocaliva® et le RDCR pour les deux sous populations.

Dans la population des patients insuffisamment répondeurs à l'AUDC, l'écart de coût du traitement annuel entre l'association Ocaliva® + AUDC et la monothérapie AUDC est de ██████████; à savoir un coût de ██████████ par an pour l'association Ocaliva® + AUDC, contre un coût annuel de 489€ TTC pour la monothérapie AUDC.

L'introduction d'Ocaliva® dans la stratégie thérapeutique de la prise en charge du CBP est accompagnée d'une augmentation des dépenses estimée à 173 millions d'euros en cumulé sur un horizon budgétaire de cinq ans. Cette augmentation des dépenses est due principalement au coût d'acquisition d'Ocaliva® estimé au total à ██████████ sur 5 ans.

Des données robustes de morbi-mortalité n'étant pas disponibles avant plusieurs années, il n'est pas attendu d'amélioration de l'évaluation de l'efficience d'Ocaliva® chez les patients atteints de cholangite biliaire primitive à court terme.

La demande de remboursement de la spécialité Ocaliva® intervient dans le cadre d'une AMM conditionnelle.

Bien qu'un horizon temporel de 10 ans ne permette pas de prendre en compte l'ensemble des conséquences associées à la prise en charge de la CBP, l'incertitude générée par les choix méthodologiques et les données sur lesquelles repose l'évaluation est trop importante pour se prononcer sur un RDCR au-delà de 10 ans.

Au prix annuel revendiqué de ██████████, et sous les hypothèses et choix méthodologiques proposés par l'industriel, le RDCR à 10 ans de l'association Ocaliva® + AUDC *versus* la monothérapie AUDC est estimé *a minima* à 281 531 €/QALY pour les patients insuffisamment répondeurs à l'AUDC (95% de la population de l'indication). Dans cette sous-population, une réduction de 50% du prix d'Ocaliva® (soit ██████████) conduit à un RDCR de 133 622 €/QALY (-53%) à 10 ans.

Pour les patients intolérants à l'AUDC, le RDCR à 10 ans de la monothérapie Ocaliva *versus* absence de traitement est estimé *a minima* à 152 741 €/QALY.

Dans cette sous-population, une réduction de 50% du prix d'Ocaliva® conduit à un RDCR de 69 147 €/QALY (-55%) à 10 ans.

1.4 Données complémentaires

Des données complémentaires sont attendues, à savoir deux études comparatives *versus* placebo en cours dont l'objectif est de confirmer l'efficacité et l'innocuité d'Ocaliva® (études 747-302 et 747-401).

Il peut être noté qu'une étude française de phase III (BEZURSO, 100 patients inclus dans 21 centres français), comparant l'association du bézafibrate (400 mg/j) et de l'AUDC (13-15 mg/kg/j) à l'AUDC seul chez les patients atteints de CBP et ne répondant pas à l'AUDC, est en cours.⁴

⁴ ClinicalTrials.gov. Phase 3 Study of Bezafibrate in Combination With Ursodeoxycholic Acid in Primary Biliary Cirrhosis (BEZURSO). Lien internet : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01654731?term=bezurso&rank=1>

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	-	+	++
Modélisation			
Les hypothèses d'évolution de la pathologie chez les patients répondeurs (faible risque ou risque modéré) au-delà de 12 mois sont questionnables et favorables à Ocaliva		+	
Le modèle n'est pas calibré pour les estimations de la SST au-delà de 10 ans		+	
Le choix du seuil du niveau d'activité sérique des PAL (c.à.d. critère d'évaluation de Paris II : PAL > 1,5 xLSN) plutôt qu'un seuil de PAL > 1,67xLSN	-		
Le critère intermédiaire combiné de la bilirubine et des PAL pour extrapoler la morbi-mortalité soulève un certain niveau incertitude clinique	-		
Mesure et valorisation de la qualité de vie			
Les valeurs d'utilité sont spécifiques de l'hépatite C chronique	-		
Mesure et valorisation des coûts			
Les données de coûts sont, en partie, spécifiques de l'hépatite C chronique	-		
Validation du modèle			
La faible pertinence des éléments permettant de valider la SST à 10 ans et plus		+	

3. Annexe 1 – Contexte de la demande

3.1 Objet de la demande

Le Tableau 1 présente les principaux objets de la demande d'évaluation médico-économique.

Tableau 1. Objets et historique de la demande

Objet	Description
Traitement	Ocaliva - acide obéticholique, comprimés pelliculés 5 mg et 10 mg
Laboratoire	Intercept Pharma France SAS
Code ATC / Domaine thérapeutique	A05AA04 (acide obéticholique) Hépatologie
Motif de l'examen	Primo-inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Ocaliva est indiqué dans le traitement de la cholangite biliaire primitive (également appelée « cirrhose biliaire primitive») en association avec l'acide ursodésoxycholique (AUDC) chez les adultes présentant une réponse insuffisante à l'AUDC ou en monothérapie chez les adultes qui ne tolèrent pas l'AUDC. »
SMR revendiqué	Important
ASMR revendiquée	III
Statut particulier	Médicament orphelin : désignation 27/07/2010
ATU	ATU de cohorte : 08/11/2016
AMM	AMM conditionnelle : date initiale (centralisée) 12/12/2016 Engagements dans le cadre de l'AMM : réalisation de deux études comparatives versus placebo confirmant l'efficacité et l'innocuité d'Ocaliva (études 747-302 et 747-401) L'AMM est accompagnée d'un plan de gestion de risque (PGR)
Prix revendiqué	Coût pour une boîte de 30 comprimés : ██████████ Coût de traitement annuel : ██████████
Population estimée de l'indication	3 600 patients
Population rejointe et montant remboursable annuel attendu à 5 ans	Estimation des patients recevant Ocaliva sur 5 ans : ██████ patients Montant remboursable attendu sur 5 ans au prix revendiqué : ██████████
Historique du remboursement	Non remboursé en France dans aucune indication Approuvé dans d'autres pays européens : Angleterre, avril 2017 [<i>technology appraisal guidance 443</i>] Evaluation en cours dans d'autres pays européens : Ecosse (soumis le 4/11/2016), Suède (soumis le 13/12/2016), Allemagne (soumis le 9/01/2017)

ATC : anatomique, thérapeutique et chimique; AMM : autorisation de mise sur le marché ; ATU : autorisation temporaires d'utilisation; HT : hors taxe; TTC : toutes taxes comprises

3.2 Produit et indication concernés par la demande

► Pathologie concernée

La cholangite biliaire primitive (CBP) est une maladie rare, chronique, d'origine auto-immune, responsable d'une cholestase lentement progressive, touchant les canalicules biliaires. La persistance de cette cholestase au long cours, associée au développement d'une fibrose extensive, est susceptible de provoquer une insuffisance hépatique terminale.

► Population concernée

Selon une étude française conduite entre 2006 et 2013 auprès de 63 laboratoires d'immunologie, le taux d'incidence de la CBP serait estimé à 1,0 cas pour 100 000 habitants par an et le taux de prévalence à 24,3 pour 100 000 habitants.⁵ En extrapolant à la population générale au 1^{er} janvier 2017, l'incidence de la CBP serait d'environ 670 nouveaux cas par an, pour une prévalence estimée à environ 16 300 patients.⁶

Dans une étude observationnelle rétrospective française (DESCRIPT) réalisée entre avril et juin 2016, sur un échantillon de 378 patients, 94% des patients atteints de CBP étaient traités par AUCD, et 2,6% avaient été par AUCD mais ne l'étaient plus pour cause d'intolérance. A noter que 3,4% des patients atteints de CBP n'avaient jamais été traités et ne sont donc pas à considérer dans la population concernée par l'indication d'Ocaliva.⁷

D'après les données de la littérature, environ 40 % des patients auraient une réponse insuffisante au traitement par AUCD après un an de suivi, sur la base des critères de Paris et près de 5 % d'entre eux seraient intolérants à ce traitement.^{7,8,9}

Considérant ces données, la population cible prévalente d'Ocaliva est estimée à environ 6 500 patients.

D'après des données internes à l'industriel, seuls 55% des patients seraient aujourd'hui diagnostiqués, soit une population cible réelle d'environ 3 600 patients.

► Diagnostic et symptômes

La plupart des patients sont asymptomatiques au moment du diagnostic. Quelques patients se présentent avec une ascite, une encéphalopathie hépatique ou une hémorragie due à la rupture de varices œsophagiennes. Le diagnostic doit être évoqué devant toute élévation chronique inexpliquée de l'activité sérique des tests hépatiques notamment chez la femme de plus de 35 ans (dans 90% des cas les patients sont des femmes, et le diagnostic est généralement fait entre l'âge de 50 et 70 ans).

► Prise en charge thérapeutique

L'EASL (*European Association for the Study of the Liver*) et de l'AASLD (*American Association for the Study of Liver Diseases*) recommandent en première intention chez les patients avec CBP un traitement de fond par voie orale d'acide ursodésoxycholique (AUCD) avec une posologie de 13 à

⁵ Lindor et al. Primary Biliary Cirrhosis. AASLD Practice Guidelines. Hepatology 2009 ; IL MANQUE LE VOLUME :291-309. JE N'AI PAS RETROUVE CETTE PUBLICATION

⁶ Dahlqvist G, F Gaouar, F Carrat, et al. «Large-scale characterization study of patients with antimitochondrial antibodies but non-established primarybiliary cholangitis». Hepatology 2017;65:152-63.

⁷ Corpechot C. Description de la population des patients pris en charge pour CBP en France (étude DESCRIPT), Poster présenté au congrès de l'AFEF (Société Française d'Hépatologie). 2016.

⁸ Corpechot C, Chazouillères O, Poupon R. «Early primary biliary cirrhosis: Biochemical response to treatment and prediction of long-term outcome» J Hepatol 2011;55:1361-7.

⁹ Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N et al. «Biochemical Response to Ursodeoxycholic Acid and Long-Term Prognosis in primary biliary cirrhosis,» Hepatology 2008; 48:871-7.

15 mg/kg/j.^{10,11} Ces recommandations précisent que l'efficacité de l'AUDC est d'autant meilleure que le traitement est débuté à un stade précoce de la maladie.

A ce jour, aucun autre médicament ne dispose d'une AMM dans cette indication. Les alternatives non médicamenteuses sont la transplantation hépatique dans les cas graves avec cholestase majeure et hypertension portale.

Le besoin n'est donc pas couvert chez les patients insuffisamment répondeurs ou intolérants à l'AUDC.

► Produit évalué

Le principe actif d'Ocaliva est l'acide obéticholique, un acide biliaire primaire, agoniste du récepteur « farnesoid X ». Son mode d'action est triple responsable de a) inhibition de la synthèse des acides biliaires, b) inhibition de leur recapture et c) augmentation de leur excrétion, conduisant à une diminution d'accumulation des acides biliaires toxiques pour le foie.

La dose initiale est de 5 mg une fois par jour. En fonction de l'évaluation de la tolérance après 6 mois, la dose doit être augmentée à 10 mg une fois par jour afin d'obtenir une réponse optimale.

En cas de prurit sévère la dose peut être ajustée. Pour les informations sur les adaptations posologiques en cas de prurit et dans les populations particulières, se reporter au résumé des caractéristiques produit (RCP)¹².

Aucun ajustement de la dose de l'AUDC administrée de façon concomitante n'est nécessaire chez les patients qui reçoivent de l'acide obéticholique.

3.3 Documents support de l'analyse critique

L'analyse critique porte sur les documents suivants :

- Rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (Dépôt le 09 janvier 2017, mise à jour suite à l'échange technique reçu le 03 avril 2017) ;
- Rapport technique d'analyse de l'efficience et de l'impact budgétaire rédigés en français (Dépôt le 09 janvier 2017, mise à jour suite à l'échange technique reçu le 03 avril 2017) ;
- Version électronique des modèles de l'efficience et de l'impact budgétaire au format Excel (Dépôt le 09 janvier 2017, mise à jour suite à l'échange technique reçu le 03 avril 2017) ;
- Réponses aux questions techniques adressées à l'industriel le 20 février 2017 (reçu le 03 avril 2017) ;
- Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier (ex : littérature) ;
- Dossier technique en vue d'une soumission à la CT (Dépôt le 09 janvier 2017).

NB : Une liste de questions techniques (cf. Annexe 5. Echange technique) a été adressée à l'industriel. Une réponse écrite a été fournie. L'analyse critique tient compte de ces réponses.

¹⁰ European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. J Hepatol. août 2009;51(2):237-67.

¹¹ Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcote EJ, et al. Primary biliary cirrhosis. Hepatol Baltim Md. juill 2009;50(1):291-308.

¹² OCALIVA 5 mg, comprimés pelliculés, Résumé Des Caractéristiques Du Produit. Nov 2016. Lien internet : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/4694abaf3100ae9441c2045bd55fca15.pdf

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

4.1 Objectif de l'étude médico-économique proposée

L'analyse médico-économique proposée a pour objectif d'évaluer l'efficience de l'acide obéticholique (Ocaliva) indiqué dans le traitement de la CBP en association avec l'AUDC chez les adultes présentant une réponse insuffisante à l'AUDC ou en monothérapie chez les adultes intolérants à l'AUDC.

Analyse critique – Objectif :

La formulation de l'objectif de l'analyse médico-économique est acceptable et cohérente avec l'indication revendiquée.

4.2 Choix structurants concernant l'étude médico-économique

Le Tableau 2 présente les choix structurants tels que présentés par l'industriel dans l'analyse de référence et dans les analyses complémentaires.

Tableau 2. Choix structurants tels que présentés par l'auteur

Choix structurant	Analyse de référence	Analyses complémentaires
Type d'analyse	Analyse coût-utilité (QALY)	Analyse coût-efficacité
Perspective	Collective (AM, établissements de soins et patients)	NP
Horizon temporel	Vie entière (50 ans ou jusqu'à l'âge de 100 ans)	10 ans et 30 ans
Actualisation	4% les 30 premières années, puis 2% au-delà de 30 ans	0%, 2,5% et 6% sur tout l'horizon
Population d'analyse	Stratifiée en deux sous-populations : <ul style="list-style-type: none"> • Patients atteints de CBP et traités par AUDC présentant une réponse insuffisante à l'AUDC • Patients atteints de CBP et actuellement non traités par AUDC suite à une intolérance à l'AUDC 	NP
Comparateurs	<ul style="list-style-type: none"> • Patients insuffisamment répondeurs à l'AUDC : <ul style="list-style-type: none"> > AOC (titration : 5 mg/j → 10 mg/j) + AUDC > AUDC (13 à 15 mg/kg/j) • Patients intolérants à l'AUDC : <ul style="list-style-type: none"> > AOC (titration : 5 mg/j → 10 mg/j) > Pas de traitement <p><u>Comparateurs exclus</u> : le budésoude et les fibrates. L'industriel précise que :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'ATUC a été octroyée par l'ANSM en actant qu'il n'existait aujourd'hui (8/11/16) aucun autre traitement approprié pour les patients insuffisamment répondeurs ou intolérants à l'AUDC. - la SNFGE indique qu' « il n'y a pas de traitement de 2^{ème} intention validé en cas de réponse incomplète à l'AUDC 	<p>AOC 10 mg/j + AUDC vs AUDC</p> <p>AOC 10 mg/j vs Pas de traitement</p>

	<p>».</p> <p>- d'après une étude menée en 2015 par IMS Health à la demande du laboratoire Intercept, la représentativité des comparateurs AUCD+bézafrates et AUCD+budésone semble être inférieure à 1,5% dans la pratique courante.¹³</p> <p>- ces comparateurs sont associés à un niveau de preuve insuffisant à ce jour.</p>	
--	---	--

AM : Assurance Maladie ; ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament ; ATU : Autorisation temporaire d'utilisation ; QALY : Quality-adjusted life year ; NP : Non proposée ;

Analyse critique – Choix structurants :

Le type d'analyse, la perspective, l'horizon temporel et l'actualisation sont conformes aux recommandations méthodologiques de la HAS.

Le choix des comparateurs est conforme d'un point de vue réglementaire (AMM) et acceptable compte tenu des données disponibles.

Il peut être noté que les premiers résultats d'une étude française de phase III (BEZURSO, 100 patients inclus dans 21 centres français) comparant l'association du bézafrate (400 mg/j) et de l'AUCD (13-15 mg/kg/j) à l'AUCD seul, chez les patients atteints de CBP et ne répondant pas à l'AUCD, ont été publiés au *International Liver Congress* qui a eu lieu en avril 2017 à Amsterdam. Ces résultats n'étant pas disponibles au moment du dépôt du dossier, ils ne sont pas pris en compte dans cette analyse.¹⁴

4.3 La modélisation

► La structure du modèle

Un modèle *de novo* de type semi-Markov (probabilités de transition différentes pour les 4 premiers cycles) avec cohorte (1 000 individus identiques) a été développé sous Excel.

Dû au manque de données sur la progression histologique de la maladie à moyen/long terme, les survenues d'évènements de morbi-mortalité (ex : survie sans transplantation (SST)) sont estimées à partir de paramètres intermédiaires biochimiques, à savoir le niveau des phosphatases alcalines (PAL) et de bilirubine au cours du temps par rapport à une limite supérieure de la normale (LSN).

Le modèle décrit 10 états de santé : 3 états de santé correspondant aux niveaux de ces marqueurs biologiques, et 7 états correspondant aux évènements de morbi-mortalité (Figure 1) :

- 1 – CBP risque faible : bilirubine totale normale et $PAL \leq X \times LSN$, où $X = 1,5$ (en analyse de référence), 1,67 ou 2 ;
- 2 – CBP risque modéré : bilirubine totale normale + $PAL > X \times LSN$, où $X = 1,5, 1,67$ ou 2 ;
- 3 - CBP risque fort : bilirubine anormale (bilirubine totale > 1 LSN et en hausse), ou cirrhose compensée, quel que soit le niveau des PAL ;
- 4 - Cirrhose décompensée ;
- 5 - Carcinome hépatocellulaire (CHC) ;
- 6 - Pré-transplantation hépatique ;

¹³ Source de l'industriel : étude menée par IMS Health à la demande d'Intercept en 2015, à partir des bases suivantes :

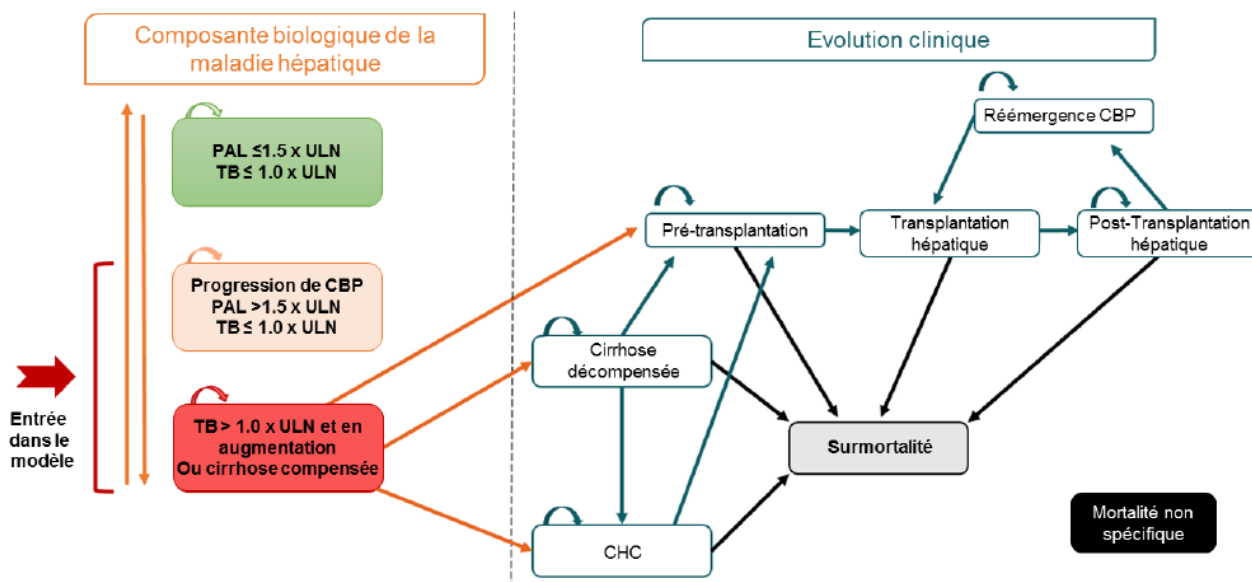
- Base des pharmacies LTD (observatoire des pharmacies d'officine – délivrance) ;

- Base LPD (observatoire de 1 200 médecins généralistes et 100 gastroentérologues libéraux – prescriptions).

¹⁴ The international liver congress 2017. ILC 2017: First large randomised placebo-controlled trial of fibrate therapy in patients with primary biliary cholangitis shows treatment is well tolerated. Avril 2017. Lien internet : <https://ilc-congress.eu/wp-content/uploads/2017/04/LBO-001-Corpechot.pdf>

- 7 - Transplantation hépatique ;
- 8 - Post-transplantation hépatique ;
- 9 - Réémergence de la CBP ;
- 10 – Décès.

Figure 1. Diagramme du modèle de Markov (Source : industriel : rapport technique – 03/2017)



« Les patients peuvent décéder de cause non spécifique depuis tous les états. L'état « surmortalité » représenté en gris représente la mortalité spécifique à la maladie, associée au fait d'avoir une cirrhose décompensée, une transplantation hépatique, ou un carcinome hépatocellulaire (CHC). »

CHC : carcinome hépatocellulaire ; PAL : phosphatases alcalines ; TB : total bilirubine ; ULN : upper limite of normal (limite supérieure de la normale)

► Prise en compte de la dimension temporelle

Des durées des cycles de 3 mois, correspondant à la fréquence de suivi dans l'essai POISE, avec correction de demi-cycle, ont été utilisées sur l'ensemble de la durée de la simulation (rappel : horizon temporel à vie entière, c'est-à-dire 50 ans ou jusqu'à l'âge de 100 ans)

► Parcours de soins et principales hypothèses simplificatrices de la modélisation

L'industriel a fait les hypothèses de modélisation suivantes :

- Les patients entrant dans le modèle sont répartis en 3 catégories en fonction du niveau des biomarqueurs biologiques bilirubine et PAL : risque faible, modéré ou haut/cirrhose compensée ;
- L'état 3 (haut risque), inclus également les patients avec une cirrhose compensée (dû à un manque de données sur la progression histologique, et afin de refléter la sévérité de la maladie que ce soit sur les paramètres biologiques, ou au niveau histologique) ;
- Au-delà de la première année, les probabilités de transition des patients dans les états 1 (faible risque) et 2 (risque modéré) sont supposés constants ;
- Pour la cohorte placebo ± AUCD, les patients sont supposés progresser uniquement vers des états plus sévères ;
- Les patients peuvent évoluer vers une cirrhose décompensée en cas de bilirubine anormale même si la cirrhose compensée n'est pas atteinte ;

- Les patients souffrant de cirrhose décompensée ont des symptômes sévères et des complications liées à la cirrhose (ex : ascites, encéphalopathies hépatiques, hypertension portale) ;
- Un seul état de santé est considéré pour la cirrhose décompensée (pour permettre de modéliser plusieurs complications en même temps pour le même patient comme en pratique).
- Les patients peuvent évoluer vers un CHC en cas de bilirubine anormale même si la cirrhose compensée n'est pas atteinte ;
- Il est supposé une phase de pré-transplantation correspondante à la mise sur liste d'attente des patients en demande de transplantation hépatique. Cette mise sur liste d'attente peut se faire avant l'arrivée d'une cirrhose décompensée ;
- Les états de fibrose ne sont pas pris en compte (dû à manque de données) ;
- La progression de la maladie (et donc le calcul des probabilités de transition) se base donc uniquement sur le statut biologique de bilirubine anormale et de PAL en hausse ;
- Le modèle se base sur le critère d'évaluation de Paris II (PAL <1,5 * LSN) plutôt que le critère de l'essai POISE (PAL <1,67*LSN) ;
- Le modèle permet de supposer la réémergence de la CBP, une 2^{ème} transplantation peut alors survenir.

► **Prise en compte des événements**

Arrêt de traitement

Le patient est supposé pouvoir arrêter son traitement dès le début de sa prise dans les 3 états biochimiques, ou lorsqu'il/elle progresse vers des états plus avancés de la pathologie.

Une fois le traitement arrêté, les patients sont supposés progresser de la même façon indépendamment du traitement reçu précédemment.

Effets indésirables

Les effets indésirables (EI) associés au traitement retenus dans la modélisation correspondent aux EI avec une fréquence supérieure ou égale à 5% dans les bras incluant AOC de l'essai POISE ; à savoir le prurit, la fatigue et la nausée.

Cependant, il a été supposé que seul le prurit a un impact direct en termes de coûts et de désutilité sur les résultats incrémentaux (c.à.d. pas de différence significative entre les groupes de traitements en termes de fréquence pour la fatigue et la nausée, et difficulté à quantifier les coûts associés) ; ainsi seul le prurit a été finalement inclus dans l'analyse.

Analyse critique – Modélisation :

Le choix du modèle, les états de santé modélisés, et la prise en compte de la dimension temporelle et des évènements (arrêt de traitement et EI) semblent justifiés compte tenu de l'évolution de la pathologie.

En l'absence de données de morbi-mortalité, l'industriel a estimé la survenue des évènements clinique à partir de paramètres biochimiques intermédiaires combinant une activité des PAL < XxLSN et une bilirubine totale < LSN. Bien que cette approche soit justifiable compte tenu des données disponibles, la pertinence clinique de ce critère combiné est discutable dans la mesure où la corrélation entre données biologiques et évolution clinique dans le temps n'est pas encore validée pour OCALIVA (COBALT - étude en cours sur 6 ans). De plus, seule une analyse de la réduction de ces valeurs était prévue dans l'essai (la progression de la pathologie se fait uniquement en termes de diminution ou stabilisation des PAL et bilirubine). L'incertitude générée par cette approche doit être prise en compte lors de l'interprétation des résultats de l'évaluation médico-économique.

L'industriel suppose que les patients n'évoluent pas de la même façon après un an de traitement sur AOC ± AUDC ou placebo ± AUDC (hypothèse d'effet prolongé d'AOC chez les patients continuant le traitement au-delà de la première année permettant de continuer à contrôler la progression de la maladie après un an, à partir des données de l'étude Long-Term Safety Extension (LTSE) sous AOC). Les éléments justificatifs présentés par l'industriel fournissent des données agrégées par groupe de traitement, sans distinguer les patients en fonction de la sévérité de leur maladie. Ainsi, il est difficile de s'assurer que l'effet prolongé du contrôle de la pathologie après 12 mois n'est pas observé également chez les patients a priori insuffisamment répondeurs à l'AUDC à l'inclusion mais qui ont finalement répondu après 12 mois sous AUDC comme le montrent les données de l'essai POISE (voir section suivante sur l'intégration des données cliniques). L'industriel ne peut expliquer que 7 patients (10%) initialement inclus car insuffisamment répondeurs à l'AUDC deviennent finalement répondeurs : « *Les experts, questionnés sur les hypothèses par la maison mère en charge du développement du modèle avant son adaptation à la France, suggèrent que la réponse à un an dans le groupe Placebo±AUDC pourrait être expliquée par la variabilité de la pathologie, donc une fluctuation aléatoire non stable* ».

Cette hypothèse génère donc une incertitude supplémentaire à prendre en compte lors de l'interprétation des résultats.

Bien que le choix du seuil du niveau d'activité sérique des PAL (c.à.d. critère d'évaluation de Paris II : PAL > 1,5 xLSN) ait été justifié par l'industriel sur dires d'experts (utilisation courante en France, « *permet de ne pas passer à côté de cas précoces* »), son utilisation dans la modélisation plutôt qu'un seuil de PAL > 1,67xLSN a nécessité des analyses secondaires avec un seuil de 1.67xLSN afin de permettre la comparaison avec la littérature et les données de l'essai POISE.

Il est supposé que les patients sur AUDC arrêtent leur traitement lorsque la maladie progresse alors que dans la pratique clinique, certains patients peuvent continuer à suivre le traitement (Méta-analyse : Rudic et al. 2012¹⁵, Gong et al. 2008¹⁶).

Les transitions entre les états « Risque faible » et « Risque modéré » après 12 mois ne sont pas modélisées, ce qui peut générer un biais dans les résultats.

¹⁵ Rudic JS, Poropat G, Krstic MN, Bjelakovic G, Glud C. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. Cochrane Database Syst Rev. 12 déc 2012;12:CD000551.

¹⁶ Gong Y, Huang ZB, Christensen E, Glud C. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. Cochrane Database Syst Rev. 16 juill 2008;(3):CD000551.

4.4 Données d'entrée de la modélisation (hors utilité et coût)

4.4.1 Caractéristiques de la population simulée

Les caractéristiques de la population simulée sont issues de l'étude observationnelle rétrospective DESCRIPT réalisée en France entre avril et juin 2016 (n=56 hépato-gastroentérologue, n= 378 patients inclus).

Les caractéristiques des patients atteints de CBP dans l'étude DESCRIPT utilisées en analyse de références sont comparées à celles de l'essai clinique POISE dans le Tableau 3.

En raison de la faible proportion de patients intolérants à l'AUDC, les paramètres démographiques et biochimiques ne sont pas différenciés par sous-population.

L'industriel présente d'autres sources pour caractériser la population : les publications Dahlqvist et al. (2016), Trivedi et al. (2016) et Corpechot et al. (2008).

Tableau 3. Caractéristiques des patients de la cohorte DESCRIPT et de l'essai POISE

Caractéristique	DESCRIPT (378 patients)	POISE (216 patients)
Age moyen (ET)	56,4 ±12,9 ans	55.8 ± 10.5
% femmes, n (%)	333 (88,1%)	196 (91.0%)
Poids (kg) moyen (ET)	66,6 ±12,7 kg	69.8 ± 13.9

4.4.2 Proportions de patients par état de santé

La distribution des patients à l'entrée du modèle entre les 3 états de santé en fonction de la sévérité de la CBP est dérivée de la distribution à l'inclusion de l'étude DESCRIPT chez les patients insuffisamment répondeurs selon sur le critère d'évaluation de Paris II (PAL ≤1,5 × LSN). Le Tableau 4 présente cette distribution en incluant également les distributions pour des valeurs de seuil PAL égale à 1.67 × LSN et 2 × LSN, ainsi que celles à partir de l'essai POISE.

Tableau 4. Distribution à l'inclusion dans l'étude DESCRIPT et l'essai POISE selon les paramètres biologiques, pour différents seuils.

Seuil X	Etude DESCRIPT (N=118)			Essai POISE (N=216)		
	R. faible	R. modéré	R. fort	R. faible	R. modéré	R. fort
1.5 x LSN	0 (0,0%)*	35 (29,7%)*	83 (70,3%)*	0 (0,0%)	166 (76,9%)	50 (23,1%)
1.67 x LSN	7 (5,9%)	28 (23,7%)	83 (70,3%)	0 (0,0%)	166 (76,9%)	50 (23,1%)
2.0 x LSN	13 (11,0%)	22 (18,6%)	83 (70,3%)	38 (17,6%)	128 (59,3%)	50 (23,1%)

R. faible : risque faible : PAL ≤ X et Bilirubine normale ; R. modéré : risque modéré : PAL > X et bilirubine normale ; R. for : risque fort : Bilirubine anormale et en hausse, ou cirrhose compensée

* En bleu, les valeurs utilisées en analyse de référence.

4.4.3 Probabilités de transition

► Patients insuffisamment répondeurs à l'AUDC

Estimation de probabilité de transition entre les états de santé biochimiques avant 12 mois

Les Figure 2 et Figure 3 présentent les matrices de transition, respectivement pour les cohortes AOC titration + AUDC, et Placebo + AUDC, entre les états de santé biochimiques (c.à.d. Etat 1, Etat 2 et Etat 3) pour les 4 premiers cycles, dérivées de l'essai POISE [utilisées en analyse de

référence (PAL de 1,5 x LSN), et en analyses en scénario (PAL de 1,67 x LSN et PAL de 2 x LSN)].

Figure 2. Matrice de transition entre les états de santé biochimiques durant la 1^{ère} année, dérivée des données de l'essai POISE - Groupe AOC titration + AUDC (Probabilités trimestrielles - Source : industriel : rapport technique – 03/2017)

From/ To:	0-3 months					3-6 months				6-9 months				9-12 months			
	1	2	3	Disc.	N	1	2	3	N	1	2	3	N	1	2	3	N
ALP threshold 2.0 x LSN																	
1	14	0	0		14	35	4	2	41	38	1	0	39	41	1	0	42
2	25	25	0		50	4	22	0	26	5	17	2	24	3	15	0	18
3	2	1	1		5	0	0	1	1	1	0	2	3	2	0	2	4
Probabilities																	
1	0.901	0.000	0.000	0.099	1.0	0.854	0.098	0.049	1.0	0.974	0.026	0.000	1.0	0.976	0.024	0.000	1.0
2	0.451	0.451	0.000	0.099	1.0	0.154	0.846	0.000	1.0	0.208	0.708	0.083	1.0	0.167	0.833	0.000	1.0
3	0.451	0.225	0.225	0.099	1.0	0.000	0.000	1.000	1.0	0.333	0.000	0.667	1.0	0.500	0.000	0.500	1.0
ALP threshold 1.67 x LSN																	
1	1	0	0		1	17	7	1	25	18	5	0	23	28	3	0	31
2	24	39	0		63	6	35	1	42	12	26	2	40	4	25	0	29
3	0	3	1		4	0	0	1	1	1	0	2	3	1	1	2	4
Probabilities																	
1	0.901	0.000	0.000	0.099	1.0	0.680	0.280	0.040	1.0	0.783	0.217	0.000	1.0	0.903	0.097	0.000	1.0
2	0.343	0.558	0.000	0.099	1.0	0.143	0.833	0.024	1.0	0.300	0.650	0.050	1.0	0.138	0.862	0.000	1.0
3	0.000	0.676	0.225	0.099	1.0	0.000	0.000	1.000	1.0	0.333	0.000	0.667	1.0	0.250	0.250	0.500	1.0
ALP threshold 1.5 x LSN																	
1	0	0	0		0	12	2	0	14	13	4	0	17	18	3	0	21
2	14	50	0		64	4	47	2	53	7	37	2	46	5	34	0	39
3	0	3	1		4	0	0	1	1	1	0	2	3	1	1	2	4
Probabilities																	
1	0.901	0.000	0.000	0.099	1.0	0.857	0.143	0.000	1.0	0.765	0.235	0.000	1.0	0.857	0.143	0.000	1.0
2	0.197	0.704	0.000	0.099	1.0	0.075	0.887	0.038	1.0	0.152	0.804	0.043	1.0	0.128	0.872	0.000	1.0
3	0.000	0.676	0.225	0.099	1.0	0.000	0.000	1.000	1.0	0.333	0.000	0.667	1.0	0.250	0.250	0.500	1.0

Health state 1: ALP ≤ X LSN and NB; 2: ALP > X LSN and NB; 3: (ALP ≤ X LSN or ALP > X LSN) and AB; Disc.: Discontinuation

Source: Ad-hoc table ALP and BILI shift (QC Commercial Spreadsheet ITT population – 09JUN2016)

 Analyse de référence

Figure 3. Matrice de transition entre les états de santé biochimiques durant la 1^{ère} année, dérivée des données de l'essai POISE - Groupe Placebo + AUCD (Probabilités trimestrielles - Source : industriel : rapport technique – 03/2017)

From /To:	0-3 months					3-6 months				6-9 months				9-12 months			
	1	2	3	Disc.	N	1	2	3	N	1	2	3	N	1	2	3	N
ALP threshold 2.0 x LSN																	
1	6	8	0		14	10	1	0	11	12	5	1	18	15	5	0	20
2	5	41	1		47	6	38	6	50	7	32	1	40	3	33	4	40
3	0	1	6		7	1	0	6	7	1	3	7	11	0	1	8	9
Probabilities																	
1	0.411	0.548	0	0.041	1.0	0.909	0.091	0	1.0	0.667	0.278	0.056	1.0	0.750	0.250	0	1.0
2	0.102	0.836	0.020	0.041	1.0	0.120	0.760	0.120	1.0	0.175	0.800	0.025	1.0	0.075	0.825	0.100	1.0
3	0	0.137	0.822	0.041	1.0	0.143	0	0.857	1.0	0.091	0.273	0.636	1.0	0	0.111	0.889	1.0
ALP threshold 1.67 x LSN																	
1	0	0	0		0	2	0	0	2	4	3	1	8	9	3	0	12
2	2	58	1		61	4	49	6	59	7	42	1	50	2	42	4	48
3	0	1	6		7	1	0	6	7	1	3	7	11	0	1	8	9
Probabilities																	
1	0.959	0	0	0.041	1.0	1.000	0	0	1.0	0.500	0.375	0.125	1.0	0.750	0.250	0	1.0
2	0.031	0.912	0.016	0.041	1.0	0.068	0.831	0.102	1.0	0.140	0.840	0.020	1.0	0.042	0.875	0.083	1.0
3	0	0.137	0.822	0.041	1.0	0.143	0	0.857	1.0	0.091	0.273	0.636	1.0	0	0.111	0.889	1.0
ALP threshold 1.5 x LSN																	
1	0	0	0		0	0	0	0	0	2	1	1	4	1	2	0	3
2	0	60	1		61	3	52	6	61	1	52	1	54	3	50	4	57
3	0	1	6		7	1	0	6	7	0	4	7	11	0	1	8	9
Probabilities																	
1	0.959	0	0	0.041	1.0	1.000	0	0	1.0	0.500	0.250	0.250	1.0	0.333	0.667	0	1.0
2	0	0.943	0.016	0.041	1.0	0.049	0.852	0.098	1.0	0.019	0.963	0.019	1.0	0.053	0.877	0.070	1.0
3	0	0.137	0.822	0.041	1.0	0.143	0	0.857	1.0	0	0.364	0.636	1.0	0	0.111	0.889	1.0

Health state 1: ALP ≤ X LSN and NB; 2: ALP > X LSN and NB; 3: (ALP ≤ X LSN or ALP > X LSN) and AB; Disc.: Discontinuation

Source: Ad-hoc table ALP and BILI shift (QC Commercial Spreadsheet ITT population – 01SEPT2016)

Analyse de référence

Au-delà de la première année, les probabilités de transition entre les états de santé biochimiques sont supposées constantes dans le temps jusqu'à la fin de l'horizon temporel.

Le Tableau 5 présente ces probabilités de transition après 12 mois pour les cohortes AOC + AUCD et Placebo + AUCD dans l'analyse de référence (PAL de 1,5 x LSN).

Les probabilités de transition pour la cohorte AOC + AUCD ont été obtenues à partir du taux de décompensation observé chez les patients répondeurs à l'AUCD d'après la publication de Harms et al. (2015) pour le Global PBC Study Group.

Les probabilités de transition pour la cohorte sans traitement ont été calibrées à partir de données publiées par les groupes internationaux Global PBC Study Group et UK PBC, ainsi que sur les analyses ad-hoc des données individuelles de POISE en utilisant les scores de risque GLOBE et UK. Le processus de calibration est décrit en Figure 4.

Figure 4. Processus de calibration des probabilités de transition entre les états biochimiques dans le groupe Contrôle

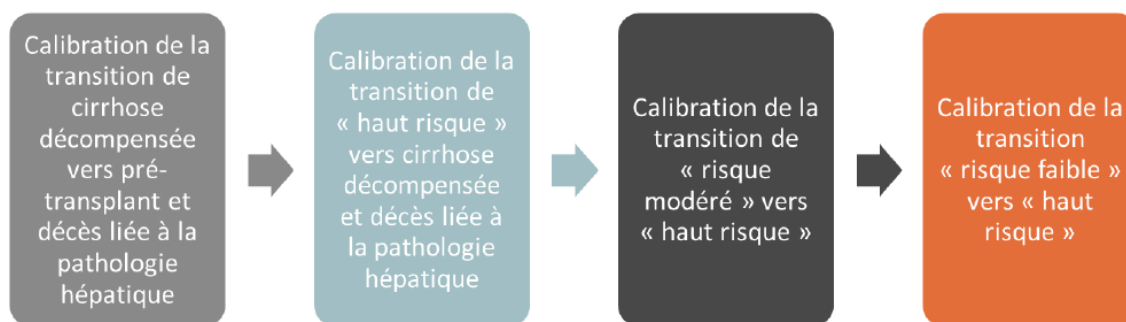


Tableau 5. Probabilités de transition trimestrielles entre les états de santé biochimiques au-delà de 12 mois - Patients insuffisamment répondeurs à l'AUDC

Transition trimestrielle		AOC + AUDC(1)	Placebo + AUDC(2)	Source
Depuis	Vers			
CBP risque faible	CBP risque fort/CC	0,002	0,01	(1)Harms et al. 2015 (2)Harms et al. 2015, Harms et al. 2016, Agence de biomédecine 2015, Lammers et al. 2014, Carbone et al. 2016
CBP risque modéré	CBP risque fort/CC	0,002	0,03	(1)Harms et al. 2015 (2)Harms et al. 2015, Harms et al. 2016, Agence de biomédecine 2015, Lammers et al. 2014, Carbone et al. 2016
Haut risque	Cirrhose décompensée	0,026	0,026	(1)/(2)Harms et al. 2015, Harms et al. 2016, Agence de biomédecine 2015, Lammers et al. 2014, Carbone et al. 2016

CBP : cholangite biliaire primitive ; CC : cirrhose compensée

Estimation de probabilité de transition entre les états plus sévères de la maladie hépatique indépendamment du temps

Les probabilités de transition depuis l'état « haut risque » vers les états plus sévères de la maladie hépatique sont dérivées de données de la littérature, et repose en grande partie sur des informations issues de modélisation sur l'hépatite C.

Les probabilités de transition trimestrielles sont présentées dans le Tableau 6.

Tableau 6. Probabilités de transition trimestrielles entre les états plus sévères de la maladie hépatique

Transition trimestrielle		Valeur	Source
Depuis	Vers		
CBP haut risque/CC	CHC	0,0035	Hypothèses, similaire à la transition entre cirrhose décompensée et CHC
	Pré-transplantation	0,0102	Calibration
Cirrhose décompensée	Pré-transplantation	0,0153	Calibration
	Décès	0,0398	Calibration
	CHC	0,0035	Trivedi et al. 2016
CHC	Décès	0,1311	Fattovitch et al. 1997 (utilisé par Wright et al. 2006, Shepherd et al. 2007, Hatwell et al. 2001 et STA330 dans l'hépatite C)
	Pré-transplantation	0,0102	
Pré-transplantation	Transplantation hépatique	0,1950	Agence de biomédecine, bilan 2015
	Décès	0,0398	
Transplantation hépatique	Décès	0,0572	Shepherd et al. 2007 (utilisé par STA330)
Post-transplantation	Ré-émergence CBP	0,0064	Lindor et al. 2009
	Décès	0,0146	Shepherd et al. 2007 (utilisé par STA330)
	Transplantation hépatique	0,0001	Neuberger et al. 2003
Ré-émergence CBP	Transplantation hépatique	0,0001	Hypothèse

CBP : cholangite biliaire primitive ; CC : cirrhose compensée ; CHC : carcinome hépatocellulaire

► Patients intolérants à l'AUDC

Estimation de probabilité de transition entre les états de santé biochimiques ≤ 12 mois et > 12 mois

Du fait du faible nombre de patients intolérants à l'AUDC du bras AOC dans l'essai POISE (n=4 patients), il a été fait l'hypothèse que ces patients ont les mêmes probabilités de transition que les patients insuffisamment répondeurs à l'AUDC, et ce sur l'ensemble de l'horizon temporel.

Comme pour le bras AOC, compte tenu du faible nombre de patients intolérants à l'AUDC dans le bras placebo (n= 5 patients), les probabilités de transition sont calculées à partir du modèle Corpechot et al. (2000). Ainsi la probabilité trimestrielle de progression depuis l'état « faible risque » ou l'état « risque modéré » vers l'état CBP « haut risque » est de **0,079**.

Estimation de probabilité de transition entre les états plus sévères de la maladie hépatique indépendamment du temps

Les probabilités de transition entre les états plus sévères de la maladie hépatiques sont similaires entre les deux sous-populations.

4.4.4 Événements pris en compte dans la modélisation

► Arrêt de traitement

Règle d'arrêt de traitement dans les trois états biochimiques (« risque faible », « risque modéré » et « haut risque »)

Dans les trois états biochimiques, les taux d'arrêt de traitement issus de l'essai POISE sont appliqués, à l'exception des patients non traités et intolérants à l'AUDC dont les données sont issues de la littérature. Les taux d'arrêt de traitement de l'essai POISE sont présentés dans le Tableau 7.

Tableau 7. Taux d'arrêt de traitement dans l'essai POISE

Discontinuation	Placebo (n=73)	AOC titration (n=71)	AOC 10mg (n=73)
N (%)	3 (4,1%)	7 (9,9%)	9 (12,3%)

Les probabilités de transition entre les états biochimiques pour les patients ayant arrêté leur traitement sont les mêmes pour tous les groupes, à savoir celles appliquées au groupe AUDC après la première année.

Les sources de données pour les probabilités de transition entre les états biochimiques en fonction de l'arrêt ou non de traitement sont résumées dans le Tableau 8.

Tableau 8. Synthèse des choix de sources de données en fonction de l'arrêt ou non de traitement pour les probabilités de transition entre les états biochimiques

	Sans arrêt de traitement	Après arrêt de traitement
Insuffisamment répondeurs		
Première année		
OCA + AUDC	POISE (OCA +/- AUDC)	
AUDC	POISE (AUDC/Pas de traitement)	
Après 1 an		Littérature + Calibration
OCA + AUDC	Harms et al. 2015 (risque faible -> haut risque et risque modéré -> haut risque : 9 % en 15 an)	(risque faible -> haut risque : 5%/an ; risque modéré -> haut risque : 12%/an ; autres proba à 0)
AUDC	Littérature + Calibration (risque faible -> haut risque : 5%/an ; risque modéré -> haut risque : 12%/an ; autres proba à 0)	
Intolérants à l'AUDC		
Première année		
OCA	POISE (OCA +/- AUDC)	
Pas de traitement	Corpechot et al. 2000 (risque faible -> haut risque et risque modéré -> haut risque : 25%/an)	
Après 1 an		Corpechot et al. 2000 (risque faible -> haut risque et risque modéré -> haut risque : 25%/an)
OCA	Harms et al. 2015 (risque faible -> haut risque et risque modéré -> haut risque : 9% en 15 ans)	
Pas de traitement	Corpechot et al. 2000 (risque faible -> haut risque et risque modéré -> haut risque : 25%/an)	

Règle d'arrêt de traitement dans les états plus avancés de la maladie hépatique

Les patients arrêtent leur traitement lorsqu'ils progressent vers des états plus avancés de la maladie hépatique.

► Evénements indésirables :

Tous les événements indésirables liés au traitement avec une fréquence de survenue supérieure à 5% dans les groupes AOC titration et AOC 10 mg sont intégrés dans le modèle.

Avec la règle de sélection précédemment citée, trois EI sont inclus dans le modèle : le prurit, la fatigue et les nausées. Les fréquences de survenue des EI inclus sont reportées dans le Tableau 9.

Tableau 9. Fréquence de survenue des événements indésirables liés au traitement inclus dans le modèle (essai POISE)

Evénement indésirable	AUDC (n=73)	AOC titration ± AUDC (n=70)	AOC 10mg ± AUDC (n=73)
Prurit, n (%)	27 (37,0%)	35 (50,0%)	48 (65,8%)
Fatigue	8 (11,0%)	6 (8,6%)	6 (8,2%)
Nausées	4 (5,5%)	3 (4,3%)	4 (5,5%)

Le nombre de patients intolérants à l'AUDC étant très faible, il est fait l'hypothèse que l'incidence des EI est la même dans les deux groupes. De plus, pour les patients non traités et intolérants à l'AUDC, aucun EI n'est considéré.

Analyse critique – Données d'entrée de la modélisation (hors utilité et coût):

L'état de santé des patients répondeurs sous Ocaliva se dégrade peu après 12 mois (0,16% vers l'état haut risque), alors que les probabilités de transition suivantes sont appliquées à AUDC :

- Probabilité (R. faible → R. haut) = 1,27% ;
- Probabilité (R. modéré → R. haut) = 3,15%.

Ces hypothèses de projections chez les patients répondeurs au-delà de 12 mois sont discutables et semblent favoriser Ocaliva au détriment de l'AUDC.

Le recours aux données de l'étude DESCRIPT pour caractériser la population simulée est acceptable.

La population dans l'essai clinique POISE est moins sévère par rapport à la population de l'étude DESCRIPT (23% bilirubine anormale ou cirrhose compensée dans l'étude POISE vs. 70% dans l'étude DESCRIPT).

4.5 Mesure et valorisation des états de santé

► Méthode et données

Valorisation des états de santé

En l'absence de données d'utilité françaises spécifiques de la CBP et utilisables directement dans le modèle, l'industriel a choisi d'élargir la recherche à des pathologies proches et mieux documen-

tées comme l'hépatite C chronique. Il a été estimé par les experts sollicités que ces pathologies pouvaient être comparées. Deux études ont été identifiées : Pol et al. (analyse de référence) et Siebert et al. (analyse en scenario).

L'étude de Pol et al., utilisée en analyse de référence, avait comme objectif de mesurer la qualité de vie liée aux états de santé et les utilités des patients souffrant d'une hépatite C chronique. L'étude a été réalisée dans trois pays européens (l'Allemagne, la France et le Royaume-Uni). Dans chaque pays, 60 praticiens ont recruté 10 patients atteints d'hépatite C, auprès desquels ils ont recueilli des données démographiques, cliniques et administrés le questionnaire EQ-5D. Les scores d'utilité obtenus auprès de 831 patients par le questionnaire EQ-5D ont été valorisés par la matrice de pondération française et sont présentés dans le Tableau 10. Les patients sont légèrement plus jeunes dans Pol et al. et le pourcentage d'hommes est plus élevé, ce qui pourrait surestimer les utilités, mais en contrepartie les comorbidités associées sont plus importantes, ce qui pourrait sous-estimer les utilités. L'un dans l'autre, il est difficile d'évaluer l'impact de ces divergences de population sur la validité des hypothèses, et ce point peut en effet être une source d'incertitude.

Tableau 10. Scores d'utilité issus de l'étude Pol et al.

Etats de santé	Valeur d'utilité	Hypothèse de l'industriel
Fibrose F0-F1	0,82 (0,02)	Appliqué à l'état « faible risque »
Fibrose F2	0,78 (0,02)	Appliqué à l'état « risque modéré »
Fibrose F3-F4	0,67 (0,03)	Appliqué à l'état « haut risque » et « Ré-émergence CBP »
Cirrhose décompensée/Carcinome hépatocellulaire	0,51 (0,07)	Appliqué aux états « Cirrhose décompensée », « CHC » et « pré-transplantation »
Transplantation hépatique année 1	0,46 (0,10)	Appliqué à l'état « transplantation hépatique année 1 »
Transplantation hépatique année 2	0,80 (0,08)	Appliqué à l'état « post-transplantation »

CHC : Carcinome hépatocellulaire

Valorisation des événements indésirables

Seule la désutilité liée au prurit est prise en compte par l'industriel.

Compte tenu du manque de données disponibles spécifiques du prurit dans le contexte français, l'industriel a dérivé la désutilité liée au prurit à la désutilité liée à l'urticaire. Les données sont issues de la publication de Hawe et al, dont l'objectif était d'identifier les niveaux d'utilité associés aux différents niveaux d'activité possibles de l'urticaire chronique spontanée. L'évaluation de l'utilité repose sur trois essais randomisés, incluant 975 patients auprès desquels le questionnaire EQ-5D-3L a été administré puis valorisé par la matrice de pondération anglaise.

Pour l'intégration dans le modèle médico-économique, les scores d'utilité de l'étude Hawe et al. ont été converties en coefficient multiplicateur spécifique de chaque traitement. L'approche méthodologique est décrite ci-dessous :

a. les scores d'utilité ont été convertis en coefficient multiplicateur (cf. Tableau 11)

Tableau 11. Scores d'utilité issus de la publication Hawe et al. et conversion en coefficient multiplicateur

Etats	Valeur d'utilité	Coefficient multiplicateur
Sans urticaire	0,905	1
Urticaire contrôlé	0,862	NR
Mineur	0,840	0,928
Modéré	0,785	0,867
Sévère	0,712	0,787

b. les coefficients multiplicateurs ont ensuite été pondérés par la probabilité d'occurrence de chaque niveau de prurit en fonction du bras de traitement de l'essai POISE, pour obtenir un coefficient multiplicateur spécifique de chaque traitement (cf. Tableau 12).

Tableau 12. Occurrence et sévérité du prurit par traitement dans l'essai POISE et coefficient multiplicateur spécifique de chaque traitement

Sévérité	AUDC	AOC + AUDC
Mineur	56%	29%
Modéré	26%	38%
Sévère	18%	34%
Coefficient multiplicateur moyen	0,887	0,857

c. le coefficient multiplicateur est appliqué à la proportion de patients dans les états biochimiques (les trois états de la CBP) présentant un prurit.

La désutilité liée au prurit est différenciée par traitement pendant les 6 premiers mois (coefficient multiplicateur pour AUDC : 0,887 ; pour AOC + AUDC : 0,857), puis la désutilité associée au groupe AUDC/pas de traitement est appliquée sur l'ensemble du modèle au-delà de 6 mois.

Les données d'utilité intégrées dans le modèle et les analyses de sensibilité et en scénario associées sont résumées dans le Tableau 13.

Tableau 13. Valeurs d'utilités utilisées en analyses principales et secondaires

Etat du modèle	Analyse principale (Pol et al)	Analyses de sensibilité (Pol et al. IC95%)	Analyses secondaires (Siebert et al)	Analyses secondaires (Longworth et al.)
Faible risque	0.82	[0.779 ; 0.858]	0.95	0.82
Risque modéré	0.78	[0.74 ; 0.818]	0.92	0.78
Haut risque	0.67	[0.61 ; 0.727]	0.89	0.67
Cirrhose décompensée	0.51	[0.373 ; 0.646]	0.81	0.51
Carcinome hépatocellulaire	0.51	[0.373 ; 0.646]	0.81	0.51
Pré-transplantation hépatique	0.51	[0.373 ; 0.646]	0.86	0.384 puis 0.394 puis 0.500
Transplantation hépatique année 1	0.46	[0.269 ; 0.657]	0.86	0.581 puis 0.583
Post-transplantation hépatique	0.8	[0.622 ; 0.931]	0.92	0.619 puis 0.623
Ré-émergence CBP	0.67	[0.61 ; 0.727]	0.89	0.67
<i>Coefficient de désutilité liée au prurit AUCD</i>	<i>0.887</i>	<i>[0.8 ; 1]</i>	<i>1</i>	<i>0.887</i>
<i>Coefficient de désutilité liée au prurit Ocaliva® + AUCD</i>	<i>0.857</i>	<i>[0.8 ; 1]</i>	<i>1</i>	<i>0.857</i>

Analyse critique – Valorisation des états de santé :

Compte tenu des données disponibles, l'approche méthodologique globale pour la valorisation des utilités est acceptable.

Les limites à l'approche de l'industriel pour la valorisation des états de santé sont les suivantes :

- pathologies différentes : faute de données disponibles, l'industriel a utilisé des données spécifiques de l'hépatite C pour valoriser les états de santé de la CBP. Tel que mentionné par l'industriel, ce choix est discutable d'un point de vue physiopathologique, notamment pour la valorisation des trois états biochimiques du modèle (« faible risque », « risque modéré » et « haut risque ») estimés à partir des niveaux de fibrose de l'étude Pol et al. (fibrose F0-F14, fibrose F2 et fibrose F3-F4, respectivement) ;

- populations d'analyse différentes : les caractéristiques démographiques diffèrent entre les patients de l'étude de Pol et al. et la population simulée dans le modèle médico-économique. Ces éléments sont discutés par l'industriel ;

- méthode de collecte des données : étude réalisée en Allemagne, au Royaume-Uni et en France.

Par ailleurs, l'étude de Pol et al. 2015 n'est pas encore publiée et est uniquement disponible sous format poster.

De même, par manque de données disponibles, l'industriel a utilisé des données spécifiques de l'urticaire chronique spontanée pour valoriser le prurit. L'approche qui repose sur l'application d'un coefficient multiplicateur spécifique de chaque traitement est acceptable et permet de refléter les niveaux de sévérité des prurits en fonction des traitements.

Tel que reporté dans le Tableau 13, l'incertitude autour des données utilisées en analyse de références a été testée en analyses de sensibilité et analyses en scénario.

4.6 Mesure et valorisation des coûts

► Coûts pris en compte

Les types de coûts pris en compte dans le modèle médico-économique sont les coûts liés aux traitements (le coût de traitement et le coût des EI) et les coûts associés à la pathologie (états de santé).

► Mesure, valorisation et calcul des coûts

Le coût des traitements évalués (AUDC et OCA)

Pour AUDC, comme il existe plusieurs spécialités pharmaceutiques, un coût au mg a été calculé à partir des coûts de traitement (disponibles sur la base des médicaments et autres informations tarifaires) et des parts de marché de chaque traitement dans la prise en charge de la CBP (données de prescriptions en ville, étude IMS réalisée en juin 2015). **Le coût moyen au mg obtenu est de 0,001278€ PFHT (soit 0,0013048€ TTC)**. Ce coût moyen au mg est multiplié par la dose moyenne identifiée dans l'essai POISE par bras de traitement, tel que reporté dans le Tableau 14.

Tableau 14. Dose d'AUDC pour les patients insuffisamment répondeurs à l'AUDC (essai POISE)

Traitements	Dose AUDC
AUDC	15,4 mg/kg
AOC titration + AUDC	16,7 mg/kg
AOC 10 mg + AUDC	15,8 mg/kg

Pour Ocaliva, le coût revendiqué par l'industriel est unique et donc indépendant du dosage. **Le coût d'Ocaliva est de [REDACTED] pour une boîte de 30 comprimés.**

Pour les états de santé et événements (prurit), les coûts annuels et sources sont reportés dans le Tableau 15.

Tableau 15. Coûts annuels associés aux états de santé et événements

	Coût annuel	Source
CBP - Etat 1 « faible risque »	315,33 €	Améli et TNB (à partir des recommandations de prise en charge de la CBP de l'AFEF et la SNFGE)
CBP - Etat 2 « risque modéré »	315,33 €	PMSI, Deuffic Burban 2016 à partir de l'étude de Schwarzingger 2013
CBP - Etat 3 « haut risque »	779,99 €	
Cirrhose décompensée	8 300 €	
Hépatocarcinome cellulaire	13 370 €	
Pré-transplantation	11 773 €	
Ré-émergence de la CBP	779,99 €	
Transplantation	63 993 €	
Post-transplantation		
Suivi transplantation Année 1	5 792 €	
Suivi transplantation Année 2	5 792 €	
Prurit	320,21 €	Base des médicaments, Améli

Analyse critique – Valorisation des coûts :

L'approche méthodologique pour la valorisation des coûts est acceptable.

Comme pour la valorisation des données d'utilité, faute de données disponibles, les coûts ont été valorisés à partir de données spécifiques pour des patients atteints d'hépatite C.

4.7 Validation du modèle

► Programmation

Le modèle globale a été revu par 2 modélisateurs indépendants, puis mis à jour et revérifié par une agence indépendante au projet, et finalement ajusté au contexte français par les équipes françaises.

► Comparaison à 12 mois

L'industriel a comparé les répartitions dans les états de santé à un an avec les données de l'essai POISE et celles du modèle de Samur et al. 2016. La Figure 5 fournit les données telles que présentées par l'industriel pour les patients présentant une réponse inadéquate à l'AUDC à des seuils de PAL 1,67×LSN et 1,5×LSN.

Figure 5. Validation des répartitions des patients par état santé à 12 mois chez les patients présentant une réponse inadéquate à l'AUDC (Source : industriel : rapport technique – 03/2017)

	POISE (seuil =1,67)		Modèle Ocaliva® (paramétrage POISE) (seuil =1,67)		Samur 2016 (seuil =1,67)	
	OCat + AUDC	AUDC + placebo	OCat + AUDC	AUDC + placebo	OCat + AUDC	AUDC
PAL ≤ Seuil + Bilirubine normale	52.6% (30/57)	15.9% (11/69)	43.5%	16.5%	45.7%	9.6%
PAL > Seuil + Bilirubine normale	43.9% (25/57)	66.7% (46/69)	50.7%	64.2%	50.0%	69.9%
PAL ≤ Seuil + Bilirubine anormale	3.5% (2/57)	17.4% (12/69)	5.8%	19.3%	2.1%	2.5%
PAL > Seuil + Bilirubine anormale					2.2%	18.0%

Aot : acide obéticholique (Ocaliva®) en titration ; AUDC : acide ursodésoxycholique

	POISE (seuil =1,5)		Modèle (seuil =1,5)	
	OCat + AUDC	AUDC + placebo	OCat + AUDC	AUDC+ placebo
PAL ≤ Seuil + Bilirubine normale	38.6% (22/57)	5.8% (4/69)	31.2%	5.4%
PAL > Seuil + Bilirubine normale	57.9% (33/57)	76.8% (53/69)	62.2%	73.1%
PAL ≤ Seuil + Bilirubine anormale	3.5% (2/57)	17.4% (12/69)	6.7%	21.5%
PAL > Seuil + Bilirubine anormale				

► **Comparaison des survies sans transplantation avec les données de la littérature**

Une comparaison des courbes de survie sans transplantation (SST) à 10 et 15 par rapport aux données de la littérature a été effectuées ; la Figure 6 fournit les résultats tels que présentés dans le rapport de l'industriel.

Figure 6. Validation des estimations de la SST à 10 et 15 ans entre le modèle Ocaliva, Harms et al. 2016 et Samur et al. 2016 (Source : industriel : rapport technique – 03/2017)

Désignation	Modèle Ocaliva® (paramétrage POISE)		Harms 2016 (PBC global)	Carbone 2015 (UK RISK)	Modèle Samur 2016
Critère	SST	SST (sans mortalité non spé CBP)			
A 10 ans					
OCAT+AUDC	88%	92%	82% [74-87]	~92%	
AUDC	68%	71%	69.4% [21-94]	87.3% [52-98]	
A 15 ans					
OCAT+AUDC	80%	87%	70% [58-78]	~86%	72.9%
AUDC	46%	51%	55.6% [7-89]	79.2% [30-97]	61.1%

OCat : acide obéticholique (Ocaliva®) en titration ; AUDC : acide ursodésoxycholique ; SST survie sans transplantation
 Harms : AUDC : moy [IC95%] ; OCAT+AUDC: mediane +/- IQR
 Carbone : AUDC moy [IC95%] ; OCAT+AUDC estimation approximative à partir du graphique de l'abstract

► **Nombre de transplantations hépatiques effectuées aux Etats-Unis**

Une validation à partir des données des Etats-Unis a été réalisée sur le modèle américain. Comme le précise l'industriel « Dans le contexte français, il n'est pas possible de valider le nombre de transplantation, car l'indication pour CBP n'est pas détaillée par l'agence de la biomédecine ».

► **Validation de la survie globale**

La Figure 7 reprend les valeurs de survie globale (SG) à différent horizon temporel telles que estimées et présentées par l'industriel. Ces données sont comparées à l'espérance de vie des personnes de 56 ans dans la population générale française en 2015, à savoir une moyenne pondérée de 30 ans (en supposant 88% de femmes).¹⁷

Figure 7. Validation de la survie globale (Source : industriel : rapport technique – 03/2017)

% survie	Patients insuffisamment répondeurs à l'AUDC		Patients intolérants à l'AUDC	
	Ocaliva® + AUDC	AUDC	Ocaliva®	Pas de traitement
HT				
1 an	99%	98%	99%	98%
5 ans	93%	87%	93%	81%
10 ans	85%	68%	85%	56%
20 ans	68%	35%	68%	25%
30 ans	43%	14%	43%	10%
40 ans	10%	2%	10%	2%
50 ans	0%	0%	0%	0%
Espérance de vie	25.8	17.1	25.8	14.5

¹⁷ INED : <https://www.ined.fr/fr/tout-savoir-population/chiffres/france/mortalite-cause-deces/esperance-vie/>

Analyse critique – Validation :

Le processus de validation de la programmation semble conforme aux recommandations méthodologiques de la HAS.

Les distributions des patients par états de santé CBP extraites de la modélisation après 12 mois semblent être cohérentes avec les données observées dans l'essai POISE.

La survie globale ne semble pas dépasser celle de la population française générale.

La comparaison des estimations de la SST à 10 et 15 ans avec les données de la littérature internationale permet difficilement de valider le modèle et donc de garantir la pertinence des résultats de l'analyse à 10 ans et plus. En effet, les SST à 10 ans et 15 ans semblent être sous-évaluées pour la cohorte AUDC par rapport aux données de la littérature et aux modèles existants. Ainsi, la SST associée à AUDC prend les valeurs suivantes :

- à 10 ans : 68% (Modèle Ocaliva) vs. 69% [21% ; 94%] (Harms 2016) vs. 87% [52% ; 98%] (Carbone 2015) vs. 75% (Samur 2016) ;

- à 15 ans : 46% (Modèle Ocaliva) vs. 56% [7% ; 89%] (Harms 2016) vs. 79% [30% ; 97%] (Carbone 2015) vs. 61% (Samur 2016).

Seules les valeurs extraites de Harms et al. 2016 se rapprochent des valeurs estimées par la modélisation de l'industriel. Il est impossible de retrouver les valeurs extraites par l'industriel dans la publication (calcul interne de l'industriel basé sur la médiane de la SST (68%), alors que la calibration était basée sur la moyenne (78%). La

Figure 8 compare les données fournies par l'industriel et celles du poster Harm et al. 2016¹⁸. Il peut être noté que l'intervalle de confiance des données à 10 ans dans Harm et al. 2016 était très large ([21%-91%]) ce qui rend difficile la validation de la SST sur base de cette publication.

Les extrapolations à 15 ans ne semblent pas être validées à la vue des données présentées, d'ailleurs comme le souligne l'industriel dans le rapport technique : « *le modèle a été calibré pour correspondre aux estimations à 10 ans* ».

La comparaison dans le contexte français ne semble pas non plus permettre de valider les estimations de la SST à 10 et 15 ans. En effet, comme le précise l'industriel « *Corpechot et al. en 2008 présentaient les estimations à long terme de la survie sans transplantation chez les patients répondeurs et non répondeurs* », les SST ne peuvent donc pas être directement comparées aux résultats agrégés de la modélisation :

- à 10 ans : 68% (Modèle Ocaliva) vs. 51% [38% ; 64%] chez les non-répondeurs et 90% [91% ; 95%] chez les répondeurs Corpechot 2008¹⁹ ;

- à 15 ans : 46% (Modèle Ocaliva) vs. 25% chez les non-répondeurs et ~82% chez les répondeurs [graphiquement] (Corpechot 2008¹⁹).

La validation à partir d'une comparaison du nombre de transplantations hépatiques effectuées aux Etats-Unis ne peut être utilisée dans le contexte français.

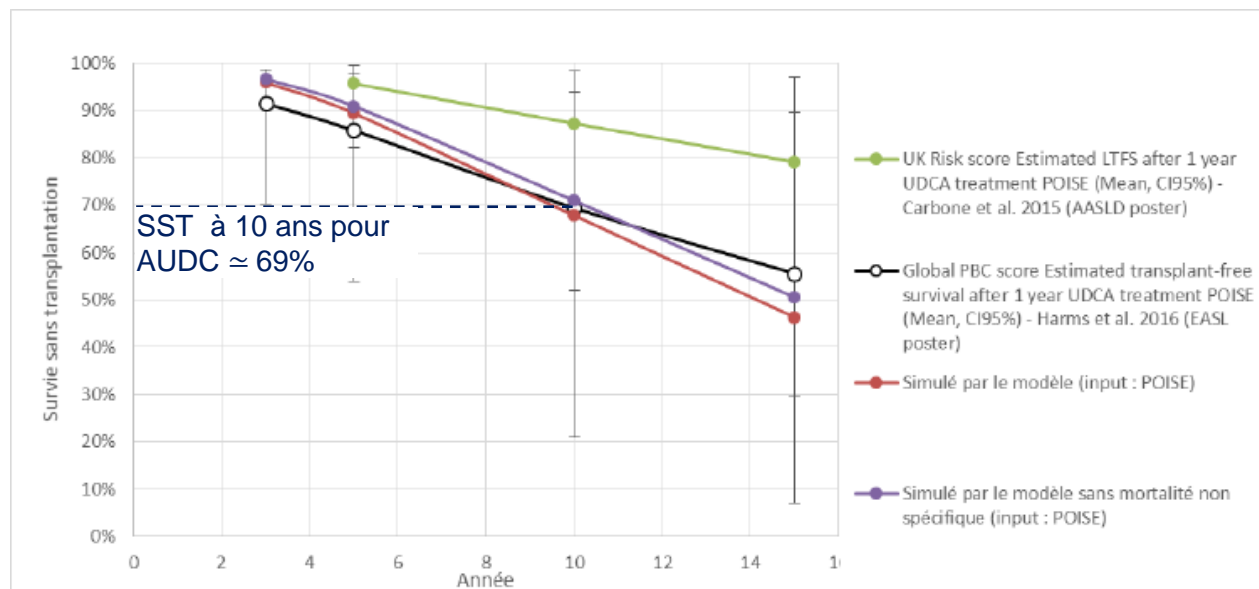
Finalement, les projections du modèle en termes de SST peuvent être difficilement validées à 10 ans et encore moins au-delà, sachant que le modèle n'a pas été calibré pour la SST après 10 ans, et que le critère intermédiaire combiné pour extrapoler la morbi-mortalité soulève une certaine incertitude clinique, les résultats de l'analyse sont très difficilement interprétables après 10 ans.

¹⁸ Harms MH. Improvement in estimated survival after 1 year of obeticholic acid treatment in Primary Biliary Cholangitis [Internet]. EASL; 2016 avr 16 [cité 22 nov 2016]; Barcelone, Espagne. Disponible sur: <http://livertree.easl.eu/easl/2016/international.liver.congress/126201/maren.harms.improvement.in.estimated.liver.transplant.free.survival.after.1.html?f=m2t3538>

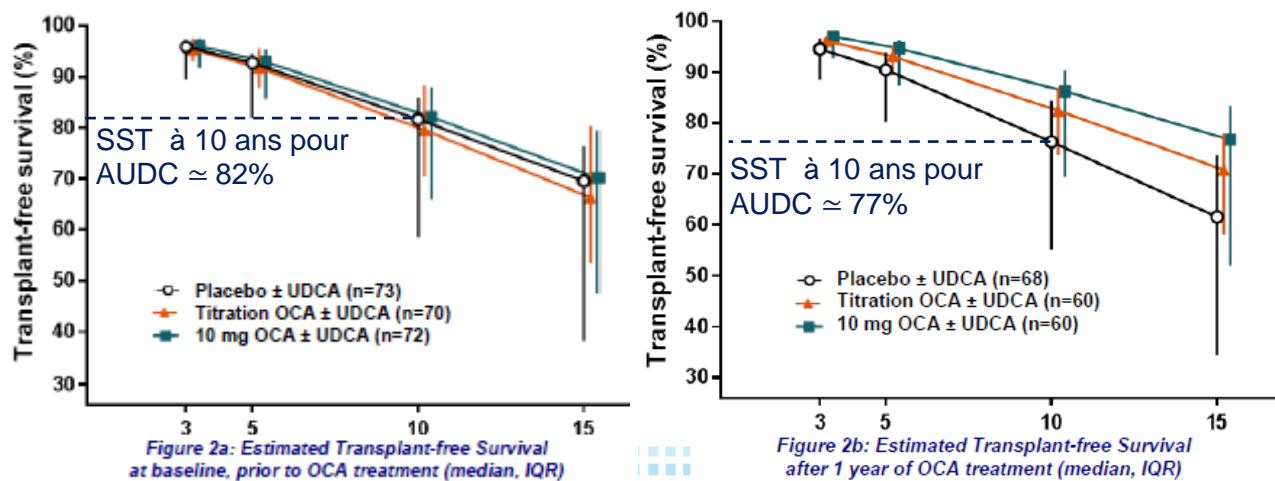
¹⁹ Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N, Chrétien Y, Andréani T, Johanet C, et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* Baltim Md. sept 2008;48(3):871-7.

Figure 8. Comparaison des projections de la SST dans Harms 2016 telles que présentées par l'industriel Vs. telles que extraites directement du poster de Harms 2016

a - SST telles que présentée par l'industriel dans son rapport technique : « *courbe de survie sans transplantation après 1 an de traitement dans le groupe AUCD - simulation et estimation par PBC Global et UK Risk score* »



b – SST telles que extraites directement du poster EASL par Harms et al. 2016



4.8 Présentation des résultats et analyses de sensibilité

► Résultats de l'analyse de coût

Sous-population de patients insuffisamment répondeurs à l'AUCD

Les coûts pour les deux stratégies sont reportés dans la Figure 9. Le poste de dépense le plus important est le coût des traitements dans le bras AOC + AUCD, puis la prise en charge de la pathologie dans le bras AUCD.

Figure 9. Patients insuffisamment répondeurs à l'AUDC : résultats de coûts de l'analyse de référence (actualisés) (Source : industriel : rapport technique – 03/2017)

	AUDC	Ocaliva® + AUDC titration	Ocaliva® + AUDC titration vs AUDC
Coûts des traitements (actualisés)		509 615.94 €	
Coûts des EI (actualisés)	116.72 €	157.79 €	41.07 €
Coûts de la pathologie (actualisés)	43 886.09 €	18 753.81 €	-25 132.28 €
Coûts totaux (actualisés)	47 853.37 €		

Les coûts de la prise en charge de la pathologie détaillés par état de santé sont reportés dans la Figure 10. La principale source de dépense dans la prise en charge de la pathologie est la cirrhose décompensée et la transplantation hépatique.

Figure 10. Patients insuffisamment répondeurs à l'AUDC : détails du coût de la prise en charge par état de santé (non actualisés) (Source : industriel : rapport technique – 03/2017)

	AUDC	Ocaliva® + AUDC titration	Ocaliva® + AUDC titration vs AUDC
Etat "faible risque"	1 49.03 €	1 430.43 €	1 281.39€
Etat "risque modéré"	1 096.60 €	2 850.67 €	1 754.07 €
Etat "haut risque"	3 235.37 €	1 104.02 €	-2 131.35 €
Arrêt de traitement	5.55 €	15.30 €	9.76 €
Cirrhose décompensée	12 604.31 €	4 312.03 €	-8 292.28 €
Carcinome hépatocellulaire	1 737.70 €	595.37 €	-1 142.33 €
Liste d'attente de transplantation	3 259.10 €	1 117.15 €	-2 141.95 €
Transplantation hépatique	13 386.78 €	4 587.16 €	-8 799.62 €
Post transplantation hépatique	8 169.16 €	2 776.36 €	-5 392.80 €
Ré-émergence de la CBP	359.23 €	123.11 €	-236.11 €
Coût total de prise en charge de la pathologie (non actualisé)	68 376.12 €	29 451.56 €	-28.994.42 €
Coût total de prise en charge de la pathologie (actualisé)	44 002.81 €	18 911.60 €	-25 091.21 €

Sous-population de patients intolérants à l'AUDC

Les coûts pour les deux stratégies sont reportés dans la Figure 11. Le poste de dépense le plus important est le coût des traitements dans le bras AOC, puis la prise en charge de la pathologie dans le bras AUDC.

Figure 11. Patients intolérants à l'AUDC : résultats de coûts de l'analyse de référence (actualisés) (Source : industriel : rapport technique – 03/2017)

	Pas de traitement	Ocaliva® titration	Ocaliva® titration vs pas de traitement
Coûts des traitements (actualisés)	0 €		
Coûts des EI (actualisés)	0 €	158 €	158 €
Coûts de la pathologie (actualisés)	50 596 €	18 941 €	-31 655 €
Coûts totaux (actualisés)	50 596 €		

Les coûts de la prise en charge de la pathologie détaillés par état de santé sont reportés dans la Figure 12. Tout comme dans la sous population des insuffisamment répondeurs à l'AUDC, la principale source de dépense dans la prise en charge de la pathologie est la cirrhose décompensée et la transplantation hépatique.

Figure 12. Patients intolérants à l'AUDC : détails du coût de la prise en charge par état de santé (non actualisés) (Source : industriel : rapport technique – 03/2017)

	Pas de traitement	Ocaliva® titration	Ocaliva® titration vs pas de traitement
Etat "faible risque"	0.00 €	1 430.43 €	1 430.43 €
Etat "risque modéré"	292.77 €	2 825.55 €	2 532.79 €
Etat "haut risque"	3 706.14 €	1 119.18 €	-2 586.96 €
Arrêt de traitement	0.00 €	15.30 €	15.30 €
Cirrhose décompensée	14 818.79 €	4 373.80 €	-10 444.99 €
Carcinome hépatocellulaire	2 039.01 €	603.78 €	-1 435.23 €
Liste d'attente de transplantation	3 822.23 €	1 132.86 €	-2 689.37 €
Transplantation hépatique	15 708.86 €	4 651.95 €	-11 056.91 €
Post transplantation hépatique	9 760.50 €	2 820.56 €	-6 939.95 €
Ré-émergence de la CBP	447.88 €	125.50 €	-332.38 €
Coût total de prise en charge de la pathologie (non actualisé)	73 604.15 €	29 550.92 €	-44 211.03 €
Coût total de prise en charge de la pathologie (actualisé)	50 596.19 €	19 098.91 €	-31 497.28€

► Résultats de l'étude médico-économique

Pour rappel, en analyse de référence, les résultats ont été calculés selon un horizon temporel à vie entière et un taux d'actualisation égal à 4% les 30 premières années, puis 2% au-delà de 30 ans, la distribution des patients à l'entrée du modèle repose sur les données de l'étude DESCRIPT, le seuil de PAL est de $1,5 \times \text{LSN}$, et les probabilités de transition pour la 1^{ère} année pour les 2 cohortes sont dérivées des données de l'essai POISE.

Tableau 16. Résultats de l'analyse coût-utilité (analyses principale et secondaire)

Traitement	Coût	QALY	RDCR/QALY vs. Placebo +/- AUDC
Analyse 1 : Patients insuffisamment répondeurs à l'AUDC (> 95% des patients)			
Placebo + AUDC	47 853 €	7,60	-
AOC titration + AUDC	██████████	11,70	117 383 € (vs. Placebo + AUDC)
AOC + AUDC	██████████	11,71	115 440 € (vs. Placebo + AUDC)
Analyse 2 : Patients intolérants à l'AUDC (< 5% des patients)			
Placebo	50 596 €	6,44	-
AOC titration	██████████	12,12	82 818 € (vs. Placebo)
AOC	██████████	12,12	81 692 € (vs. Placebo)

► Exploration de l'incertitude

Méthode

Afin d'explorer l'impact sur les résultats de certains choix structurants, hypothèses et paramètres du modèle, des analyses de sensibilité déterministes (ASD) et en scénarios ont été réalisées. Une analyse de sensibilité probabiliste (ASP) basée sur 2 000 simulations de Monte Carlo a été effectuée afin d'obtenir des résultats probabilistes du modèle. Finalement, une synthèse de l'incertitude associée au prix d'Ocaliva est présentée.

Le Tableau 17 et la Figure 13 présentent, respectivement, les analyses en scénario présentées par l'industriel, et les valeurs et distributions utilisées dans les analyses de l'exploration de l'incertitude paramétrique (ASD et ASP).

Tableau 17. Analyses en scénario

Paramètre	Valeurs dans l'analyse de référence	Valeur dans l'analyse en scénario
Horizon temporel	50 ans (vie entière)	10 ans / 30 ans
Seuil de PAL	1,5 x LSN	1,67 x LSN / 2 x LSN
Taux d'actualisation	4% jusqu'à 30 ans puis 2%	0%, 2,5% et 6% sur tout l'horizon
Stratégie à l'étude	Ocaliva titration	Ocaliva 10mg
Désutilité associée au prurit	Différenciée sur 6 mois, puis identique	Aucune / sur 6 mois uniquement
Correction de 1/2 cycle	Active	Sans correction
Répartition états à l'entrée	DESCRIPT	100% modéré / 100% haut risque
Sources de données caractéristiques patients	DESCRIPT	POISE

Figure 13. Détail des analyses de l'exploration de l'incertitude paramétrique (ASD et ASP - Source : industriel : rapport technique – 03/2017)

Parameter	Deterministic	Included in PSA?	Distribution	Lower	Upper	SE	n	Alpha	Beta
Demographics									
Population age (years)	56.40	Yes	NORMAL	55.10	57.70	0.66	378		
Gender-female	88.10%	Yes	BETA	84.65%	91.16%		378	333	45
Weight (kg)	66.60	Yes	NORMAL	65.32	67.88	0.65	378		
Baseline health state distribution									
Baseline distribution: ALP: ≤ 1.5 ULN and Bill: Normal	0.00%	Yes	DIRICHLET						
Baseline distribution: ALP: > 1.5 ULN and Bill: Normal	29.66%	Yes	DIRICHLET						
Baseline distribution: Bill: Abnormal and rising, or CC	70.34%	Yes	DIRICHLET						
Clinical inputs									
UDCA: Fatigue incidence	10.96%	Yes	BETA	4.92%	19.01%	0.04	73.00	8	65
UDCA: Pruritus incidence	36.99%	Yes	BETA	26.36%	48.29%	0.06	73.00	27	46
UDCA: Nausea incidence	5.48%	Yes	BETA	1.53%	11.70%	0.03	73.00	4	69
OCA+UDCA: Fatigue incidence	8.22%	Yes	BETA	3.12%	15.47%	0.03	73.00	6	67
OCA+UDCA: Pruritus incidence	65.75%	Yes	BETA	54.57%	76.12%	0.05	73.00	48	25
OCA+UDCA: Nausea incidence	5.48%	Yes	BETA	1.53%	11.70%	0.03	73.00	4	69
OCA+UDCA Titration: Fatigue incidence	8.57%	Yes	BETA	3.26%	16.11%	0.03	70.00	6	64
OCA+UDCA Titration: Pruritus incidence	50.00%	Yes	BETA	38.41%	61.59%	0.06	70.00	35	35
OCA+UDCA Titration: Nausea incidence	4.29%	Yes	BETA	0.91%	10.08%	0.02	70.00	3	67
Treatment costs									
Treatment costs: UDCA	488.54 €	No		390.83 €	586.25 €				
Treatment costs: OCA+UDCA: UDCA		No							
Treatment costs: OCA+UDCA Titration: UDCA		No							
Adverse event costs									
Adverse events costs: Fatigue	- €	No		0.00 €	28.70 €				
Adverse event costs: Pruritus costs (drugs)+GP time	320.21 €	Yes	GAMMA	256.17 €	384.25 €	32.68 €		96.03647052	3.33 €
Adverse events costs: Nausea	- €	No		0.00 €	28.70 €				
DM costs									
DM costs: : ALP: ≤ 1.5 ULN and Bill: Normal	315.33 €	Yes	GAMMA	252.26 €	378.40 €	32.18 €		96.04	3.28
DM costs: : ALP: > 1.5 ULN and Bill: Normal	315.33 €	Yes	GAMMA	252.26 €	378.40 €	32.18 €		96.04	3.28
DM costs: : Bill: Abnormal and rising, or CC	779.99 €	Yes	GAMMA	623.99 €	935.99 €	79.59 €		96.04	8.12
DM costs: Decompensated cirrhosis	8 300.40 €	Yes	GAMMA	6 640.32 €	9 960.48 €	847.00 €		96.04	86.43
DM costs: HCC	13 370.28 €	Yes	GAMMA	10 696.22 €	16 044.34 €	1 364.34 €		96.04	139.22
DM costs: Pre transplant (end stage)	11 773.64 €	Yes	GAMMA	9 418.91 €	14 128.37 €	1 201.41 €		96.04	122.60
DM costs: Re-emergence of PBC	779.99 €	Yes	GAMMA	623.99 €	935.99 €	79.59 €		96.04	8.12
Liver transplant costs	63 993.00 €	Yes	GAMMA	51 194.40 €	76 791.60 €	6 530.02 €		96.04	666.34
Post-liver transplant costs: Year 1	5 791.88 €	Yes	GAMMA	4 633.50 €	6 950.26 €	591.02 €		96.04	60.31

OCALIVA® 5 mg - 10 mg (Acide obéticholique) – Avis d'efficience

Post-liver transplant costs: Year 2	5 791.88 €	Yes	GAMMA	4 633.50 €	6 950.26 €	591.02 €		96.04	60.31
Health state utilities									
Utility: ALP: ≤ 1.5 ULN and Bili: Normal	0.82	Yes	BETA	0.78	0.86	0.02		301.76	66.24
Utility: ALP: > 1.5 ULN and Bili: Normal	0.78	Yes	BETA	0.74	0.82	0.02		333.84	94.16
Utility: Bili: Abnormal and rising, or CC	0.67	Yes	BETA	0.61	0.73	0.03		163.93	80.74
Utility: Decompensated cirrhosis	0.51	Yes	BETA	0.37	0.65	0.07		25.50	24.50
Utility: HCC	0.51	Yes	BETA	0.37	0.65	0.07		25.50	24.50
Utility: Utility at listing	0.51	Yes	BETA	0.37	0.65	0.07		25.50	24.50
Utility: 3-month after listing	0.51	Yes	BETA	0.37	0.65	0.07		25.50	24.50
Utility: 6-month after listing	0.51	Yes	BETA	0.37	0.65	0.07		25.50	24.50
Utility: 3-month post-transplant	0.46	Yes	BETA	0.27	0.66	0.10		10.97	12.87
Utility: 6-month post-transplant	0.46	Yes	BETA	0.27	0.66	0.10		10.97	12.87
Utility: 12-month post-transplant	0.46	Yes	BETA	0.27	0.66	0.10		10.97	12.87
Utility: 24-month post-transplant	0.8	Yes	BETA	0.62	0.93	0.08		19.20	4.80
Utility: Re-emergence of PBC	0.67	Yes	BETA	0.61	0.73	0.03		163.93	80.74
Coefficient désutilité Prurit UDCA	0.89	Yes	BETA	0.80	1.00	0.10		8.00	1.02
Coefficient désutilité Prurit UDCA+OCA	0.86	Yes	BETA	0.80	1.00	0.10		9.65	1.61
Discontinuation rates									
Discontinuation rates: UDCA Trial discontinuation	4.11%	Yes	BETA	0.009	0.10			3	70
Discontinuation rates: OCA+UDCA Trial discontinuation	12.33%	Yes	BETA	0.059	0.21			9	64
Discontinuation rates: OCA+UDCA Titration Trial discontinuation	9.86%	Yes	BETA	0.041	0.18			7	64
Clinical Mean estimates									
ALP: ≤ 1.5 ULN and Bili: Normal to Bili: Abnormal and rising, or CC: Quarterly probability	1.27%	Yes	Beta	1.02%	1.53%	0.13%	7440.29	94.80	7345.49
ALP: > 1.5 ULN and Bili: Normal to Bili: Abnormal and rising, or CC: Quarterly probability	3.15%	Yes	Beta	2.52%	3.77%	0.32%	2956.29	92.98	2863.30
Background transition: transition to Bili: Abnormal and rising, or CC for OCA treated patients: Quarterly probability	0.16%	No	BETA	0.00%	0.10%	0.03%			
Bili: Abnormal and rising, or CC to decompensated cirrhosis: Quarterly Probability	0.03	Yes	BETA	2.08%	3.12%	0.27%	3597.21	93.51	3503.69
Bili: Abnormal and rising, or CC to pre-LT	1.02%	Yes	BETA	0.81%	1.22%	0.10%	9361.33	95.05	9266.28
Quarterly probability (decompensated cirrhosis to LT)	1.53%	Yes	BETA	1.23%	1.84%	0.16%	6159.48	94.55	6064.94
Quarterly probability (decompensated cirrhosis to death)	3.98%	Yes	BETA	3.19%	4.78%	0.41%	2315.01	92.17	2222.83
Decompensated cirrhosis to HCC: Quarterly Probability	0.35%	Yes	BETA	0.00%	1.02%			2	136
Transition probabilities									
Bili: Abnormal and rising, or CC to HCC: Quarterly Probability	0.35%	Yes	BETA	0.04%	1.02%			2	136
HCC to death: Quarterly Probability	13.11%	Yes	BETA	10.49%	15.73%	1.34%	635.50	83.31	552.18
Pre-LT to LT: Quarterly Probability	10.21%	Yes	BETA	8.17%	12.25%	0.01	843.58	86.13	757.45

Pre-LT to death: Quarterly Probability	2.33%	Yes	BETA	1.86%	2.80%	0.00	4024.37	93.78	3930.59
LT to death: Quarterly Probability	5.72%	Yes	BETA	3.29%	8.68%			16	61
Post LT to re-emergence of PBC: Quarterly Probability	0.64%	Yes	UNIFORM	0.56%	0.72%			0.20	0.25
Post LT to LT: Quarterly Probability	0.01%	Yes	BETA	0.00%	0.03%			3	483
Post LT to death: Quarterly Probability	1.46%	Yes	BETA	0.93%	2.11%			23	379
Re-emergence of PBC to LT: Quarterly Probability	0.01%	Yes	BETA	0.00%	0.03%			3	483
HCC to LT: Quarterly Probability	1.02%	Yes	BETA	0.81%	1.22%	0.10%	9361.33	95.05	9266.28

NB : Certaines valeurs n'ont pas été mises à jour par l'industriel suite à l'échange technique.

Résultats des analyses de sensibilité en scénario et déterministes

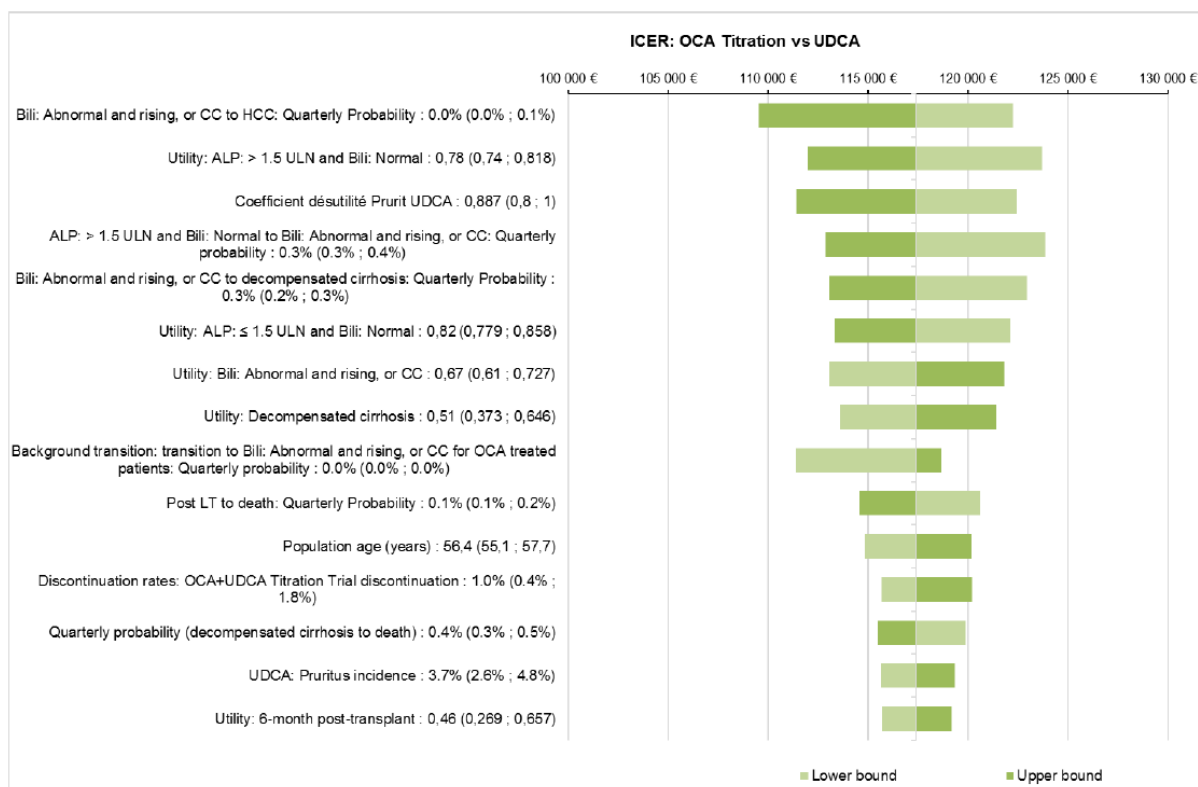
Les Figure 14 et Figure 15 fournissent respectivement, les résultats des analyses en scénario et des analyses déterministes univariées, et le diagramme de tornado telles que présentés par l’industriel chez les patients insuffisamment répondeurs à l’AUDC.

NB : Seuls les résultats pour la population des patients insuffisamment répondeurs à l’AUDC sont présentés dans les analyses de sensibilité ; ces patients représentant environ 95% de la population, et l’impact des paramètres sur les résultats dans la population des patients intolérants à l’AUDC étant globalement identique.

Figure 14. Synthèse des résultats des analyses en scénario et déterministes univariées chez les patients insuffisamment répondeurs à l'AUDC (Source : industriel : rapport technique – 03/2017)

Paramètres (valeur dans l'analyse de référence)	Valeurs dans l'analyse de sensibilité	RDCR (€/QALY)
Analyse de référence		117 383 €
<i>Choix méthodologiques</i>		
Horizons temporels (vie entière)	10 ans / 30 ans	281 531 € / 131 801 €
Seuil de PAL (1.5 LSN)	1.67 LSN / 2 LSN	121 810 € / 120 064 €
Probabilités de transition la première année dans le groupe AUDC (POISE)	Littérature (pas d'amélioration possible)	94 284 €
Taux d'actualisation alternatifs (4%)	0%	98 109 €
	2.5%	112 921 €
	6%	137 963 €
Stratégie à l'étude (Ocaliva® Titration)	Ocaliva® 10 mg	115 439 €
Désutilité associée au prurit (différenciée sur 6 mois, puis identique)	Aucune / sur 6 mois uniquement	110 505 € / 110 909 €
Correction de 1/2 cycle (active)	sans correction	116 523 €
<i>Caractéristiques de la population simulée</i>		
Répartition des patients à l'inclusion (29.7% "risque modéré" et 70.3% "haut risque")	100% risque modéré / 100% haut risque	130 677 € / 111 955 €
Sources de données (DESCRIPT)	POISE	124 664 €
<i>Incertitude sur les paramètres</i>		
Source de données des utilités (Pol et al.)	Siebert et al. / Longworth et al.	112 615 € / 118 012 €
Probabilité trimestrielle de "haut risque" vers CHC (0.4%)	0.04% / 1.02%	122 223 € / 109 512 €
Utilité état "risque modéré" (0.78)	0.74 / 0.818	123 673 € / 111 973 €
Coefficient de désutilité liée au Prurit AUDC (0.887)	0.8 / 1	122 422 € / 111 426 €
Probabilité trimestrielle de transition de "risque modéré" vers "Haut risque" AUDC (3.1%)	2.52% / 3.77%	123 848 € / 112 859 €
Probabilité trimestrielle de "haut risque" vers cirrhose décompensée (2.6 %)	2.08% / 3.12%	122 960 € / 113 078 €
Utilité état "risque faible" (0.82)	0.779 / 0.858	122 125 € / 113 306 €
Utilité état "haut risque" (0.67)	0.61 / 0.727	113 057 € / 121 811 €
Utilité état Cirrhose décompensée (0.51)	0.373 / 0.646	113 587 € / 121 411 €
Probabilité trimestrielle entre "risque faible" ou "risque modéré" et "haut risque", groupe Ocaliva (0.16%)	0.00% / 0.19%	111 381 € / 118 646 €
Probabilité trimestrielle de décès post transplantation hépatique (1.5%)	0.93% / 2.11%	120 570 € / 114 544 €
Age à l'inclusion (56.4 ans)	55.1 / 57.7	114 838 € / 120 138 €
Taux d'arrêt de traitement dans le groupe Ocaliva Titration (9.9%)	4.10% / 17.70%	115 674 € / 120 192 €
Probabilité trimestrielle de décès depuis la cirrhose décompensée (4.0%)	3.19% / 4.78%	119 876 € / 115 461 €
Incidence du prurit dans le groupe AUDC (37%)	26.4% / 48.3%	115 616 € / 119 324 €
Utilité 6 mois post transplantation (0.46)	0.269 / 0.657	115 708 € / 119 162 €

Figure 15. Diagramme de tornado – RDCR de référence : 117 383 € chez les patients insuffisamment répondeurs à l'AUDC (Source : industriel : rapport technique – 03/2017)



ICER = RDCR ; ALP=PAL ; CC = cirrhose compensée ; HCC = CHC ; UDCA = AUDC ; OCA = Ocaliva®

Résultats des analyses de sensibilité probabilistes

Le **Erreur ! Source du renvoi introuvable.** présente la moyenne et les intervalles de confiance à 95% pour les coûts totaux et le nombre de QALY actualisés à un horizon temporel de 50 ans dans l'analyse principale.

Selon la courbe d'acceptabilité de l'analyse principale (voir

■ **Figure 16. Résultats de l'ASP chez les patients insuffisamment répondeurs à l'AUDC: moyenne et intervalles de confiance à 95% pour les coûts, années de vie et QALY actualisés à un horizon temporel de 50 ans (Source: industriel: rapport technique – [redacted])**

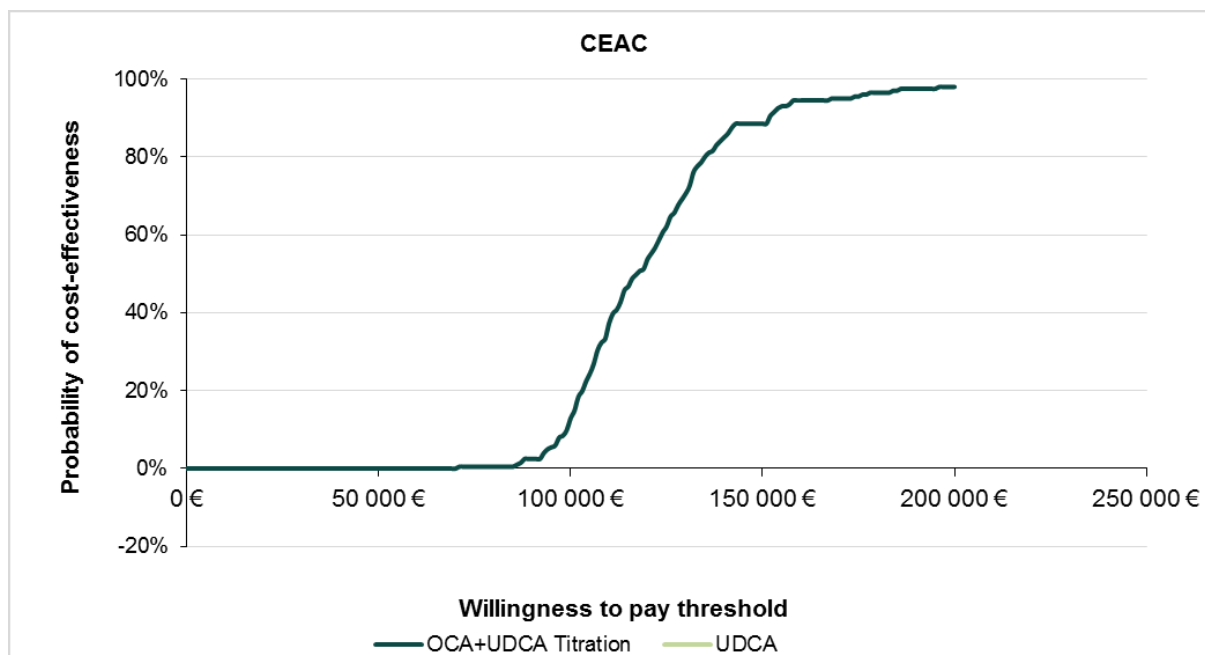
	AUDC	Ocaliva® + AUDC titration	Ocaliva® + AUDC titration vs AUDC (moyenne [IC95%])
QALYs (actualisées)	6.694	12.187	4.018 [3.010 ; 5.030]
Années de vie (actualisées)	10.784	16.471	4.130 [3.081 ; 5.133]
Coûts (actualisés)	53 128 €	[redacted]	[redacted]
RDCR €/QALY			120 546 € [97123 € ; 156638 €]
RDCR €/année de vie			116 448 € [94068 € ; 152606 €]

Figure 16), Ocaliva + AUDC est considéré comme coût-efficace vs. AUDC seul dans environ 55% et 95% des simulations à partir d’un RDCR supérieur ou égal à, respectivement, 120 000 €/QALY et 160 000€/QALY.

Figure 16. Résultats de l’ASP chez les patients insuffisamment répondeurs à l’AUDC : moyenne et intervalles de confiance à 95% pour les coûts, années de vie et QALY actualisés à un horizon temporel de 50 ans (Source : industriel : rapport technique – [redacted])

	AUDC	Ocaliva® + AUDC titration	Ocaliva® + AUDC titration vs AUDC (moyenne [IC95%])
QALYs (actualisées)	6.694	12.187	4.018 [3.010 ; 5.030]
Années de vie (actualisées)	10.784	16.471	4.130 [3.081 ; 5.133]
Coûts (actualisés)	53 128 €	[redacted]	[redacted]
RDCR €/QALY			120 546 € [97123 € ; 156638 €]
RDCR €/année de vie			116 448 € [94068 € ; 152606 €]

Figure 16. Courbes d’acceptabilité multitraitements – Analyse de référence (Source : industriel : rapport technique – 03/2017)



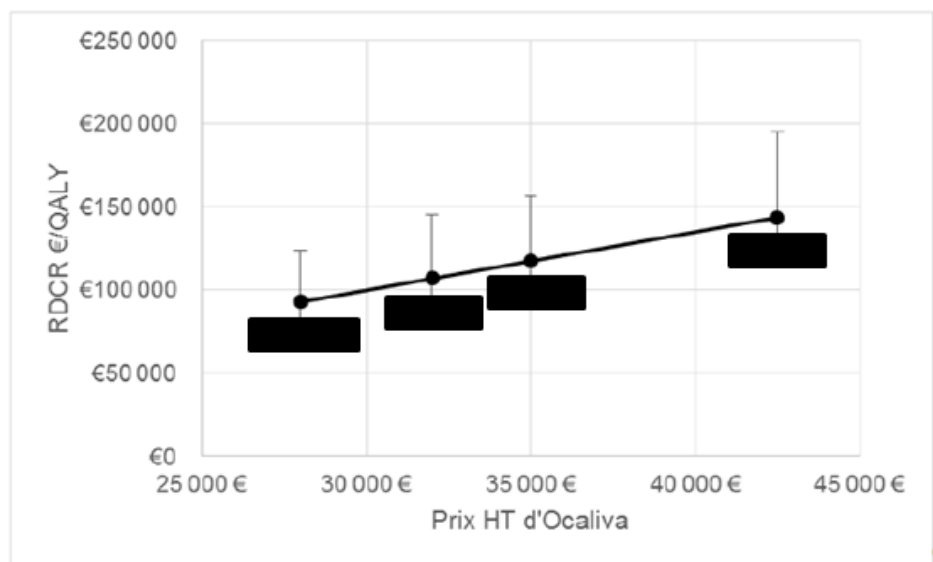
Synthèse de l’incertitude liée au prix

Les Figure 17 et Figure 18 fournissent les RDCR €/QALYs obtenus pour différentes variations du prix annuels d’Ocaliva.

Figure 17. RDCR en fonction du prix d'Ocaliva chez les patients insuffisamment répondeurs à l'AUDC (Source : industriel : rapport technique – 03/2017)

Prix HT	Prix TTC	Variation	RDCR	IC95% ASP
		+21%	143 646 €	[119662 € ; 194759 €]
		Référence	117 383 €	[97123 € ; 156638 €]
		-9%	106 878 €	[88225 € ; 145425 €]
		-20%	92 871 €	[76906 € ; 123759 €]

Figure 18. Variation du RDCR en fonction du prix d'Ocaliva chez les patients insuffisamment répondeurs à l'AUDC



Analyse critique – Résultats :

L'analyse incluant la population des patients insuffisamment répondeurs à l'AUDC représente plus de 95% de la population de l'indication, les résultats de cette population font donc l'objet principal de cette analyse critique.

Le poste de coût le plus important est le coût de traitement. A noter que le coût de traitement par Ocaliva représente 96% des coûts totaux pour les patients insuffisamment répondeurs à l'AUDC et pour les patients intolérants à l'AUDC.

De manière générale, la méthodologie et la présentation des résultats de l'analyse de référence et des analyses de sensibilité sont conformes aux recommandations de la HAS.

Néanmoins, il peut être noté que les résultats sont particulièrement sensibles aux hypothèses de projections après 12 mois prises par l'industriel. Suite à l'échange technique, l'industriel a fait une hypothèse « d'échappement » de 0,16% des patients sous Ocaliva dans les états risque faible ou modéré vers l'état risque élevé (supposé à 0% avant l'échange technique), afin de refléter la proportion de patients répondeurs qui ne restent pas stables après 12 mois. Cette valeur d'échappement est dérivée du taux de décompensation observés chez les répondeurs à l'AUDC d'après la publication de Harms et al. 2015 pour le Global PBC Study Group²⁰ ; à savoir qu' « il est fait l'hypothèse que les patients répondeurs à Ocaliva® auront le même type d'évolution que les patients répondeurs à l'AUDC selon le GLOBE score ».

L'industriel justifie cette hypothèse sur la base d'un effet prolongé d'Ocaliva après 1 an, qui ne se retrouverait pas chez les patients sous AUDC répondeurs. Il peut effectivement être raisonnable de penser qu'un patient initialement insuffisamment répondeur à l'AUDC qui

²⁰ Harms MH, Lammers WJ, Janssen HLA. Decompensating events in primary biliary cholangitis. AASLD. 2015 nov 14; San Francisco, California.

répond finalement après 12 mois, aura une évolution plus incertaine qu’un patient sous Ocaliva pour lequel la progression est contrôlée. Cependant, même si cela peut être contestable, il peut aussi être argumenté à l’inverse et de manière conservatrice, qu’une proportion des patients initialement insuffisamment répondeurs à l’AUDC le deviennent après 12 mois (a priori 10% des patients peuvent être considérés dès lors comme répondeurs), et que donc un taux de progression identique de 0,16% dérivés de la population de patients répondeurs à l’AUDC soit alors appliqué.

Ainsi, cette hypothèse de transition différente des patients répondeurs vers l’état haut risque en fonction du traitement reçu génère une très forte incertitude. Cette incertitude est d’autant plus importante que les écarts entre les probabilités utilisées entre les 2 cohortes semblent particulièrement élevés ; c.à.d. 8 à 20 fois supérieure pour AUDC : 0,16% pour Ocaliva vs. 1,27% si risque faible et 3,15% si risque modéré pour AUDC.

L’impact de cette hypothèse sur les résultats n’est pas suffisamment testé et discuté en analyse de sensibilité. En effet, une seule analyse déterministe faisant varier le taux de 3,15% à 2,52% montre que ce paramètre est celui qui a le plus d’impact sur le RCDR dans la synthèse des analyses déterministes conduites par l’industriel).

De plus, comme il a été stipulé dans les sections « Données d’entrée » et « Validation » de la modélisation, au-delà de l’incertitude pouvant être générée par cette hypothèse sur les projections de l’évolution de la réponse bilirubine/PAL après 1 an, le critère intermédiaire combiné pour extrapoler la morbi-mortalité soulève lui-même une certaine incertitude clinique. Finalement, les projections du modèle en termes de SST ne peuvent être validées à 10 et 15 ans, les résultats de l’analyse sont très difficilement interprétables à 10 ans, et ininterprétables au-delà.

5. Annexe 3 - Analyse critique détaillée du modèle d’impact budgétaire

Si l’analyse d’impact budgétaire diffère d’une analyse coût-efficacité dans ses objectifs, de nombreux éléments sont communs aux deux analyses. Dans le cas présent, les stratégies comparées, les données sources et la plupart des paramètres modélisés sont identiques (NB : la perspective est différente). Les éléments discutés dans le cadre de l’analyse critique de l’analyse coût-efficacité ; les critiques formulées et leur impact potentiel sur les conclusions restent valables dans le cadre de l’analyse d’impact budgétaire. Seuls les éléments propres à l’analyse d’impact budgétaire sont présentés et discutés dans cette section.

5.1 Objectif de l’analyse proposée

5.1.1 Objectif tels que proposé par les auteurs

L’objectif de cette évaluation est d’estimer l’impact budgétaire pour l’Assurance Maladie de la mise à disposition d’Ocaliva sur le marché français dans la CBP, en considérant les coûts à moyen terme.

Analyse critique – Objectifs :

La formulation de l’objectif de l’analyse médico-économique est acceptable, et en ligne avec l’indication revendiquée.

5.2 Choix structurants de l’analyse d’impact budgétaire

Choix structurant	Analyse de référence de l’analyse principale
Perspective	Assurance Maladies obligatoire
Horizon temporel	5 ans (jusqu’à 2021 inclus)
Actualisation	Pas d’actualisation. Coûts mis à jour à partir de l’Indice des Prix à la Consommation (IPC)
Population d’analyse	Stratifiée en deux sous-populations : <ul style="list-style-type: none"> • Patients atteints de CBP et traités par AUCD présentant une réponse insuffisante à l’AUCD • Patients atteints de CBP et actuellement non traités par AUCD suite à une intolérance à l’AUCD
Comparateurs	<ul style="list-style-type: none"> • Patients insuffisamment répondeurs à l’AUCD : <ul style="list-style-type: none"> > AOC (titration : 5 mg/j → 10 mg/j) + AUCD > AUCD (13 à 15 mg/kg/j) • Patients intolérants à l’AUCD : <ul style="list-style-type: none"> > AOC (titration : 5 mg/j → 10 mg/j) > Pas de traitement <p><u>Comparateurs exclus</u> : le budésonide et les fibrates.</p>

Analyse critique – Choix structurants :

La perspective et l’horizon temporel sont conformes aux recommandations méthodologiques de la HAS.

Le choix des comparateurs est conforme d’un point de vue réglementaire (AMM) et acceptable compte tenu des données disponibles.

5.3 Méthode et Données d’entrée

► Population simulée

Caractéristique de la population

Les caractéristiques de la population simulée sont dérivées de l’étude DESCRIPT, soient :

- un âge moyen de 56,4 ans ($\pm 12,9$ ans) ;
- un pourcentage de femme de 88,1% (333/378) ;
- un poids moyen de 66,6kg ($\pm 12,7$ kg).

Population cible

Le Tableau 18 présente les différents éléments permettant de calculer la population cible pour Ocaliva.

Il est fait l’hypothèse d’une d’incidence croissante annuelle de 0,00099% (soit 66 patients supplémentaires tous les ans).

L’industriel précise que le paramètre renseignant la part de patients diagnostiqués, estimée à 55% par une étude IMS, est soumis à une forte incertitude. Ce dernier est testé en analyse de sensibilité.

Tableau 18. Calcul de la population cible

Population cible	Part des patients	Effectif	Source
Population française totale	100%	66 627 602	Données INSEE au 1er janv. 2016 en France ²¹
Prévalence de la CBP	0,0243%	16 191	Dahlqvist 2016 ²²
Part des patients diagnostiqués	55,0%	8 900	Internal data (IMS data)
Part des patients jamais traités par AUDC	3,4%	303	DESCRIPT 2016 ²³
Part des patients actuellement non traités car intolérants	2,6%	230	DESCRIPT 2016 ²⁵
Part des patients traités par AUDC	94,0%	8 370	DESCRIPT 2016 ²⁵
Part des patients tolérants et Insuffisamment répondeurs	40,5%	3 390	DESCRIPT 2016 ²⁵ Critères de Paris I et II
Effectif de la population cible d’Ocaliva		3 620	

► **Structure du modèle**

La structure et l’estimation de la distribution des patients dans chacun des états au cours des 5 années sont issues du modèle d’efficience.

Le modèle est composé de 5 périodes de 12 mois.

► **Scénarios comparés**

Pour chaque sous-population, deux scénarios principaux sont comparés :

- le premier scénario dans lequel seul le traitement par AUDC est disponible (scénario « Sans Ocaliva ») ;
- le second scénario correspond à la disponibilité d’AUDC et d’Ocaliva pour le traitement de la CBP (scénario « Avec Ocaliva »).

Sous-population de patients	Sans Ocaliva	Avec Ocaliva®
Patients actuellement traités par AUDC mais insuffisamment répondeurs	Monothérapie par AUDC	- Bithérapie Ocaliva + AUDC - Monothérapie par AUDC
Patients intolérants à AUDC	Pas de traitement	Monothérapie par Ocaliva

► **Parts de marché**

A la demande de la HAS lors de l’échange technique, l’industriel a précisé les hypothèses²⁴ formulées pour estimer les parts de marché, à savoir :

- En moyenne, les patients ne consultent leur gastro-entérologue qu’1 à 2 fois par an, ce qui limite d’emblée la pénétration d’un nouveau médicament dont l’initiation est réservée aux spécialistes (le renouvellement des prescriptions étant souvent fait par le médecin généraliste).
- Les parts de marché fournies sont des parts de marché moyennes nationales, tous types d’établissements confondus.

²¹ INSEE. Population totale par sexe et âge au 1 er janvier 2016, France –Bilan démographique 2015 | Insee [Internet]. [cité 29 nov 2016]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1892086?sommaire=1912926>

²² Dahlqvist G, Gaouar F, Carrat F, Meurisse S, Chazouillères O, Poupon R, et al. Large-scale characterization study of patients with antimitochondrial antibodies but nonestablished primary biliary cholangitis: Dahlqvist et al. Hepatology [Internet]. nov 2016 [cité 30 nov 2016]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/hep.28859>

²³ Corpechot C, Chazouillères O, Hanslik B, Guillaume X, Pariente A. Description de la population des patients pris en charge pour CBP en France (étude DESCRIPT). 2016;Poster CA-57

²⁴ Dires d’experts & association de patients

- Le calcul a été fait en tenant compte de 4 types d’établissements selon leur implication dans la prise en charge de la CBP (données PMSI et remontées terrain) : les centres spécialisés, les CHU et CHG les plus importants, les autres CHG et cliniques privées les plus importantes et les autres centres hospitaliers et cliniques. La pénétration de marché par sous-groupe est différente et tient compte également de la force de ventes du laboratoire pour couvrir la France (8 personnes).
- Il est estimé qu’au vue de l’efficacité et de la tolérance du médicament, environ 24% des patients exposés arrêteront leur traitement après 1 an de traitement.
- Les prévisions de ventes présentées intègrent une prise en charge de 100% des patients intolérants à l’AUDC suivis dans les centres les plus importants représentant 50% des patients. Il ne semble pas possible, d’après l’industriel, d’atteindre la même prise en charge pour les 50% de patients restants suivis dans des centres très éparpillés sur le territoire.
- Enfin, les hypothèses de ventes présentées ont été faites à partir d’un taux de patients insuffisamment répondeurs à l’AUDC de 40,5% issue d’une enquête observationnelle française (DESCRIP). L’industriel précise que dans sa récente validation d’Ocaliva®, le NICE a retenu un chiffre de 20 à 30%. Il se pourrait donc que les prévisions de ventes présentées soient plutôt optimistes.

Les Tableau 19 et Tableau 20 ci-dessous présentent, les parts de marché utilisées par l’industriel dans les scénarios respectifs « sans Ocaliva » et « avec Ocaliva ».

Tableau 19. Patients insuffisamment répondeurs à l’AUDC - Parts de marché entre 2017 et 2021

Patients insuffisamment répondeurs à AUDC					
Scénario ‘Sans Ocaliva’					
	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
AUDC monothérapie	100%	100%	100%	100%	100%
Total	100%	100%	100%	100%	100%
Scénario ‘Avec Ocaliva’					
	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
OCA + AUDC (titration)	■	■	■	■	■
AUDC monothérapie	■	■	■	■	■
Total	100%	100%	100%	100%	100%

Tableau 20. Patients intolérants à l’AUDC - Parts de marché entre 2017 et 2021

Patients insuffisamment répondeurs à AUDC					
Scénario ‘Sans Ocaliva’					
	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
Absence de traitement	100%	100%	100%	100%	100%
Total	100%	100%	100%	100%	100%
Scénario ‘Avec Ocaliva’					
	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
OCA titration (5mg)	■	■	■	■	■
Absence de traitement	■	■	■	■	■
Total	100%	100%	100%	100%	100%

► **Intégration des données cliniques dans le modèle**

Les données cliniques sont similaires aux données intégrées dans le modèle médico-économique présenté précédemment.

► **Événements pris en compte dans la modélisation**

Estimation des arrêts de traitement

Des arrêts de traitement peuvent apparaître dès le début du traitement. Les taux d’arrêt observés dans l’essai POISE sont présentés dans le Tableau 21.

Tableau 21 : taux d'arrêt de traitement (POISE)

Discontinuation	AUDC seul (N = 73)	OCA titration (N = 71)
n (%)	3 (4.1%)	7 (9.9%)

Estimation des effets indésirables

Dans l’essai POISE, le prurit et la fatigue sont les deux symptômes les plus fréquemment observés chez les patients CBP.

Tableau 22 : Effets indésirables liés à au moins 5% des patients (N = 216 POISE)

Effets indésirables	AUDC seul (N = 73)	OCA titration + AUDC (N = 70)
Prurit, n (%)	27 (37.0%)	35 (50.0%)
Fatigue	8 (11.0%)	6 (8.6%)

► **Coûts**

La perspective retenue est celle de l’Assurance Maladie.

Pour les coûts issus de sources de données antérieures à 2015, une actualisation des coûts a été réalisée en utilisant l’indice des prix à la consommation disponible sur le site de l’INSEE.

Tableau 23. Coûts inclus dans l’analyse d’impact budgétaire

Etats	Coûts annuels	Sources
Traitements		
AUDC	0,001278 €/mg	Cf. modèle médico-économique
Ocaliva®	██████	Hypothèse industriel
Etats de santé et évolution		
Etat 1 : taux de bilirubine normal et PAL ≤ 1,5 LSN	290€	Ameli et TNB (à partir des recommandations de prise en charge de la CBP de l’AFEF et la SNFGE)
Etat 2 : taux de bilirubine normal et PAL > 1,5 LSN	290€	
Etat 3 : taux de bilirubine anormal ou cirrhose compensée	702€	
Cirrhose décompensée	3 782€	Suivi : recommandations AFEF/SNFGE (volume), CCAM et Ameli (tarifs) Hospi : PMSI 2008-2014 (volume), GHS mars 2016 (tarif)
Hépatocarcinome	11 745€	Deuffic-Burban et al.
Pré-Transplantation hépatique (liste d’attente)	7 267€	Hospi unité chir : Rufat et al. (vol), GHS mars 2016 (tarif) ; Transport : Rufat et al. (vol), Ameli (tarif) ; Consultation bilan sanguin et scanner : Ameli, Hospi (hors chir) : Rufat et al. (vol), GHS mars 2016 (tarif)
Transplantation hépatique	41 156€	Pondération de 4 GHS : 27C024, 27C023, 27C022, 27C021
Suivi Post-Transplantation hépatique (Année 1)	7 504€	Recommandations du CHU Paul Brousse ; Consultation médecin référent et chir : Ameli ; Hôpital de jour : GHS mars 2016 ; Médicament Tacrolimus et Prednisone : Ameli base des médicaments
Suivi Post-Transplantation hépatique (Année 2)	3 504€	
Effets secondaires		
Prurit	286€	Hypothèse 100% des patients sous cholestyramine : Améli base des médicaments
Fatigue	0€	Avis d’experts

Analyse critique – Méthode et Données d'entrée :

Population simulée

Les caractéristiques de la population issues de l'étude DESCRIPT sont acceptables.

La méthodologie pour l'estimation de la population cible est correct. Toutefois, la part de patients diagnostiqués est un paramètre à considérer avec grande prudence (55%). Cette donnée est issue d'une étude IMS non publiée, mentionnée sous la terminologie '*internal data*' et aucun rapport n'a été remis à la HAS. Aucun élément ne permet de valider cette donnée qui impacte considérablement l'estimation de la population cible. L'industriel teste ce paramètre en analyse de sensibilité en le faisant varier de 39% à 72%. La pertinence de l'étendue de la variation est incertaine.

Structure du modèle

La structure du modèle est acceptable et cohérente avec l'évaluation médico-économique.

Scénarios comparés

Les scénarios comparés sont conformes aux recommandations de la HAS.

Parts de marché

L'industriel a présenté les hypothèses prises en compte pour l'estimation des parts de marché. Une hypothèse est discutable : « *Il est estimé qu'au vue de l'efficacité et de la tolérance du médicament, environ 24% des patients exposés arrêteront leur traitement après 1 an de traitement.* ». Cette donnée ne reflète pas la proportion d'arrêt de traitement recueillie dans l'essai POISE (10% pour le bras AOC titration) et n'est pas justifiée. Par ailleurs, les arrêts de traitement sont pris en compte dans la progression des patients entre les états de santé (éventuel effet de double comptage).

Il peut aussi être noté que malgré les détails apportés par l'industriel suite à l'échange technique sur les hypothèses utilisées afin d'estimer les parts de marché, le taux de pénétration d'Ocaliva sur 5 ans peut sembler faible. Ce paramètre a été testé en analyse de sensibilité déterministe avec des variations de +/- 30% (soit des parts de marché maximales en année 5 à 46%). Un scénario au-delà de 50% de parts de marché aurait pu être intéressant pour le payeur.

Intégration des données cliniques

Les données cliniques prises en compte sont acceptables et cohérente avec l'évaluation médico-économique.

Evénements pris en compte dans la modélisation

L'estimation des arrêts de traitement est acceptable et cohérente avec l'évaluation médico-économique. Comme précisé dans la section « Parts de marché », un risque de double comptage du taux d'arrêt de traitement est source d'incertitude.

Comme pour le modèle médico-économique, la règle de sélection des EI est une fréquence de survenue supérieure 5%. L'événement indésirable 'nausées' aurait donc dû être inclus, cependant il est survenu chez 4 patients (soit 5,5%) du bras AUDC monothérapie et 4 patients (soit 5,5%) du bras AOC 10mg + AUDC, sont impacts aurait donc été nul.

Valorisation des coûts

Les coûts inclus dans l'analyse d'impact budgétaire semblent cohérents avec l'analyse d'efficacité. Il peut être noté une différence entre les valeurs des coûts unitaires associée aux différentes perspectives utilisées dans les 2 analyses, à savoir une perspective collective dans l'analyse de l'efficacité versus une perspective assurance maladie dans l'analyse d'impact budgétaire. Cependant, certaines différences entre les 2 analyses restent difficilement explicables (ex : Le suivi post-transplantation en année 1 est estimé à 5 792€ dans l'analyse de l'efficacité versus 7 504€ dans l'analyse d'impact budgétaire).

5.4 Résultats

Les résultats de l’impact budgétaire ne sont pas actualisés.

5.4.1 Analyse de référence

► Présentation des coûts

Le Tableau 24 décrit les différentiels de coûts annuels cumulés par catégorie de coûts entre les deux scénarios de traitements comparés sans et avec Ocaliva.

Tableau 24. Différentiel de coût cumulé obtenu avec la mise sur le marché d'Ocaliva

Année	1	2	3	4	5
Coût des traitements	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Coût de prise en charge de la maladie	-66 406€	-591 479€	-1 651 497€	-3 098 158€	-4 865 899€
Coût des Effets Indésirables	19 27 €	61 598€	118 757€	184 586€	256 651€
Coût total	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

► L’impact budgétaire

L’introduction d’Ocaliva dans la stratégie thérapeutique de la prise en charge du CBP est accompagnée d’une augmentation des dépenses estimée à ██████ millions d’euros en cumulé sur un horizon budgétaire de 5 ans (Tableau 25). Cette augmentation des dépenses est due principalement à l’augmentation du coût d’acquisition estimé au total à ██████ sur 5 ans.

Tableau 25. Résultats de l'analyse dans le scénario sans Ocaliva

Année	1	2	3	4	5
Coût des traitements	1 587 909€	3 247 059€	4 977 450€	6 779 082€	8 651 955€
Coût de prise en charge de la maladie	3 248 010€	8 337 406€	14 470 943€	21 506 475€	29 291 663€
Coût des Effets Indésirables	358 351 €	732 780 €	1 123 286€	1 529 870€	1 952 530€
Coût total	5 194 270€	12 317 245€	20 571679€	29 815 426€	39 896 148€

Tableau 26. Résultats de l'analyse dans le scénario avec Ocaliva

Année	1	2	3	4	5
Coût des traitements	████████	████████	████████	████████	████████
Coût de prise en charge de la maladie	3 181 604€	7 745 927€	12 819 445€	18 408 316€	24 425 764€
Coût des Effets Indésirables	377 626€	794 378€	1 242 044€	1 714 456€	2 209 181€
Coût total	████████	████████	████████	████████	████████

Tableau 27. Différentiel de coût obtenu avec la mise sur le marché d'Ocaliva

Année	1	2	3	4	5
Coût des traitements	████████	████████	████████	████████	████████
Coût de prise en charge de la maladie	-66 406€	-591 479€	-1 651 497€	-3 098 158€	-4 865 899€
Coût des Effets Indésirables	19 275€	61 598 €	118 757€	184 586€	256 651€
Coût total	████████	████████	████████	████████	████████

Tableau 28. Nombre d'événements cliniques dans le scénario sans Ocaliva

Année	1	2	3	4	5
Etat haut risque : CBP sévère	349	666	904	1125	1331
Cirrhose décompensée	170	316	469	626	784
Transplantation hépatique	24	73	131	194	262
Décès	14	71	152	254	372

Tableau 29. Nombre d'événements cliniques dans le scénario avec Ocaliva

Année	1	2	3	4	5
Etat haut risque : CBP sévère	362	616	796	958	1108
Cirrhose décompensée	163	288	408	527	644
Transplantation hépatique	23	66	110	157	206
Décès	13	64	130	208	297

Tableau 30. Différentiel d'événements obtenu avec la mise sur le marché d'Ocaliva

Année	1	2	3	4	5
Etat haut risque : CBP sévère	13	-50	-108	-167	-223
Cirrhose décompensée	-7	-28	-61	-99	-140
Transplantation hépatique	-1	-7	-20	-37	-56
Décès	0	-7	-22	-46	-76

5.5 Analyses de sensibilité

5.5.1 L’analyse de sensibilité du modèle telle que présentée par les auteurs

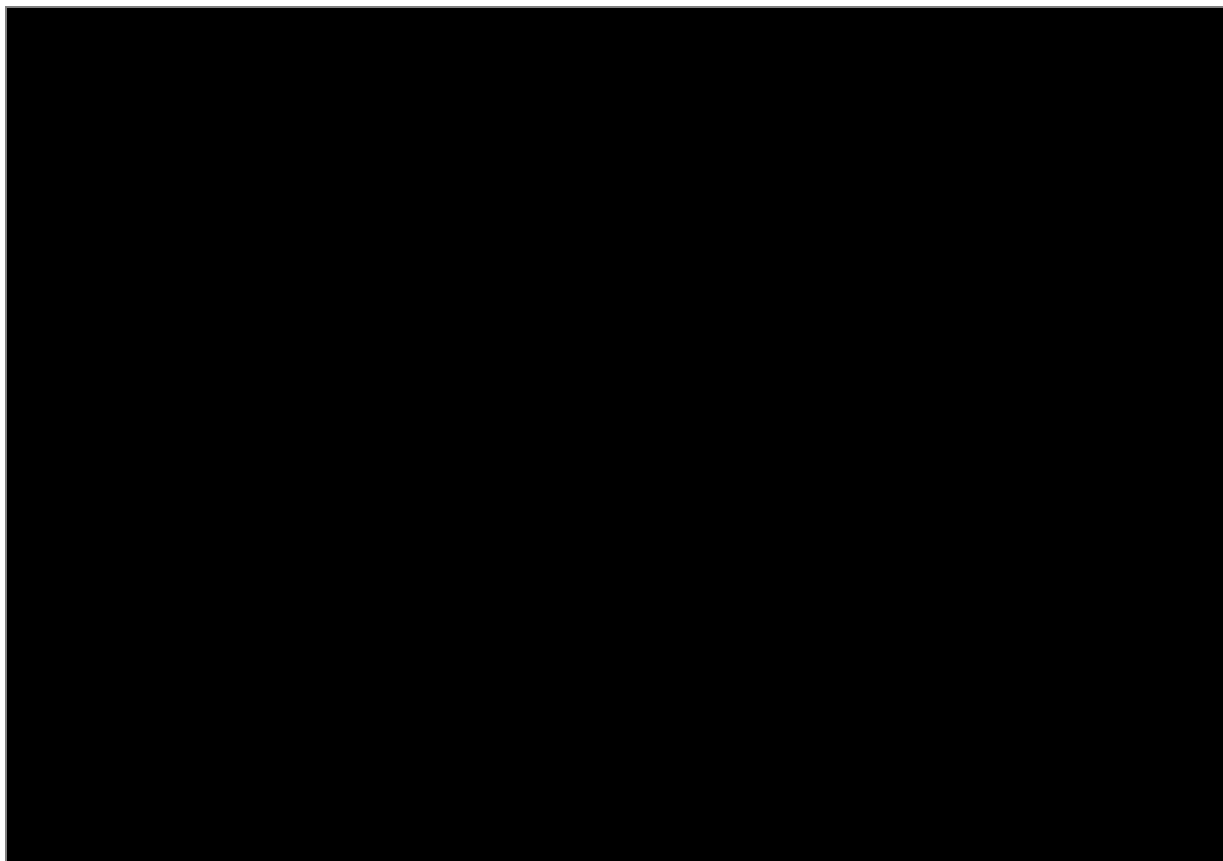
► Analyse de sensibilité déterministe

Une règle de +/- 30% par rapport à la valeur de référence a été appliquée pour le choix des bornes. Les paramètres testés sont présentés dans le Tableau 31. La Figure 19 présente le diagramme de tornado correspondant.

Tableau 31. Paramètres testés en analyse de sensibilité

Paramètres testés	Valeur de référence	Analyse de sensibilité (min – max)
Prévalence de la CBP	0,0243%	0,0170% – 0,0316%
Proportion de patients diagnostiqués	55%	39% - 72%
Croissance annuelle de la population	0,41%	0,29% - 0,53%
Incidence de la CBP	0,00099%	0,00069% - 0,00129%
Proportion de patients traités par AUCD	94%	66% - 100%
Proportion de patients intolérants à AUCD parmi les patients non traités	43%	30% - 56%
Critères de Paris	60%	42% - 77%
Part de marché OCA + AUCD A1	11%	7% - 14%
Part de marché OCA + AUCD A2	23%	16% - 30%
Part de marché OCA + AUCD A3	30%	21% - 39%
Part de marché OCA + AUCD A4	34%	24% - 44%
Part de marché OCA + AUCD A5	36%	25% - 46%
Part de marché AUCD A1	89%	63% - 100%
Part de marché AUCD A2	77%	54% - 100%
Part de marché AUCD A3	70%	49% - 91%
Part de marché AUCD A4	66%	46% - 86%
Part de marché AUCD A5	64%	45% - 84%
Coût par mg AUCD	0,00130€	0,00091€ - 0,00170€
Coût état PAL: ≤ 1.5 LSN and Bili: Normale	290€	203€ - 377€
Coût état PAL : > 1.5 LSN and Bili: Normale	290€	203€ - 377€
Coût état sévère PBC: Bili: Anormale	702€	491€ - 913€
Coût cirrhose décompensée	3 782€	2 647€ - 4 917€
Coût hépatocarcinome	11 745€	8 222€ - 15 269€
Coût état pré-transplant	7 267€	5 087€ - 9 447€
Coût de ré-émergence de la CBP	702€	491€ - 913€
Coût de transplantation hépatique	41 156€	28 809€ - 53 503€
Suivi post-transplantation A1	7 504€	5 253€ - 9 755€
Suivi post-transplantation A2	3 504€	2 453€ - 4 555€
% Prurit AUCD seul	37%	26% - 48%
% prurit OCA + AUCD	50%	35% - 65%
% prurit OCA	50%	35% - 65%
Taux d’arrêt sous AUCD	4%	3% - 5%
Taux d’arrêt sous OCA + AUCD	10%	7% - 13%
Taux d’arrêt sous OCA	10%	7% - 13%

Figure 19. Diagramme en tornade de l'analyse d'impact budgétaire



Analyse critique – Résultats :

La présentation des résultats est conforme aux recommandations de la HAS.

L'analyse de sensibilité déterministe est sujette aux critiques suivantes :

- L'impact budgétaire est particulièrement sensible à la proportion de patients diagnostiqués. Ce paramètre prend la valeur de 55% en analyse de référence et les borne 39% et 72% en analyse de sensibilité. Sans donnée supplémentaire, une certaine incertitude demeure sur la possibilité d'une valeur supérieure à 72% pour cette variable.
- Un scénario avec des parts de marché pour Ocaliva supérieures à 50% aurait pu être intéressant du point de vue du payeur.

6. Annexe 5 – Echange avec l’industriel

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

Analyse médico-économique d’Ocaliva® (acide obéticholique) associé à l’acide ursodésoxycholique ou en monothérapie, dans le traitement des patients adultes atteints de cholangite biliaire primaire

Échange technique

Les éléments **en gras** doivent être traités en priorité. Lorsque des modifications de l’analyse de référence sont demandées, l’ensemble des analyses de sensibilité mises à jour doit être fourni. Le rapport technique mis à jour suite à l’échange technique doit être fourni, en identifiant clairement les éléments modifiés, ainsi que le modèle Excel®.

Données cliniques

Il est attendu une clarification sur le choix des données cliniques pour l’obtention des probabilités de transition intégrées dans le modèle.

- 1. Il est attendu que les données cliniques issues de l’étude pivot POISE soient présentées dans le dossier, et utilisées en analyse de référence pour le comparateur de chaque sous-population du modèle (acide ursodésoxycholique (AUDC) et pas de traitement). Le cas contraire, il est attendu une justification détaillée de ce choix, et que *a minima* les résultats soient présentés en analyse en scénario.**

Explication de la question : Dans le dossier soumis à la HAS, les données individuelles de l’essai POISE pour les comparateurs (AUDC et pas de traitement) ne sont pas utilisées, ni présentées ou discutées. La seule justification retenue étant : « *Afin de refléter au mieux la progression dans le bras AUDC monothérapie, il existe d’autres données dans la littérature plus précises que les données individuelles de l’essai POISE, car basées sur un plus grand nombre de patients* », rapport technique p.52).

A titre d’exemple, le Tableau 32 présente les probabilités de transition utilisées dans la modélisation dérivées des données de l’essai POISE pour le bras Ocaliva® en titration + AUDC pour les patients présentant une réponse insuffisante à l’AUDC en utilisant un seuil PAL à 1,5 et 1,67.

Il est donc attendu une démarche similaire pour le comparateur de chaque sous-population pour les quatre cycles de la première année.

Tableau 32. Transitions durant la 1^{ère} année pour Ocaliva® + AUDC en titration issue de l’essai POISE (pour un seuil PAL à 1,67 et 1,5)

ALP threshold 1.67 x LSN																	
1	1	0	0		1	17	7	1	25	18	5	0	23	28	3	0	31
2	24	39	0		63	6	35	1	42	12	26	2	40	4	25	0	29
3	0	3	1		4	0	0	1	1	1	0	2	3	1	1	2	4
Probabilities																	
1	0.901	0.000	0.000	0.099	1.0	0.680	0.280	0.040	1.0	0.783	0.217	0.000	1.0	0.903	0.097	0.000	1.0
2	0.343	0.558	0.000	0.099	1.0	0.143	0.833	0.024	1.0	0.300	0.650	0.050	1.0	0.138	0.862	0.000	1.0
3	0.000	0.676	0.225	0.099	1.0	0.000	0.000	1.000	1.0	0.333	0.000	0.667	1.0	0.250	0.250	0.500	1.0
ALP threshold 1.5 x LSN																	
1	0	0	0		0	12	2	0	14	13	4	0	17	18	3	0	21
2	14	50	0		64	4	47	2	53	7	37	2	46	5	34	0	39
3	0	3	1		4	0	0	1	1	1	0	2	3	1	1	2	4
Probabilities																	
1	0.901	0.000	0.000	0.099	1.0	0.857	0.143	0.000	1.0	0.765	0.235	0.000	1.0	0.857	0.143	0.000	1.0
2	0.197	0.704	0.000	0.099	1.0	0.075	0.887	0.038	1.0	0.152	0.804	0.043	1.0	0.128	0.872	0.000	1.0
3	0.000	0.676	0.225	0.099	1.0	0.000	0.000	1.000	1.0	0.333	0.000	0.667	1.0	0.250	0.250	0.500	1.0

Health state 1: ALP ≤ X LSN and NB; 2: ALP > X LSN and NB; 3: (ALP ≤ X LSN or ALP > X LSN) and AB; Disc.: Discontinuation

Source: Ad-hoc table ALP and BILI shift (QC Commercial Spreadsheet ITT population – 09JUN2016)

- Il est également attendu le détail des calculs des probabilités de transition associées aux comparateurs AUDC et pas de traitement pour les trois états biochimiques dans l’analyse déposée (Tableau 14 du rapport technique, p. 53)
- Pourriez-vous expliquer le calcul de la probabilité de transition de l’état de santé « haut risque » vers l’état de santé « cirrhose décompensée » pour l’intervention Ocaliva® et les comparateurs AUDC et pas de traitement ?

Validation du modèle

Il est attendu une discussion détaillée autour de la validation du modèle.

Validation à partir de l’essai clinique POISE

4. Pour chaque sous-population, pouvez-vous injecter les données individuelles de l’essai POISE (pour Ocaliva® et les comparateurs) dans le modèle médico-économique et comparer les sorties du modèle à un an avec la répartition des patients dans les bras de l’essai POISE à 12 mois ?

Explication de la question : Il est attendu que les distributions de la population par traitement de chaque sous-population issues de la modélisation (se basant sur les données de l’étude POISE) reflètent celles de l’essai clinique à 12 mois. Le cas contraire, une discussion approfondie est attendue.

Un exemple de présentation des résultats est proposé dans le Tableau 33 ci-dessous.

Il est également demandé de discuter les éventuels écarts à 12 mois avec la publication de Samur et al. 2016 (voir exemple Tableau 33).

Tableau 33. Efficacité des bras Ocaliva® titration+AUDC et AUDC après 12 mois chez les patients présentant une réponse inadéquate à l’AUDC dans le modèle Ocaliva® et dans Samur et al. 2016

	POISE (PAL ≤1,67)		Modèle (PAL ≤1,5)		Modèle (PAL ≤1,67)		Samur 2016 (PAL ≤1,67)	
	AOct + AUDC	AUDC	AOct + AUDC	AUDC	AOct + AUDC	AUDC	AOct + AUDC	AUDC
PAL ≤ Seuil + Bilirubine normale	46 %	10 %	x %	x %	x %	x %	x %	x %
PAL > Seuil + Bilirubine normale	x %	x %	x %	x %	x %	x %	x %	x %
PAL ≤ Seuil + Bilirubine anormale	x %	x %	x %	x %	x %	x %	x %	x %
PAL > Seuil + Bilirubine anormale	x %	x %					x %	x %

AOct : acide obéticholique (Ocaliva®) en titration ; AUDC : acide ursodésoxycholique

Validation à partir de la littérature

5. Plusieurs études internationales présentent des données de survie sans transplantation (SST) à 10 ans et 15 ans. Une comparaison détaillée des résultats du modèle avec la littérature et une discussion approfondie sont attendues.

Explication de la question : Par exemple, dans le paragraphe 6.9.2 Validation externe (p. 75 du rapport technique du modèle médico-économique), il est mentionné que les résultats du modèle ont été comparés aux courbes de SST estimées dans POISE à partir des scores de risque GLOBE et UK, en faisant référence à la publication par Harms et al. 2016 (référence 48 du rapport), mais aucun élément n’est apporté.

Il est attendu que vous présentiez les résultats sous forme de tableau (cf. Tableau 34 à titre d’exemple, le tableau pouvant inclure d’autres publications) et éventuellement sous forme de graphiques.

Tableau 34. Comparaison résultats SST à 10 et 15 ans entre le modèle, Harms et al. 2016 et la modélisation par Samur et al. 2016

SST	Modèle Ocaliva	Harms 2016 (PBC Global)	Modèle Samur 2016
A 10 ans			
AOct + AUDC	x %	x %	x %
AUDC	x %	x %	x %
A 15 ans			
AOct + AUDC	x %	x %	x %
AUDC	x %	x %	x %

AOct : acide obéticholique (Ocaliva®) en titration ; AUDC : acide ursodésoxycholique ; SST : survie sans transplantation

6. Pouvez-vous discuter les résultats du modèle médico-économique d’Ocaliva® par rapport aux résultats du modèle de Samur et al. 2016 ?

Explication de la question : Il semblerait que les résultats en termes de QALYs actualisés pour les bras Ocaliva®+AUDC soient assez proches entre les deux publications (12,13 QALYs pour le modèle déposé par l’industriel versus 11,78 QALYs pour le modèle de Samur et al. 2016), alors qu’un écart plus important est observé pour le bras AUDC (6,67 QALYs pour le modèle déposé par l’industriel versus 10,74 QALYs pour le modèle de Samur et al. 2016).

Validation à partir de données américaines

7. Pouvez-vous fournir plus de détails sur la comparaison du nombre de transplantations hépatiques à 15 ans entre la modélisation et les données américaines, à savoir les sources (publications, sites, etc.), les valeurs utilisées, les hypothèses, etc.

Explication de la question : Une comparaison avec les données en ligne « Organ Procurement and Transplantation Network » du nombre de transplantations du foie aux Etats-Unis est proposée dans le rapport technique (page 75). Le chiffre de 2 912 transplantations hépatiques sur 15 ans dont la raison principale était la cholangite biliaire primitive (CBP et excluant les patients avec un CHC ou une cirrhose comme raison principale) est comparé aux 2 876 transplantations issues du modèle en utilisant les paramètres démographiques du modèle US et en supposant à 15 000 le nombre de patients à risque de progression vers une transplantation sur base de données épidémiologiques et de marché. Il est attendu davantage de détails sur les éléments suivants pour pouvoir valider cette analyse :

- le lien pour les données en ligne permettant de retrouver le chiffre de 2 912 transplantations ;
- les paramètres démographiques du modèle US utilisé ;
- comment les données ont-elles été intégrées dans le modèle français ;
- les sources et les valeurs des données épidémiologiques et de marché ;
- comment le chiffre de 15 000 patients a-t-il été calculé ?

Validation de la survie globale dans le modèle :

8. Pouvez-vous fournir les proportions de patients en vie à 1 an, 5 ans, 10 ans, 20 ans, 30 ans, 40 ans et 50 ans par sous-population et pour tous les traitements comparés ? Ces résultats doivent être présentés dans un tableau (cf. Tableau 35, à titre d’exemple). Pouvez-vous évaluer et discuter la plausibilité de ces résultats par rapport aux données issues des essais cliniques et des données de vie réelles (de préférence françaises) si disponibles ? Pouvez-vous comparer ces résultats avec ceux de la population générale française ?

Explication de la question : Il semble que pour l’intervention Ocaliva® titration + AUCD, environ 45% des patients (88% de femmes) atteignent l’âge de 90 ans, et ceci en sachant que les patients simulés dans le modèle sont des patients qui entrent dans le modèle dans un état modéré ou sévère de la pathologie.

Tableau 35. Validation de la survie globale du modèle médico-économique

% survie	Patients insuffisamment répondeurs à l’AUCD		Patients intolérants à l’AUCD	
	Ocaliva® + AUCD	AUCD	Ocaliva®	Pas de traitement
HT				
1 an				
5 ans				
10 ans				
20 ans				
30 ans				
40 ans				
50 ans				

Choix structurants

Stratégies comparées

9. Pouvez-vous fournir des données en vie réelle (en termes de parts de marché, par exemple) sur l’utilisation des fibrates chez les patients atteints de CBP ?
En l’absence de données disponibles, le recueil d’avis d’experts est acceptable, dans la mesure où le recueil est rigoureusement réalisé.

Modélisation

Etats de santé du modèle

10. Pouvez-vous clarifier la définition de l’état de santé 3 de la CBP (« haut risque ») et discutez votre choix de combiner des critères biologiques (PAL et bilirubine) et histologiques (cirrhose compensée) ?

Hypothèses du modèle

11. Dans le poster par Corpechot et al. 2016²⁵, les auteurs précisent que parmi les 365 patients observés recevant de l’AUCD, dans près de la moitié des cas (49,5%) la posologie de l’AUCD a été augmentée pour améliorer l’efficacité. Pouvez-vous comparer la posologie observée dans l’étude Corpechot et al. 2016 aux posologies observées dans les études/registres utilisés pour calculer les probabilités de transition du comparateur AUCD, et discuter les différences ?
12. **Les hypothèses de projection après un an dans les états de santé « risque faible » et « risque modéré » sont différentes entre l’intervention Ocaliva® et les comparateurs AUCD et pas de traitement. Il est attendu une hypothèse similaire pour les différents traitements (à savoir pas de progression ou l’application de probabilités de transition identiques), et que l’hypothèse non retenue soit testée en analyse en scénario.**

Le cas contraire, une discussion approfondie sur ce point est attendue.

Explication de la demande : Pour l’intervention Ocaliva®, il est fait l’hypothèse que l’état de santé des patients répondeurs sous Ocaliva® ne se dégrade pas après 12 mois : « *le modèle fait l’hypothèse qu’il n’y a pas de progression additionnelle depuis les états « faible risque » et « risque modéré » vers l’état « haut risque » au-delà de la première année* », et ce sur base d’une étude à long terme par Kowdley et al. 2015 (seulement l’abstract est fourni dans le dossier). Pour le comparateur AUCD, les patients ont une probabilité de transition constante au cours du temps de passer de l’état « risque faible » et de l’état « risque modéré » vers l’état « risque sévère ».

Arrêt de traitement

13. Pouvez-vous détailler la méthodologie utilisée pour simuler la progression de la pathologie chez les patients ayant interrompu leur traitement (représentant environ 10 % des patients pour le bras Ocaliva® et environ 4 % pour le bras AUCD ; section 6.4.3. du rapport p. 56) ?
Les probabilités de transitions sont-elles identiques dans les deux traitements comparés, ou est-il fait l’hypothèse d’un effet post-traitement d’Ocaliva® par rapport à l’AUCD ? Merci de discuter les choix faits et leurs impacts sur les résultats.
- Explication de la question : Il est attendu que vous détailliez les calculs et les valeurs de probabilité pour chaque traitement et état du modèle dans la phase post-discontinuation.

Evénements indésirables

14. Pouvez-vous présenter, dans un tableau :
- l’ensemble des événements indésirables émergents liés au traitement (et non seulement les événements indésirables liés au traitement retenus dans le modèle) ;
 - les événements indésirables émergents liés au traitement (et non seulement les EI liés au traitement retenus dans le modèle) par grade de sévérité.
15. Pouvez-vous confirmer que votre règle de sélection des événements indésirables liés au traitement est le seuil de 5% ?
16. Il est attendu que des désutilités et des coûts soient appliqués à tous les événements indésirables retenus dans le modèle (dont nausées et fatigue), selon votre règle de sélection. Si non, il est attendu que vous justifiez clairement votre approche.

²⁵ Corpechot et al. Description de la population des patients pris en charge pour CBP en France (Etude DESCRIPT). 79^{ème} Journées Scientifiques de l’AFEF. CA-57. 2016.

Identification, mesure et valorisation des états de santé

17. Pourriez-vous fournir l’ensemble des publications mentionnées dans le rapport technique, notamment dans la section ‘Identification, mesure et valorisation des états de santé’ ?

Explication de la demande: Par exemple, la publication de Aberg et al. 2012, de Bondini et al. 2007, etc.

18. Il est attendu que vous discutiez le fait d’appliquer des utilités spécifiques aux patients atteints d’hépatite C chronique aux patients atteints de cholangite biliaire primitive (caractéristiques des patients, comorbidités, etc.).

Explication de la demande : Les caractéristiques de patients atteints d’hépatite C chronique interrogés dans l’étude de Pol et al. (âge moyen $47,1 \pm 14,1$ ans, 58,8 % d’hommes) semblent diverger de celles des patients simulés dans le modèle ($56,4 \pm 12,9$ ans, 11,9 % d’hommes). Par ailleurs, il est mentionné dans Pol et al. que le nombre de comorbidités associées a un impact significativement négatif sur les scores de qualité de vie.

Identification, mesure et valorisation des coûts

19. Des différences ont été observées sur la valorisation des coûts entre le modèle médico-économique et l’analyse d’impact budgétaire. Une justification claire est attendue, si non une correction de ces coûts.

Explication de la demande : les coûts observés dans le modèle médico-économique et l’analyse d’impact budgétaire sont rapportés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 36. Coûts rapportés dans le modèle médico-économique et dans l’analyse d’impact budgétaire

	Modèle médico-économique	Analyse d’impact budgétaire
CBP - Etat 1 « faible risque »	315 €	290 €
CBP - Etat 2 « risque modéré »	315 €	290 €
CBP - Etat 3 « haut risque »	780 €	702 €
Cirrhose décompensée	8 300 €	3 782 €
Hépatocarcinome cellulaire	13 370 €	11 745 €
Pré-transplantation	11 773 €	7 267 €
Ré-émergence de la CBP	780 €	702 €
Transplantation	63 993 €	41 156 €
Post-transplantation		
Suivi transplantation Année 1	5 792 €	7 504 €
Suivi transplantation Année 2	5 792 €	3 504 €
Prurit	320,21 €	285,5 €

Résultats et analyses de sensibilité

Analyses de sensibilité déterministes

20. Il est attendu un tableau de résultat présentant l’ensemble des paramètres mentionnés à la page 73 du rapport technique et donc testés en analyse de sensibilité déterministe.

Explication de la demande : A titre d’exemple, il est précisé dans le rapport technique (p.73) que les paramètres de coûts sont testés en analyse de sensibilité déterministe, pour autant ils n’apparaissent pas dans le tableau de résultat de l’ASD (tableau 35, rapport technique p. 84).

Analyses de sensibilité en scénarios

21. Pourriez-vous réaliser un scénario en intégrant les valeurs d’utilité de Longworth et al., spécifiques de la cholangite biliaire primitive ?

Analyse d’impact budgétaire

L’analyse d’impact budgétaire (AIB) constitue un complément important de l’analyse de l’efficience dans un objectif d’aide à la décision même si, dans le cadre de ce dossier, sa mise en œuvre est optionnelle.

Documenter l’impact budgétaire du remboursement d’un traitement nécessite une méthodologie rigoureuse. Les questions suivantes ont ainsi été formulées afin d’aider à la compréhension et à l’analyse des éléments fournis.

Compte tenu du fait que la plupart des données utilisées pour réaliser l’AIB proviennent de l’analyse coût-efficacité, il est attendu que l’AIB soit mise à jour conformément aux questions posées dans la section précédente.

Choix structurants

- 22. Comme pour l’analyse de l’efficience, il est attendu une analyse intégrant les données de l’essai POISE pour les comparateurs.**

Parts de marché

- 23. Pouvez-vous détailler les hypothèses faites pour les parts de marché pour les deux scénarios ?**
Explication de la question : Comment expliquez-vous que des patients non répondeurs à l’AUDC soit toujours traités par AUDC en monothérapie (64 % en année 5) et que des patients intolérants ne soient pas davantage traités par Ocaliva® (seulement 49 % en année 5) ?
- 24. Une discussion sur la possibilité qu’Ocaliva® phagocyte une plus grande proportion du marché (par exemple 80 à 100 %) est attendue.**

A la suite du projet d’avis validé le 13 juin 2017 l’industriel a souhaité présenter ses commentaires lors d’une audition qui a eu lieu le 12 septembre 2017.

Bibliographie

HAS. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. Saint-Denis la Plaine 2011: HAS.
Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf

~



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