



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

---

## ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

---

AVIS ECONOMIQUE

# HEPCLUDEX (bulévirtide)

Traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite delta

Validé par la CEESP le 12 janvier 2021

---

# Sommaire

---

<b>1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé</b>	<b>4</b>
1.1. Avis de la CEESP	4
1.1.1. Sur le contexte	4
1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience	5
1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire	7
1.1.4. Conclusion de la commission	8
1.1.5. Données complémentaires	
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	
<b>2. Complément A. Contexte de la demande</b>	<b>9</b>
<b>3. Complément B. Tableaux de synthèse</b>	<b>9</b>
3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique	<b>13</b>
3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	<b>16</b>
3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique	16
3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	24
<b>4. Complément C. Analyse critique et résultats de l'étude d'efficience</b>	<b>27</b>
4.1. Présentation et analyse critique de la méthodologie	30
4.1.1. Objectif de l'étude d'efficience	<b>33</b>
4.1.2. Choix structurant	33
4.1.3. Modélisation	34
4.1.4. Mesure et valorisation des états de santé en utilité	36
4.1.5. Mesure et valorisation des coûts	59
4.1.6. Validation	63
4.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	71
4.2.1. Résultats dans l'analyse de référence	77
4.2.2. Analyse de l'incertitude dans l'analyse de référence	80
4.2.3. Incertitude liée aux prix de bulévirtide	83
4.3. Discussion et conclusion	90
4.3.1. Discussion et conclusion de l'industriel	90
4.3.2. Discussion et conclusion de la HAS	91
<b>Complément D. Analyse critique et résultats de l'analyse d'impact budgétaire</b>	<b>94</b>
4.4. Présentation et analyse critique de la méthodologie	94

4.4.1. Objectif de l'analyse proposée	94
4.4.2. Choix structurant de l'analyse d'impact budgétaire	94
4.4.3. Méthode et hypothèses	96
4.5. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	103
4.5.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire	103
4.5.2. Analyses de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire	107
4.6. Discussion et conclusion	109
<b>Table des annexes</b>	<b>110</b>
<b>Table des illustrations et des tableaux</b>	<b>126</b>
<b>Références bibliographiques</b>	<b>130</b>
<b>Abréviations et acronymes</b>	<b>133</b>

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) 

Haute Autorité de santé – Service communication information  
5 avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis la Plaine Cedex. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00  
© Haute Autorité de santé – janvier 2021 – ISBN :

# 1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé

## 1.1. Avis de la CEESP

### 1.1.1. Sur le contexte

#### 1.1.1.1. Informations générales

L'évaluation, présentée par la société MYR GmbH, soutient une demande d'inscription d'HEPCLUDEX (bulévirtide) 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.

La demande de remboursement concerne la population des patients adultes dans le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite D (VHD), avec une maladie hépatique compensée dont le plasma (ou le sérum) a été testé positif pour l'ARN du VHD. La demande de remboursement est superposable à l'indication de l'AMM conditionnelle obtenue le 31/07/2020 en procédure centralisée.

L'industriel estime la population cible entre 594 et 834 patients par an.

Le montant de l'indemnité maximale en ATU/post-ATU publiée sur le site du CEPS au 24/12/2020 était de [REDACTED] pour [REDACTED]

#### 1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) ;
- un RDCR de 821 528 €/QALY pour les patients éligibles au PEG IFN $\alpha$  - **non retenu par la CEESP** - et de 483 748 €/QALY pour les patients inéligibles au PEG IFN $\alpha$  *versus* la prise en charge standard - **non retenu par la CEESP** - au prix de [REDACTED] appliqué dans la modélisation ;
- un impact budgétaire de [REDACTED] d'euros sur trois ans au prix de [REDACTED] appliqué dans la modélisation.

Le chiffre d'affaires prévisionnel d'HEPCLUDEX (bulévirtide) pour l'ensemble de ses indications est estimé par l'industriel à [REDACTED] TTC sur la période correspondant à la 2<sup>e</sup> année pleine de commercialisation.

L'industriel ne revendique pas d'impact sur l'organisation des soins, des pratiques ou sur la prise en charge des patients.

#### 1.1.1.3. Autre(s) indication(s) et extension(s) à venir

L'industriel ne mentionne aucune étude en cours susceptible de donner lieu à des extensions d'indication.

#### 1.1.1.4. Contribution d'association(s) de patients ou d'usagers

Dans le cadre de ce dossier, la contribution du Collectif inter associatif TRT-5-CHV a été transmise à la HAS. Cette contribution se fonde sur les informations recueillies lors de réunions à l'ANRS, à l'ANSM, ainsi qu'avec le Laboratoire MYR Pharma en 2019 et janvier 2020. Les dossiers disponibles sur le site de l'EMA ont également été utilisés.

Cette contribution met en avant le besoin médical pour les patients coinfectés par le VHB/VHD. Dans cette perspective, le bulévirtide est le traitement le plus avancé, ses résultats sont prometteurs et sa tolérance est bonne. La contribution insiste cependant sur le fait que le traitement par bulévirtide est contraignant et que tous les résultats associés à ce traitement n'ont pas encore été obtenus. La synthèse évoque notamment la possibilité d'augmenter la dose de bulévirtide à 10 mg en cas de réponse insuffisante (dosage non retenu par l'AMM) et de compléter le traitement par du PEG IFN $\alpha$ , la contre-indication en cas d'hépatite décompensée, l'absence de données disponibles pour la prise en charge des patients coinfectés VIH/VHB/VHD ou le fait qu'inhiber la réplication virale D pourrait être à l'origine de réactivations virales B. Le collectif souligne être en attente des résultats de l'observatoire BuleDelta (intégrant des questionnaires « qualité de vie »). La synthèse se conclut sur le souhait du collectif TRT-5-CHV que « le bulévirtide soit pris en charge par la solidarité nationale et soit accessible à tous les patients VHB/VHD dont l'état de santé nécessite ce traitement « contraignant » ».

## 1.1.2. Sur l'analyse de l'efficacité

### 1.1.2.1. Concernant l'objectif de l'analyse

L'industriel indique que l'objectif est d'analyser l'efficacité de bulévirtide dans la stratégie thérapeutique considérant toutes les options thérapeutiques dans le traitement du VHD. Pour répondre à cet objectif, l'industriel présente deux analyses en sous-population :

- l'une portant sur les patients éligibles au PEG IFN $\alpha$ , dans laquelle bulévirtide en association au PEG IFN $\alpha$  a été comparé au PEG IFN $\alpha$  seul,
- et l'autre sur les patients non éligibles au PEG IFN $\alpha$  dans laquelle bulévirtide est comparé à la prise en charge standard (représentée par un anti VHB, le ténofovir disoproxil fumarate (TDF)).

L'analyse de l'efficacité de bulévirtide dans le VHD se heurte à trois difficultés liées au fait qu'une hépatite D est forcément associée à la présence d'une hépatite B. La prise en charge de l'hépatite D ne peut donc être analysée indépendamment de celle de l'hépatite B, or :

- la place de PEG IFN $\alpha$  dans la prise en charge du VHB/VHD est complexe. Si ce traitement dispose d'une AMM seulement dans le VHB, c'est le seul traitement mentionné dans les recommandations comme susceptible d'être efficace dans la prise en charge de l'hépatite D. De plus, ce traitement est connu pour être associé à des événements indésirables importants. L'hypothèse que, dans l'indication envisagée, la décision clinique de prescrire bulévirtide à un patient est indépendante de celle de prescrire PEG IFN $\alpha$  est forte.
- En outre, l'association de bulévirtide au PEG IFN $\alpha$  n'est pas une option envisagée dans le RCP. La place de l'association bulévirtide + PEG IFN $\alpha$  dans la prise en charge n'est donc pas clairement définie dans le contexte administratif.
- Enfin, les traitements par bulévirtide et PEG IFN $\alpha$  ont des effets attendus sur l'hépatite D et B simultanément ; la non prise en compte dans le modèle des effets potentiels sur l'hépatite B limite la portée des conclusions.

Considérant ces éléments, la portée de l'analyse de l'efficacité est limitée et répond à un objectif plus restreint que celui énoncé par l'industriel.

L'objectif auquel répond l'analyse soumise est de documenter l'efficacité de bulévirtide dans la prise en charge de l'hépatite D sous les hypothèses suivantes : TDF et PEG IFN $\alpha$  sont des traitements utilisés uniquement contre le VHB, l'introduction du bulévirtide n'a aucun impact sur le VHB et sa prise en charge. Ces hypothèses fortes, non cohérentes avec les connaissances disponibles, limitent la portée des conclusions attendues de l'analyse proposée.

### 1.1.2.2. En ce qui concerne la conformité méthodologique

Concernant la sous-population des patients non éligibles au PEG IFN $\alpha$ , la méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat du produit soulève 1 réserve majeure<sup>1</sup> portant sur les données d'efficacité comparatives intégrées dans le modèle (cf. tableau de synthèse des réserves).

Concernant la sous-population des patients éligibles au PEG IFN $\alpha$ , la méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat du produit soulève 8 réserves importantes (cf. tableau de synthèse des réserves) portant sur :

- l'analyse ne répond pas à l'objectif tel que défini par l'industriel, les résultats sont interprétables uniquement sous des hypothèses fortes non cohérentes avec les connaissances disponibles.
- L'analyse de la représentativité de la population simulée et la transposabilité des résultats sont limitées considérant les caractéristiques de la population simulée.
- La durée de simulation est trop longue compte tenu des données disponibles et de l'incertitude générée par leur extrapolation.
- Les données cliniques disponibles ne sont pas cohérentes avec ce que cherche à documenter le modèle.
- L'absence d'effets cumulatifs liée à l'application de deux odds ratio pour estimer les probabilités de transition avec une charge virale indétectable n'est pas suffisamment explicitée.
- Le gain d'utilité appliqué au statut ARND (-) ou AgHBs (-) repose sur une hypothèse non corroborée pouvant être argumentée mais dont la mesure est arbitraire.
- La modélisation des arrêts de traitement pour séroconversion n'est pas conforme au RCP et attendue sous-estimer les coûts de traitement.
- Les résultats de l'analyse probabiliste, non cohérents avec l'analyse principale, ne sont pas exploitables.

### 1.1.2.3. En ce qui concerne l'efficience

#### **Dans la population non éligible au PEG IFN $\alpha$**

Le RDCR de bulévirtide *versus* la prise en charge standard pour les patients non éligible au PEG IFN $\alpha$  estimé par l'industriel à 483 748 €/QALY est invalidé. L'analyse soulève une réserve majeure en raison des données d'efficacité comparatives introduites dans le modèle.

Les données utilisées reposent en effet sur une comparaison naïve entre les bras de deux essais cliniques distincts (MYR 202 et MYR 203) ne mesurant pas les mêmes résultats et ne portant pas sur les mêmes populations. Ce choix visant à rendre cohérente les deux analyses en sous population n'est méthodologiquement pas conforme et ne permet pas la comparaison annoncée de bulévirtide en association à la prise en charge standard (incluant un anti VHB, le TDF) vs la prise en charge standard seule. L'usage de bulévirtide en monothérapie pourrait ne pas être représentatif des pratiques notamment pour les patients dont le VHB est actif.

#### **Dans la population éligible au PEG IFN $\alpha$**

Dans cette sous-population, au prix revendiqué et en considérant que l'introduction de bulévirtide n'a pas d'impact sur le choix d'un traitement par PEG IFN $\alpha$ , le RDCR de bulévirtide + PEG IFN $\alpha$  vs PEG IFN $\alpha$  est estimé à 821 528 €/QALY. L'incertitude autour de ce résultat est majeure.

La première source d'incertitude provient des données disponibles :

---

<sup>1</sup> Seule la réserve invalidant les résultats est reportée concernant cette sous-population. Cependant, les réserves importantes énoncées en relation avec la sous-population des patients éligibles au PEG IFN  $\alpha$  s'appliquent également à cette sous-population.

- elles portent sur un très faible effectif de patients après une courte durée de traitement. Par ailleurs, ces données, de courte période, sont extrapolées sur tout l’horizon temporel en considérant qu’il n’y a pas de perte d’efficacité au cours du temps. L’incertitude générée par l’allongement de la durée de simulation est favorable au produit évalué et a un impact majeur sur les résultats dans la sous population d’analyse éligible au PEG INFα. En limitant la durée de simulation à 10 ans, le RDCR augmente de 326%.
- l’importance de l’incertitude associée aux données d’efficacité est notable dans les résultats des analyses de sensibilité déterministes, prise en compte de la variabilité du taux de séroconversion AgHBs (-) sous bulévirtide induit une variation du RDCR entre -85,2% et 432,2%. Avec une hypothèse plus conservatrice appliquant des taux de séroconversion et des probabilités de rechutes identiques aux deux options, le RDCR augmente de 163%.
- les données cliniques intégrées dans le modèle ne sont pas cohérentes avec ce que cherche à documenter le modèle puisqu’elles concernent l’efficacité du traitement après 24 semaines d’arrêt alors que le modèle simule une poursuite du traitement en cas de réponse.

La seconde source d’incertitude provient de la valorisation en gain d’utilité de l’efficacité observée. Il a été fait le choix d’appliquer un gain de 0,05 des lors que la charge virale devient indétectable indépendamment d’un changement d’état de santé. Or, ce choix repose sur une hypothèse, argumentée, mais dont la mesure est arbitraire et qui a un impact majeur sur le RDCR : augmentation de 308% si elle n’est pas appliquée.

La troisième source d’incertitude provient de la modélisation de l’effet du traitement sur l’histoire naturelle de la maladie. Bulévirtide a un impact attendu sur la charge virale de l’hépatite D. Le modèle fait l’hypothèse que cette diminution de la charge virale modifie l’histoire naturelle de la progression de la maladie hépatique. La corrélation entre le statut de l’infection et l’évolution des patients dans les états de santé de la maladie repose sur une source non française dont l’utilisation pour estimer les probabilités de transition avec une charge virale indétectable pose question notamment en ce qui concerne le choix d’appliquer un odds ratio traitement et un autre lié au statut de l’infection. Selon la méthode d’estimation retenue (non clairement explicitée), il pourrait y avoir un effet cumulatif. Si l’odds ratio traitement n’est pas appliqué, le RDCR augmente de 32%.

La quatrième source d’incertitude est associée à la durée de traitement. Dans le modèle, les patients sont supposés poursuivre le traitement jusqu’à atteindre la séroconversion en référence au RCP. Or, le RCP précise un délai de 6 mois en séroconversion avant arrêt du traitement. La durée de traitement modélisée est donc attendue sous-estimée avec un impact favorable au traitement quant à l’estimation des coûts.

Enfin, en raison des choix retenus pour construire les analyses de sensibilité probabilistes, les résultats sont très divergents de ceux des analyses principales et ne sont pas exploitables.

### **1.1.3. Sur l’analyse d’impact budgétaire**

#### **1.1.3.1. En ce qui concerne l’objectif**

L’analyse de l’impact budgétaire a pour objectif d’étudier l’impact sur les dépenses de l’assurance maladie de l’introduction de bulévirtide, dans la population de l’indication concernée.

L’analyse d’impact budgétaire soumise répond à un objectif plus restreint considérant l’hypothèse que l’introduction de bulévirtide n’a aucun impact sur le VHB et sa prise en charge.

### 1.1.3.2. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'évaluation de l'impact budgétaire de bulévirtide soulève 5 réserves importantes dont 3 spécifiques à l'analyse d'impact budgétaire (cf. tableau de synthèse) portant sur :

- l'estimation de la population cible ;
- le choix d'une population cible constante sur 3 ans ;
- les données d'efficacité utilisées concernant bulévirtide.

### 1.1.3.3. En ce qui concerne l'impact budgétaire

L'impact budgétaire estimé par l'industriel est de [REDACTED] d'euros sur trois ans pour [REDACTED] patients-année.

Le montant d'impact budgétaire est certainement sous-estimé en raison de la sous-estimation de la population cible. Les analyses de sensibilité montrent qu'une variation de +10% de la population cible augmente l'impact budgétaire de 10%.

Par ailleurs, les parts de marché ne sont pas justifiées et semblent faibles en l'absence d'alternative disponible. Après trois ans, les parts de marché simulées sont supposées continuer d'augmenter. La pénétration du marché envisagée ne permet donc pas d'estimer l'impact budgétaire effectif en pleine utilisation.

Enfin, les résultats de l'analyse d'impact budgétaire sont à interpréter au regard du choix de la structure du modèle. Le modèle choisi est une simplification de la réalité supposant une constante de la population à traiter chaque année. La dynamique de l'évolution de la population prévalente n'est pas modélisée (patients guéris ou décédés ajustés par les nouveaux entrants). Ce choix permet d'estimer l'impact budgétaire pour traiter chaque année une certaine proportion de patient indépendamment de leur évolution. Dans cette perspective, les données cliniques impactent très peu l'estimation.

Il est noté que, bien qu'elles aient peu d'impact, les données d'efficacité utilisées sont des données poolées issues de deux sources différentes non cohérentes entre elles. Le mixte de données sous traitement par bulévirtide + TDF à 24 semaines (MYR 202) avec des données à 72 semaines (MYR 203) comprenant 48 semaines de traitement par bulévirtide en monothérapie et 24 semaines d'arrêt n'est pas conforme.

### 1.1.4. Conclusion de la commission

Compte tenu de ce qui précède, la Commission de l'évaluation économique et de santé publique conclut que :

- dans la population des patients non éligibles au PEG IFN $\alpha$ , les données d'efficacité comparatives intégrées dans le modèle ne reposent pas sur une méthode acceptable. Le choix des données retenus par l'industriel invalide les résultats de l'analyse ;
- dans la population des patients éligibles au PEG IFN $\alpha$ , les résultats de l'analyse de l'efficacité sont entourés d'une incertitude majeure associée à l'estimation de l'impact du traitement sur la maladie et ses conséquences quant aux complications hépatiques. La sensibilité du RDCR aux paramètres et aux choix de l'industriel dans cette analyse ne permet pas de définir les conditions de l'efficacité de bulévirtide *versus* la prise en charge standard.
- L'impact budgétaire estimé à [REDACTED] d'euros sur trois ans pour [REDACTED] est certainement sous-estimé.

Considérant les réserves méthodologiques énoncées, la CEESP conclut que l'impact budgétaire à 3 ans de bulévirtide dans le traitement des patients adultes atteints d'une hépatite D chronique est attendu autour de [REDACTED] d'euros pour une efficacité non démontrée. L'arrivée de bulévirtide multiplierait par 109 le budget de l'assurance maladie par rapport à la prise en charge actuelle.

### 1.1.5. Données complémentaires

Considérant les sources d'incertitude identifiées, les résultats l'analyse de l'efficacité ont besoin d'être corroborés par des données recueillies en en vie réelle, visant notamment à documenter :

- la place des anti VHB dans la prise en charge du VHD/VHB avec l'introduction d'un anti VHD ;
- l'efficacité sous traitement et son évolution dans des conditions de prescription en accord avec le RCP (durée maximale) ;
- les durées de traitements ;
- l'impact du statut de l'infection sur l'évolution des complications hépatiques ;
- les scores d'utilité associés aux statuts de l'infection.

## 1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

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 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficacité

Libellé de la réserve	-	+	++
<b>Objectif</b>			
Analyse ne répondant pas à l'objectif tel que défini par l'industriel. L'objectif est d'analyser l'efficacité de l'introduction de bulévirtide <i>versus</i> la prise en charge standard en supposant que l'introduction de bulévirtide n'a aucun impact sur le VHB et sur sa prise en charge. Cette hypothèse est forte et ne semble cohérente ni avec les recommandations, ni avec les données disponibles. En outre, il est noté que le RCP met en avant l'utilisation de bulévirtide « en monothérapie ou en co-administration avec un analogue nucléosidique/nucléotidique » et ne mentionne pas explicitement un traitement concomitant par PEG IFN $\alpha$ . L'objectif de l'analyse est donc restreint et cela limite la portée de ses conclusions.		+	
<b>Choix structurants</b>			
Sous-population d'analyse cohérente avec les données disponibles concernant la prise en charge standard (50% environ des patients sont considérés comme éligibles à un traitement par PEG IFN $\alpha$ ) mais ne sont pas forcément tous identifiables a priori au moment de l'initiation à un traitement pour le VHB/VHD, notamment après échec ou intolérance au PEG IFN $\alpha$ .	-		
<b>Modélisation</b>			
Représentativité de la population simulée non garantie compte tenu des données disponibles. Les critères d'exclusions de l'essai limitent la transposabilité des résultats (présence de co-infection telles que le VHC et/ou VIH, consommateurs de psychotropes, patients de moins de 18 ans).		+	
Durée de simulation trop longue compte tenu des données disponibles et de l'incertitude générée par l'extrapolation. L'incertitude générée par l'allongement de la durée de simulation est favorable au		+	

Libellé de la réserve	-	+	++
produit évalué et a un impact majeur sur les résultats dans la sous population d'analyse éligible au PEG IFN $\alpha$ .			
<b>Sous-population inéligible au PEG IFN<math>\alpha</math></b> : Données cliniques utilisées reposant sur une comparaison naïve entre le bras prise en charge standard de MYR 202 (patients sous TDF) et le bras bulévirtide en monothérapie de MYR 203 (sans traitement visant le VHB), deux populations non comparables. Ce choix visant à rendre cohérente les deux analyses en sous population n'est méthodologiquement pas conforme et ne permet pas la comparaison annoncée de bulévirtide + prise en charge standard vs prise en charge standard. Par ailleurs, l'intervention pourrait ne pas être représentative de ce qui est attendu en pratique notamment pour les patients dont le VHB est actif.			++
Données cliniques utilisées non cohérentes avec ce que cherche à documenter le modèle : choix des données de MYR 203 à 72 semaines après 24 semaines d'arrêt alors que les patients répondeurs sont supposés poursuivre le traitement. Choix probablement conservateur si le maintien de l'effet traitement est conforté.		+	
Probabilité de séroconversion associée au traitement par PEG IFN $\alpha$ issue de la littérature appliquée au traitement par bulévirtide indépendamment de la prise ou la poursuite d'un traitement par PEG IFN $\alpha$ . Choix non justifié et hypothèse qui reste à confirmer.	-		
Estimation de l'évolution des patients dans les états de santé de la maladie reposant sur une source non française. Les validations externes de l'histoire naturelle de la maladie semblent toutefois conforter l'applicabilité de ces données.	-		
L'application de deux odds ratios, un associé au statut de l'infection et l'autre au traitement, pour estimer les probabilités de transition avec une charge virale indétectable n'est pas explicité. Selon la méthode d'estimation retenue, il pourrait y avoir un effet cumulatif		+	
Arrêt de traitement modélisé dès l'atteinte de l'état AgHBs (-) alors que le RCP précise un arrêt après 6 mois sous ce statut. Cette modélisation des arrêts de traitement sous-estime les coûts de traitements.		+	
Hypothèses d'arrêt de traitement et donc de durée maximale de traitement sous bulévirtide à confirmer en vie réelle, notamment considérant l'absence d'AMM en cas de maladie hépatique décompensée.	-		
<b>Mesure et valorisation des états de santé</b>			
Gain d'utilité de 0,05 avec un statut ARND (-) ou AgHBs (-) : hypothèse non corroborée pouvant être argumentée mais dont la mesure est arbitraire. Impact majeur sur le RDCR dans la population des patients éligibles au PEG IFN $\alpha$ (RDCR +308%).		+	
Désutilités associées aux événements indésirables reposant sur différentes sources dont le processus de sélection n'a pas été clairement décrit et sur différentes méthodes d'estimation générant une incertitude non quantifiable dans l'appréciation des différentiels entre les traitements.	-		
Argument d'une prise en compte implicite de certains événements indésirables dans le fardeau de la maladie insuffisant considérant les différentiels observés entre les bras traitement dans l'essai clinique.	-		
<b>Mesure et valorisation des coûts</b>			
Coût de suivi de la maladie : estimations fondées sur une étude dont la présentation est insuffisante pour assurer l'adéquation de chaque mesure aux données les plus récentes et à la méthode recommandée mais qui semble globalement en accord avec les standards méthodologique considérant les informations disponibles.	-		
Hypothèse de similitude dans les coûts de suivi des traitements par PEG IFN $\alpha$ et bulévirtide à confirmer en vie réelle, choix acceptable en l'absence de précision dans le RCP au moment de l'évaluation.	-		
<b>Résultats et analyses de sensibilité</b>			

Libellé de la réserve	-	+	++
Résultats des analyses probabilistes dans les deux sous populations non centrés sur ceux de l'analyse principale en raison du choix des intervalles de confiance et de leur distribution pour les probabilités de transition associées à l'évolution de la maladie. Ces choix rendent les résultats inexploitable.		+	

**Tableau 2. Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire**

Libellé de la réserve	-	+	++
<b>Objectif</b>			
Réserve sur l'objectif (commune à l'analyse d'efficacité) : objectif restreint par rapport à l'énoncé de l'industriel qui est d'analyser l'impact budgétaire de l'introduction de bulévirtide en supposant que son introduction n'a aucun impact sur le VHB et sa prise en charge. Or s'il n'est pas attendu que la prise en charge de l'infection VHB soit modifiée par l'introduction de bulévirtide, PEG IFN $\alpha$ est également à ce jour le seul traitement mentionné dans les recommandations pour le VHD.	-		
<b>Population Cible</b>			
Réserve spécifique à l'analyse d'impact budgétaire : l'estimation de la population cible est incertaine (avis d'expert et population non représentative de la population générale) et semble sous-estimée (avis d'experts non cohérents avec les données de la cohorte DELTAVIR).		+	
Réserve spécifique à l'analyse d'impact budgétaire : le choix d'une population cible constante sur la période est une simplification importante considérant l'impact potentiel de bulévirtide sur les patients prévalents d'une année sur l'autre et la pathologie modélisée.		+	
Réserve sur la représentativité de la population simulée (identique analyse de l'efficacité) : représentativité de la population simulée limitée.		+	
<b>Choix de modélisation</b>			
Réserve sur l'horizon temporel (spécifique à l'analyse d'impact budgétaire) : l'horizon temporel sélectionné semble trop court au regard de la tendance observée sur les parts de marché de bulévirtide, sous les hypothèses de l'industriel, bulévirtide n'a pas atteint son maximum d'utilisation à 3 ans. Toutefois, une analyse à 5 ans a été présentée par l'industriel à la demande de la HAS. A 5 ans l'impact budgétaire augmente de 90%	-		
Réserve sur le choix des comparateurs (spécifique à l'analyse d'impact budgétaire) : dans cette analyse, l'industriel a choisi de ne pas inclure PEG IFN $\alpha$ . L'analyse est donc restreinte à la population des patients non éligibles à PEG IFN $\alpha$ . Une analyse de sensibilité montre que l'introduction de PEG IFN $\alpha$ a un impact limité sur la portée des conclusions.	-		
Réserve portant sur les données d'efficacité utilisées pour estimer les coûts associés à la prise en charge du scénario avec bulévirtide (spécifique à l'analyse d'impact budgétaire). Ces données reposent sur le pool de données issus de deux essais dont la mise en commun n'est pas conforme et la cohérence avec l'analyse de l'efficacité n'est pas assurée. Cependant, la structure du modèle d'AIB revient à accorder peu d'importance aux données d'efficacité modélisées sur l'estimation des coûts de prise en charge du scénario avec bulévirtide.		+	
Réserve sur les données utilisées pour documenter la répartition des patients dans les états de santé et l'évolution des patients parmi ces états selon le statut de l'infection permettant d'estimer les coûts de la maladie (identique analyse de l'efficacité).		+	
Réserve sur l'hypothèse de traitement maximal (identique analyse de l'efficacité) : durée maximale de traitement sous bulévirtide à confirmer en vie réelle, notamment considérant l'absence d'AMM en cas de maladie hépatique décompensée.	-		
<b>Estimation des coûts</b>			
Réserve sur les coûts de suivi de la maladie (identique analyse de l'efficacité) : estimations fondées sur une étude dont la présentation est insuffisante pour assurer l'adéquation de chaque mesure aux	-		

Libellé de la réserve	-	+	++
données les plus récentes et à la méthode recommandée mais qui semble globalement en accord avec les standards méthodologique considérant les informations disponibles.			
Réserve sur les coûts de suivi des traitements (identique à l'analyse de l'efficience) : hypothèse de similitude entre PEG IFN $\alpha$ et bulévirtide à confirmer en vie réelle, choix acceptable en l'absence de précision dans le RCP au moment de l'évaluation.	-		

## 2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 3. Contexte administratif

Objet	Description
Traitement	HEPCLUDEX (bulévirtide) 2 mg solution injectable en sous-cutané, une fois par jour.
Laboratoire	MYR GmbH
Domaine thérapeutique	Infectiologie, Hépatogastro-entérologie
Motif de l'examen	Primo-inscription
Listes concernées	Spécialités remboursables aux assurés sociaux Collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2)
Indication de l'AMM	AMM centralisée en date du 31/07/2020 Traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite delta (VHD) chez les patients adultes présentant une maladie hépatique compensée et testés positifs pour la présence d'ARN du VHD dans le plasma (ou le sérum).
Indication demandée au remboursement	Identique à celle de l'AMM Traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite delta (VHD) chez les patients adultes présentant une maladie hépatique compensée et testés positifs pour la présence d'ARN du VHD dans le plasma (ou le sérum).
SMR revendiqué	Important
ASMR revendiquée	III
Statut particulier	Médicament orphelin, 19/05/2015. Statut PRIME, 31/07/2020.
ATU ou RTU	ATU nominative du 04/06/2019 au 09/09/2018 (18 patients traités). ATU de cohorte depuis le 09/09/2019 (183 patients traités). Indication : Le bulévirtide est indiqué dans le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite delta (VHD) chez les patients adultes : <ul style="list-style-type: none"> <li>– présentant une cirrhose hépatique compensée, ou une fibrose hépatique sévère (fibrose de grade 3 évaluée par biopsie hépatique ou Fibroscan), ou</li> <li>– présentant une fibrose hépatique de grade 2 (évaluée par biopsie hépatique ou Fibroscan) avec cytolyse hépatique persistante (ALAT <math>\geq</math> 2N depuis au moins 6 mois).</li> </ul> Le traitement ne doit être envisagé que chez les patients infectés par le VHD depuis au moins 6 mois, tel qu'évalué par un test positif pour l'ARN du VHD et/ou les anticorps anti-VHD. La décision de mise sous traitement doit être discutée de manière collégiale, si possible au sein d'une réunion de concertation pluridisciplinaire, et ne pourra être envisagée qu'en l'absence de possibilité d'être inclus dans un essai clinique en cours.
Prix revendiqué	Coût pour une dose de 2 mg : ████████ € TTC
Population cible	Population cible : entre 594 et 834 patients
Dépense moyenne/patient	Dépense moyenne : ████████ € par an
Montants remboursables	Montants remboursables : ████████ euros par an (à 3 ans)
CA annuel	CA : ████████████████████
Prise en charge à l'étranger	Allemagne : en cours

AMM : autorisation de mise sur le marché ; ASMR : amélioration du service médical rendu ; ATU : autorisation temporaire d'utilisation ; CA : chiffre d'affaire ; HT : hors taxe ; SMR : service médical rendu ; TTC : toutes taxes comprises

**Tableau 4. Contexte clinique**

Objet	Description (source industrielle)
Mécanisme d'action du produit évalué	<p>Le principe actif d'HEPCLUDEX est le bulévirtide</p> <p>Le bulévirtide bloque le transporteur hépatique de sels biliaires : NTCP (polypeptide co-transporteur de taurocholate de sodium), utilisé conjointement par le VHB/VHD (virus de l'hépatite B/D). Les virus VHD/VHB utilisent le récepteur NTCP comme point d'entrée dans les hépatocytes. Le bulévirtide inhibe l'entrée du VHD dans les hépatocytes en se liant et donc en bloquant le transporteur NTCP. Ce mécanisme d'action déclenche une perturbation du cycle de vie du virus conduisant à la diminution de l'infection virale. Les hépatocytes déjà infectés sont remplacés par des cellules naïves qui sont protégées de l'infection. Ceci entraîne une baisse du nombre de cellules infectées, ainsi qu'une diminution de la charge virale et de l'inflammation.</p>
Pathologie concernée	<p>L'hépatite D chronique est une forme rare et grave d'hépatite virale avec un taux de complications (cirrhose, carcinome hépatocellulaire) élevé ; engageant le pronostic vital à court terme par le passage rapide à la chronicité et l'importance de la dégradation hépatique.</p> <p>Le diagnostic de l'hépatite D chronique est généralement fortuit et souvent identifié à un stade tardif de la maladie, en raison de l'apparition de complications hépatiques tardives au stade de la cirrhose.</p> <p>L'infection par le virus de l'hépatite D (VHD) nécessite une infection préalable par le celui de l'hépatite B (VHB), pouvant se produire de manière simultanée (co-infection), soit de manière successive (surinfection). Il en résulte alors deux situations cliniques bien distinctes n'ayant pas les mêmes conséquences cliniques :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– La co-infection VHB-VHD est associée à un risque accru d'hépatite aiguë fulminante (environ 2 à 10% des cas). Dans la majorité des cas (&gt;95%), la co-infection VHB/VHD entraîne une hépatite transitoire et auto-limitée qui est suivie par l'éradication des deux virus. Chez moins de 5 % des personnes coinfectées, on a signalé une progression vers la chronicité (similaire à ce qui est observé dans la mono-infection par le VHB).</li> <li>– La surinfection delta d'un patient déjà porteur chronique du VHB se caractérise en revanche par des lésions hépatiques sévères et une évolution rapide vers une hépatite D chronique dans plus de 80% à 90% des cas. La surinfection aboutit à une diminution de la réplication du VHB, et à l'inverse les marqueurs de la multiplication virale delta deviennent détectables.</li> </ul> <p>Une fois que la maladie a progressé vers l'état de maladie chronique, qu'il s'agisse d'une co-infection ou d'une surinfection, l'infection à VHB/VHD constitue la forme la plus sévère d'hépatite virale, avec des niveaux de progression vers la cirrhose, la décompensation hépatique et le carcinome hépatocellulaire (CHC) comparables.</p> <p>Le VHD partage les mêmes modes de contamination que le VHB. Dans les régions faiblement endémiques, la transmission sanguine parentérale du VHD est la plus fréquente et concerne les mêmes groupes à risque que ceux observés pour l'infection VHB (hémophiles, hémodialysés et transfusés, toxicomanes utilisateurs de drogues par voie parentérale, scarifications non hygiéniques telles que tatouage, piercing, rasage avec du matériel contaminé, rapports sexuels non protégés). La transmission materno-fœtale verticale a été reportée mais reste un événement rare.</p>
Prise en charge thérapeutique	<p>Aucun traitement ne dispose d'une AMM dans l'indication.</p> <p>PEG IFN<math>\alpha</math>, non approuvé pour le traitement des patients atteints d'hépatite D chronique, est utilisé comme traitement de l'infection chronique VHB sous-jacente. Cependant, en l'absence d'autres alternatives et en se fondant sur des résultats cliniques démontrant une efficacité limitée contre le VHD, PEG IFN<math>\alpha</math> est également utilisé, hors AMM, dans l'indication pendant 48 semaines.</p>
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	<p>Le bulévirtide est un traitement de première intention chez les patients adultes atteints d'une infection chronique par le VHD présentant une maladie hépatique compensée testés positifs pour la présence d'ARN du VHD dans le plasma (ou le sérum).</p>

## Essais cliniques en cours

Deux essais cliniques sont en cours pour le bulévirtide :

- MYR 204 : étude clinique de phase 2 visant à évaluer l'efficacité et la tolérance du bulévirtide en association au PEG INF $\alpha$  chez les patients atteints d'hépatite delta chronique.
- MYR 301 : étude clinique de phase 3 visant à évaluer l'efficacité du bulévirtide administré par voie sous-cutanée pendant 48 semaines à une dose de 2 mg ou 10 mg une fois par jour pour le traitement de l'hépatite delta chronique par rapport à un traitement différé.

## 3. Complément B. Tableaux de synthèse

### 3.1. Étude d'efficacité : synthèse de l'analyse critique

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<p><b>Objectif</b></p> <p>L'évaluation proposée a pour but d'analyser l'efficacité de bulévirtide dans la stratégie thérapeutique considérant toutes les options thérapeutiques dans le traitement du VHD.</p>	<p>L'objectif correspond à la demande de remboursement.</p> <p>Cependant l'analyse proposée ne répond pas à cet objectif. L'objectif de l'évaluation proposée est d'analyser l'efficacité de l'introduction de bulévirtide <i>versus</i> la prise en charge standard en supposant que :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- l'introduction de bulévirtide n'a aucun impact sur le VHB et sa prise en charge.</li> <li>- le PEG IFN<math>\alpha</math> est prescrit uniquement au titre de son action attendue sur le VHB.</li> </ul> <p>Ces hypothèses ne semblent pas cohérentes avec les recommandations (envisageant le PEG IFN<math>\alpha</math> comme ayant un effet potentiel sur le VHD), ni avec les données disponibles. En outre, il est noté dans le RCP une utilisation de bulévirtide « en monothérapie ou en co-administration avec un analogue nucléosidique/nucléotidique » et ne mentionne pas explicitement un traitement concomitant par PEG IFN<math>\alpha</math>. L'objectif auquel répond l'industriel est donc plus restreint que celui énoncé et la portée des conclusions en est de fait limitée.</p>	<p>Importante</p>
<p><b>Choix structurant</b></p>		
<p><b>Type d'analyse</b> : ACE + ACU</p>	<p>Conforme</p>	<p>Pas de réserve</p>
<p><b>Perspective</b> : collective</p>	<p>Conforme</p>	<p>Pas de réserve</p>
<p><b>Horizon temporel</b> : 20 ans</p> <p><i>Analyse de sensibilité</i> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- patients inéligibles au PEG IFN<math>\alpha</math> : 10 ans (RDCR +44%), vie entière (RDCR -16%)</li> </ul>	<p>Horizon temporel cohérent avec la pathologie mais long au regard au regard des données disponibles et de l'incertitude générée par l'extrapolation, notamment chez les patients éligibles au</p>	<p>Pas de réserve</p>

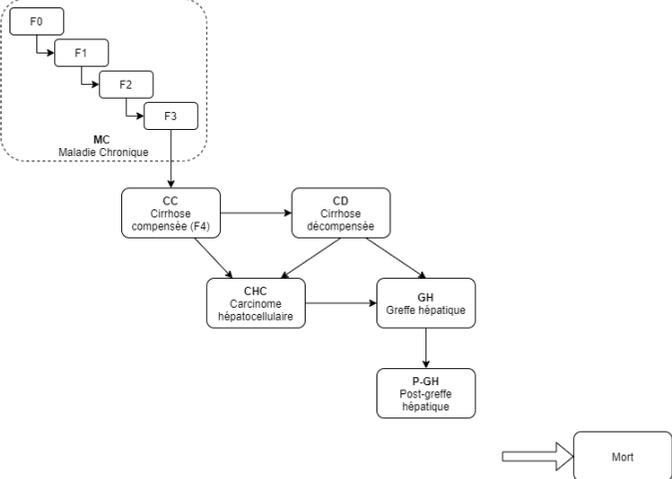
Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<ul style="list-style-type: none"> <li>- patients éligibles au PEG INFα : 10 ans (RDCR +326%), vie entière (RDCR -44%)</li> </ul>	PEG INFα pour lesquels le RDCR obtenu avec un HT de 10 ans augmente de 326% (voir réserve sur la durée de simulation).	
<p><b>Actualisation</b> : 2,5%</p> <p><i>Analyses de sensibilité :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- patients éligibles au PEG IFNα : 0% (RDCR -13%), 4% (RDCR +8%)</li> <li>- patients inéligibles au PEG IFNα : 0% (RDCR -19%), 4% (+15%)</li> </ul>	Conforme	Pas de réserve
<p><b>Population d'analyse</b> : patients adultes atteints d'une infection chronique au VHD avec une maladie hépatique compensée.</p> <p><b>Sous-population d'analyse :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- patients éligibles au PEG IFNα</li> <li>- patients inéligibles au PEG IFNα</li> </ul> <p><i>50% des patients sont inéligibles à l'initiation d'un traitement par le PEG IFNα, du fait de contre-indications (co-infections VIH notamment), d'intolérances ou d'une maladie hépatique avancée, des patients en rechutent ou réfractaires à l'interféron.</i></p>	Les patients non éligibles au PEG IFNα ne sont pas forcément tous identifiables a priori (au moment de l'initiation au traitement), notamment après un échec ou une intolérance au PEG INFα.	Mineure
<p><b>Options comparées</b></p> <p>Intervention évaluée :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- patients inéligibles au PEG IFNα : bulévirtide en monothérapie (cf. données cliniques utilisées)</li> <li>- patients éligibles au PEG IFNα : bulévirtide + PEG IFNα</li> </ul> <p>Comparateurs :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- patients inéligibles au PEG IFNα : prise en charge standard incluant un anti-VHB (TDF)</li> <li>- patients éligibles au PEG IFNα : prise en charge standard incluant un anti VHB : PEG IFNα</li> </ul> <p><i>Note : PEG IFNα possède une AMM dans le traitement du VHB mais il est recommandé pour l'infection du VHD. Cette recommandation se base sur des études montrant des taux de RVS compris entre 17% et 47%. En France, le rapport Dhumeaux indique que PEG IFNα est le seul traitement efficace contre l'infection par le VHB-VHD (Dhumeaux, 2014).</i></p> <p><i>Les analogues nucléosidiques (TDF) sont recommandés chez les patients dont l'infection par le VHB est active : aucun effet démontré sur l'infection par le VHD.</i></p>	Choix des comparateurs cohérents avec l'objectif tel que redéfini après évaluation de l'analyse soumise.	Pas de réserve

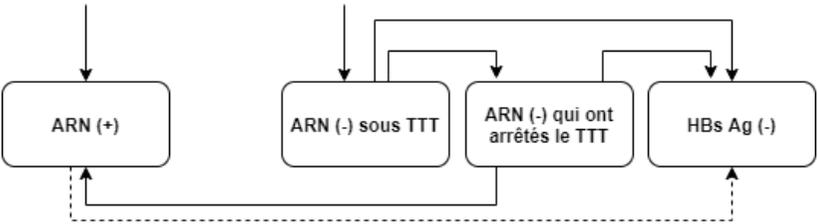
## Modélisation

**Population simulée** : L'âge et le sexe des patients à l'initiation du modèle sont issus des données agrégées des essais MYR 202/203 et les stades de fibrose (F0 à F4) de l'étude Roméo.

La représentativité de la population simulée n'est pas assurée. En effet, les études françaises disponibles permettent de

Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<p>Transposabilité de la population simulée à la population d'analyse de l'indication en France évaluée à partir de l'étude de Gordien et al. 2015 (Gordien, 2015), s'appuyant sur les données de Roulot et al. (n=1112) (Roulot, 2015). Il s'agit d'une étude effectuée à partir de la base de données du Centre nationale de référence français.</p> <p><i>Analyse de sensibilité : distribution des stades de fibroses issus des données de l'ATU (RDCR -13%)</i></p>	<p>comparer qu'un faible nombre de caractéristiques. Seuls l'âge et le sexe semblent cohérents avec la population à traiter en France.</p> <p>Les critères d'exclusions de l'essai clinique limitent la transposabilité et la portée des résultats à la population de l'indication, en particulier l'exclusion des patients infectés par le VIH et/ou par le VHC, les adolescents, et les personnes considérées en abus d'alcool avec antériorité de moins de 6 mois.</p>	
<p><b>Modèle</b> : Markov à 10 états de santé :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Stades de fibrose et l'absence de cirrhose compensée (F0 à F3)</li> <li>– Cirrhose compensée (CC)</li> <li>– Cirrhose décompensée (CD)</li> <li>– Carcinome hépatocellulaire (CHC)</li> <li>– Greffe hépatique (GH).</li> </ul>  <p>Le modèle n'inclut pas l'histoire naturelle du VHB, sauf pour la séroconversion AgHBs.</p> <p>Les patients entrent dans le modèle à l'état de maladie chronique (MC) avec une fibrose F0, F1, F2, F3 ou à l'état de cirrhose compensée (CC ou F4), selon la distribution des stades de fibrose observée par l'étude Romeo et al.</p> <p>La trajectoire des patients dans les états de santé dépend du statut de l'infection.</p> <p>Pour chacun des statuts de l'infection (définis en fonction de l'activité de l'infection et du fait d'être ou non sous traitement), les probabilités de transitions entre les états de santé sont différentes.</p>	<p>La structure du modèle est acceptable</p> <p>Les états de santé sont cohérents avec la description de l'évolution de la pathologie. Cependant, les données des essais cliniques ne permettent pas directement de documenter la trajectoire des patients parmi les états de santé.</p> <p>Les états associés au statut de l'infection permettent de prendre en compte l'impact indirect attendu d'une réponse au traitement sur la progression de l'atteinte hépatique.</p>	<p>Pas de réserve</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<p>Les patients entrent et transitent selon leur réponse au traitement parmi les 4 stats de l'infection suivant :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– ARN (+) : patients ARN VHD détectable (quel que soit le statut du traitement), l'infection est active, avec réplication du virus et inflammation des tissus hépatiques</li> <li>– ARN (-) traité/non traité : patients ARN VHD indétectable, interruption de la réplication virale et diminution des taux d'ARN VHD.</li> <li>– AgHBs (-) : patients qui n'ont plus aucune trace de l'infection, absence de réplication virale, ces patients sont considérés comme guéris.</li> </ul> 		
<p><b>Événements intercurrents</b></p> <p><b>Effets indésirables</b> : EI liés au traitement de grade 3 à 5 observés dans les essais MYR 203 et MYR 202 avec une incidence d'au moins 5%. Impacts sur l'utilité et sur les coûts modélisés selon un taux par cycle appliqués sur tout l'horizon temporel</p> <p>Les patients sous traitement sont associés à une désutilité</p> <p><b>Arrêts de traitement</b> :</p> <p>Pour le bulévirtide : aucune règle d'arrêt de traitement ne s'applique (RCP) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– les patients non répondeurs ARN (+) : le traitement dure 48 semaines</li> <li>– les patients non répondeurs (ARN (-) : traitement par bulévirtide dure jusqu'à séroconversion AgHBs (pas de durée maximale)</li> </ul> <p>Pour le PEG IFN<math>\alpha</math> : durée de traitement observée dans l'essai MYR203.</p>	<p>Seuls les événements indésirables survenant à court terme sont susceptibles d'être pris en compte (essais cliniques de courte durée avec des durée de traitement courtes).</p> <p>Les arrêts de traitement par bulévirtide reposent sur une hypothèse en absence de recul sur la durée optimale.</p>	<p>Pas de réserve</p> <p>Mineure</p>
<p><b>Gestion de la dimension temporelle</b></p> <p><b>Durée de simulation</b> : 20 ans</p> <p><b>Cycles</b> : 4 semaines, avec correction de demi-cycle</p> <p><b>Hypothèses d'extrapolation</b> : Pour les répondeurs, au-delà du suivi, l'effet du traitement est maintenu tant que le traitement est poursuivi, mais la diminution de la réplication n'est pas extrapolée. A</p>	<p>La durée de simulation longue compte tenu des données disponibles et des hypothèses d'extrapolation générant une incertitude importante</p> <p>La durée des cycles est acceptable</p>	<p>Importante</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
partir de la littérature, la possibilité d'une évolution du statut de l'infection continue est également modélisée pour les patients dont la charge virale est indétectable.	L'hypothèse d'un maintien d'effet est acceptable mais devra être corroborée.	
<p><b>Méthode d'estimation de la distribution des patients parmi les statuts de l'infection et d'évolution de la maladie :</b></p> <p><b>Source de données :</b> Les essais MYR202 et 203 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– les résultats de MYR203 à 72 semaines pour les bras bulévirtide, bulévirtide + PEG IFN<math>\alpha</math> et PEG IFN<math>\alpha</math> seul ;</li> <li>– les résultats de MYR202 à 24 semaines pour le bras prise en charge standard avec TDF.</li> </ul> <p><b>Méthode d'estimation des probabilités de transition :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Certaines transitions reposent sur des hypothèses : <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Les patients ARN (+) ont une probabilité nulle de rejoindre les statuts ARN (-) et AgHBs (-)</i></li> <li>• <i>Les patients ARN (-) présentant une CD ou un CHC ont une probabilité nulle de séroconversion AgHBs (-) ;</i></li> <li>• <i>La probabilité de rechute est nulle pour les patients ARN (-) traité.</i></li> </ul> </li> <li>– Les patients ARN (-) sous traitement ont une probabilité de séroconversion AgHBs (-) selon le bras de traitement estimée à partir des essais cliniques ;</li> <li>– Les patients ARN (-) sans traitement ont une probabilité non nulle de rechute vers ARN (+) fondée sur la littérature.</li> </ul> <p><b>Ces statuts impactent la progression de la maladie entre les états de santé :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Les patients ARN (+) ont les probabilités de progression les plus rapides, basées sur la calibration des données issues de l'étude de Romeo et al. (Romeo R, 2009)</li> <li>– Les patients ARN (-) ont des probabilités de progression moins élevées, estimées en appliquant des OR associés au fait de recevoir un traitement et au niveau de la répllication virale aux probabilités associées aux patients ARN (+) (OR issus de l'étude de Romeo2009) ;</li> <li>– Les patients ARN (-) traités et non-traités ont les mêmes probabilités de progression de la maladie.</li> <li>– Les patients AgHBs (-) ne connaissent plus de progression de la fibrose mais conservent des probabilités de décompensation hépatique, CHC similaires à celles des patients ARN (-).</li> </ul>	<p>Les essais MYR202 et 203 présentent des limites et ne sont pas comparables :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Les résultats de MYR202 sont de court terme (24 semaines sous traitement) par rapport à MYR203 (48 semaines de traitement).</li> <li>– Ces essais se fondent sur un faible effectif de patients</li> <li>– Les résultats ne permettent pas de corroborer les hypothèses du modèle</li> </ul> <p>Concernant la sous-population des patients inéligibles au PEG IFN<math>\alpha</math>, les données d'efficacité comparatives introduites dans le modèle se fondent sur la comparaison naïve entre les deux bras issus de différents essais. En effet, l'efficacité du bras TDF repose sur l'essai MYR202 tandis que l'efficacité du bras bulévirtide sur l'essai MYR203. Ces deux essais ne sont pas comparables et ont des populations différentes.</p> <p>Pour les deux sous-populations, les données cliniques utilisées ne sont pas cohérentes avec ce que cherche à documenter le modèle. En effet, le modèle est documenté par les données de MYR 203 à 72 semaines après 24 semaines d'arrêt alors que le modèle simule des patients répondeurs restant sous traitement. Ce choix est probablement conservateur si le maintien de l'effet traitement n'est pas appliqué.</p> <p>La probabilité de séroconversion sous traitement issue de la littérature (associée au traitement sous PEG IFN<math>\alpha</math>) est appliquée sur tout l'horizon temporel indépendamment de la prise ou de la poursuite d'un traitement par PEG IFN<math>\alpha</math>.</p> <p>L'estimation de l'évolution des patients dans les états de santé de la maladie repose sur une source non française. Les validations externes de l'histoire naturelle de la maladie semblent toutefois conforter l'applicabilité de ces données.</p>	<p>Majeure</p> <p>Importante</p> <p>Mineure</p> <p>Mineure</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve								
	L'application de deux odds ratio, un associé au statut de l'infection et l'autre au traitement, pour estimer les probabilités de transition avec une charge virale indétectable n'est pas suffisamment explicitée. Compte tenu de la méthode d'estimation de ces deux odds ratio et des populations concernées, cette prise en compte est susceptible d'engendrer un effet cumulatif.	Importante								
<p><b>Méthodes d'estimation des événements intercurrents</b></p> <p><b>Effets indésirables</b> : sélection sur la fréquence (&gt;5%) dans l'essai MYR202 et 203, avec un total de 135 patients.</p> <p><b>Durée de traitement</b> :</p> <p>Pour le bulévirtide : aucune règle d'arrêt de traitement ne s'applique (RCP) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– les patients non répondeurs ARN (+) : le traitement dure 48 semaines</li> <li>– les patients non répondeurs (ARN (-) : traitement par bulévirtide dure jusqu'à séroconversion AgHbs (pas de durée maximale).</li> </ul> <p>Pour le PEG IFN<math>\alpha</math> : durée de traitement observée dans l'essai MYR203</p>	Concernant la durée de traitement, le RCP précise que la séroconversion entraîne un arrêt du traitement après 6 mois. Les durées de traitements pourraient donc être sous estimées si le traitement est poursuivi 6 mois après l'atteinte du statut AgHbs (-) et non dès le 1 <sup>er</sup> cycle passé dans ce statut.	Importante								
<b>Validation</b>										
<p><b>Validation interne</b> : contrôle de la cohérence des différents paramètres et des résultats, vérification par une société externe.</p> <p><b>Validation externe du modèle</b> : les études de (Niro GA S. A., nov 2010) (Gordien, 2015) (Yurdaydin C, 2018) (Wranke A S. B., 2017) ont été utilisées pour la validation des résultats du modèle.</p> <p><b>Validation externe des données d'utilités</b> : à partir de l'étude de (Wright M, 2006), estimant la qualité de vie pour les patients à différents stades de la maladie via l'EQ-5D</p> <p><b>Validation des coûts liés à la greffe</b></p>	<p>Les données identifiées dans la littérature montrent une cohérence entre les sorties du modèle pour le bras sans traitement par bulévirtide.</p> <p>Les données présentées ne permettent pas de soutenir l'hypothèse sur laquelle repose toute la modélisation d'un impact de la réduction de la charge virale sur l'histoire naturelle de la maladie.</p> <p>Concernant les coûts de la greffe, une différence de 15 000 € pour l'acte de greffe est observée, sans être discutée.</p>	Pas de réserve								
<b>Estimation de l'utilité</b>										
<p><b>Sources de données</b> : recueil de données à partir de l'étude de (Deuffic-Burban S H. A., 2018) sur l'hépatite C chronique dans la population française via l'EQ-5D et le Time-trade-off value set.</p> <p><b>Scores d'utilité introduits dans le modèle</b> :</p>	L'ajout d'un gain d'utilité de 0,05 aux patients ayant un statut d'infection ARND (-) et AgHbs (-) repose sur une hypothèse non corroborée. Cette hypothèse a un impact majeur sur la population éligible au PEG IFN $\alpha$ (RDCR +308% si elle n'est pas retenue).	Importante								
<table border="1" data-bbox="165 1326 1220 1433"> <thead> <tr> <th>Etat de santé</th> <th>Moyenne</th> <th>ET</th> <th>Source</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>F0</td> <td>0,82</td> <td>0,08</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Etat de santé	Moyenne	ET	Source	F0	0,82	0,08			Mineure
Etat de santé	Moyenne	ET	Source							
F0	0,82	0,08								

Évaluation déposée par l'industriel				Analyse critique SEESP	Réserve
F1	0,82	0,08	Deuffic-Burban et al. 2018 [Hypothèse ET = 0,1 * moyenne]	Différentes sources sont utilisées pour renseigner les désutilités liées aux événements indésirables et dont on ne sait pas quelle méthode est utilisée pour le recueil de ces désutilités.  L'absence de prise en compte de l'impact de l'augmentation des transaminases, des acides biliaires, de la gamma-glutamyl transférase et de la lipase au motif que ces augmentations sont liées à la maladie génère de l'incertitude considérant les différentiels de ces EI entre les bras.	Mineure
F2	0,82	0,08			
F3	0,76	0,08			
CC	0,76	0,08			
CD	0,60	0,06			
CHC	0,60	0,06			
GH	0,55	0,06			
P-GH	0,82	0,08			
ARN VHD indétectable / AgHBs (-)	0,05	0,02	Wright et al. 2006		

Application de scores de désutilité sur les EI, issus de l'étude (Kauf TL, 2008) portant sur des américains atteints de VIH et de l'avis d'efficience de la HAS concernant CABOMETYX (HAS, 2017).

#### Estimation des coûts

A chaque cycle, selon le statut du traitement (traité/non-traité) et l'état de santé, est associé un coût.

Ressource	Coûts	Sources
Bulévirtide acquisition	██████████	Hypothèses de modélisation
Peg IFN acquisition	852,22€ par mg (prix public 152,38€ auquel s'ajoute les 1,02€ de dispensation d'honoraire)	Ameli BDM-It
Administration	0,00€	Hypothèse (distribution du kit par le médecin et apprentissage au cours de la consultation) pour bulévirtide.
Coût de suivi des traitements		RCP et recommandations (HAS, EASL)

L'estimation des coûts de suivi de la maladie est fondée sur une étude dont la présentation est insuffisante pour assurer l'adéquation de chaque mesure aux données les plus récentes et à la méthode recommandée.

Une hypothèse de similitude est faite concernant les coûts de suivi des traitements par PEG IFN $\alpha$  et bulévirtide. Elle semble acceptable en l'absence de précision dans le RCP.

Mineure

Mineure

Évaluation déposée par l'industriel			Analyse critique SEESP	Réserve
		Hypothèse suivi identique pour tous les traitements		
Prise en charge des EI	<div style="background-color: black; width: 100px; height: 20px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100px; height: 20px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100px; height: 20px;"></div> 2 505,48 € PEG IFN	GMH ENC 2017		
MC	273,02 €	Coût estimé en se fondant sur la littérature. Deuffic-Burban, et al. 2018		
CC	1 271,80 €			
CD	14 762,75 €			
CHC	11 534,63 €			
GH	55 017,57 €			
P-GH	5 347,47 €			
Transports	58,14€		IGAS, cours des comptes.	
Coût de fin de vie	7 681,68€	ENC 2017, code GHM 23Z02Z		

#### Analyse de l'incertitude

**Choix structurant** : horizon temporel, taux d'actualisation (cf. ci-dessus pour le détail).

Les analyses de sensibilité probabilistes donnent des résultats non centrés avec l'analyse principale puisqu'une différence

Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<p><b>Hypothèses et choix méthodologiques de modélisation</b> : durées de traitement, données d'efficacité, statut de l'infection VHB, la prise en compte des EI, variation du prix, l'effet du bulévirtide sur la séroconversion.</p> <p><b>Analyse déterministe sur les paramètres</b> : bornes arbitraires (+/- 10% ou +/- 20%), bornes définies sur les intervalles de confiance (IC) à 95% ou sur les données issues d'études externes. Variables testées : Probabilités de transition, scores d'utilité, coûts, durées de traitement.</p> <p><b>Analyse probabiliste</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Probabilité de transition : distribution homogène sur les IC ;</li> <li>- OR : distribution normale ;</li> <li>- Données d'efficacité pour le bras bulévirtide : distribution normale ;</li> <li>- Données d'efficacité pour le bras PEG INF<math>\alpha</math> : distribution bêta ;</li> <li>- Durée de traitement : Distribution normale ;</li> <li>- Utilité : Distribution normale ;</li> <li>- Coûts des états de santé : distribution gamma.</li> </ul>	<p>importante est observée entre ces deux analyses. Cet écart est principalement expliqué par un choix des paramètres définissant les distributions probabilistes qui ne correspond pas à la variabilité de ceux de l'analyse de principale et par l'utilisation d'une distribution homogène associée aux principaux paramètres de l'analyse probabiliste. Les résultats des analyses probabilistes ne peuvent donc pas être exploités.</p>	

### 3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude

Résultats de l'analyse de référence selon l'industriel (non retenus par la CEESP)	Analyse probabiliste associée
---	-------------------------------

## Résultats

L'analyse principale comparant :

- bulévirtide vs la prise en charge standard conduit à un RDCR de 483 748€/QALY
- bulévirtide en association au PEG IFN $\alpha$  vs PEG IFN $\alpha$  conduit à un RDCR de 821 528€/QALY

### Population inéligible au PEG IFN $\alpha$

Stratégie	Coûts (€)	QALYs	AV	RDCR (€/AV)	RDCR (€/QALY)
Prise en charge standard	27 119	8,42	11,02	Réf.	Réf.
Bulévirtide	240 211	8,86	11,51	430 240	483 748

### Population éligible au PEG IFN $\alpha$

Stratégie	Coûts (€)	QALYs	AV	RDCR (€/AV)	RDCR (€/QALY)
PEG IFN $\alpha$	39 286	8,63	11,42	Réf.	Réf.
Bulévirtide + PEG IFN $\alpha$	511 591	9,21	12,12	677 053	821 528

Non présentées car non exploitables en raison des choix de modélisation.

## Analyse de l'incertitude paramétrique

### Paramètres influençant le plus le RDCR

Population inéligible au PEG IFN $\alpha$

Analyse de référence 483 748€/QALY	RDCR (€/QALY) associé	
	Borne basse	Borne haute
<b>Efficacité du bras traitement standard</b>	1 547 126	126 673
<b>La probabilité de séroconversion</b>	503 997	342 275
<b>Efficacité bulévirtide (72 semaines)</b>	433 137	548 880
<b>Durée de traitement (bulévirtide + PEG IFN<math>\alpha</math>)</b>	461 777	505 628

Population éligible au PEG IFN $\alpha$

Analyse de référence 821 528€/QALY	RDCR (€/QALY) associé	
	Borne basse	Borne haute
<b>Probabilité de séroconversion de bulévirtide</b>	4 372 466	121 532
<b>Probabilité de séroconversion</b>	941 815	264 189
<b>Efficacité PEG IFN<math>\alpha</math></b>	821 528	1 408 471
<b>Efficacité bulévirtide + PEG IFN<math>\alpha</math></b>	1 200 050	719 170

## Analyse de sensibilité en scénarios

### Analyses de scénarios

Population inéligible au PEG IFN $\alpha$

Analyse principale : 483 748€/QALY	RDCR (€/QALY)	
Horizon temporel : 10 ans	697 306	+44%
Utilités issues de (Wright M, 2006)	552 946	+14%
Non pris en compte du gain d'utilité	552 710	+14%
Durée de traitement sous bulévirtide : 48 semaines	347 143	-28%
Séroconversion MYR203 jusqu'à arrêt de traitement	318 274	-34%

Population éligible au PEG IFN $\alpha$

Analyse principale : 821 528€/QALY	RDCR (€/QALY)	
Horizon temporel : 10 ans	3 503 720	+326%
Non prise en compte du gain d'utilité	3 353 910	+308
Même taux de séroconversion et de rechute dans les 2 bras	2 160 145	+163%
Horizon temporel : vie entière	460 435	-44%
Séroconversion MYR203 jusqu'à arrêt de traitement	219 164	-73%

### 3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<b>Objectif</b>		
L'objectif de cette analyse d'impact budgétaire est d'étudier l'impact sur les dépenses de l'assurance maladie de l'introduction de bulévirtide, à 3 ans (2021 à 2023) dans la population de l'indication concernée.	Les limites soulevées dans le cadre l'analyse de l'efficience s'applique également à l'analyse d'impact budgétaire (AIB) concernant l'objectif : l'IB est estimé en supposant que l'introduction de bulévirtide n'a aucun impact sur le VHB et sa prise en charge. Ce choix est partiellement testé et a peu d'impact dans l'analyse d'impact budgétaire considérant les autres hypothèses et la structure du modèle.	Mineure
<b>Choix structurants</b>		
<b>Perspective</b> : Assurance Maladie obligatoire <i>Analyse de sensibilité : Aucune</i>	Conforme	Pas de réserve
<b>Horizon temporel</b> : 3 ans (2021 à 2023) <i>Analyse de sensibilité : Aucune</i>	A 3 ans, le bulévirtide n'a pas atteint son plateau d'utilisation considérant les hypothèses de l'industriel de pénétration du marché.	Mineure
<b>Actualisation</b> : Pas d'actualisation	Conforme	Pas de réserve
<b>Comparateur</b> : Intervention évaluée : – Bulévirtide + prise en charge standard Comparateurs : – la prise en charge standard n'inclut pas PEG IFN $\alpha$ (ils peuvent recevoir TDF en cas d'infection VHB active).	Le choix de ne pas prendre en compte le PEG IFN $\alpha$ dans l'analyse est cohérent avec l'AMM obtenue puisqu'elle précise un schéma posologique de 2 mg une fois par jour, en monothérapie ou en co-administration avec un analogue nucléosidique/nucléotidique pour le traitement d'une infection sous-jacente par le VHB. Mais il n'est pas cohérent avec la perspective choisie par l'industriel dans l'analyse de l'efficience. Pour l'industriel, il s'agit d'une simplification. L'impact de cette simplification n'en reste pas moins difficile à évaluer. Le peu d'impact observé dans l'analyse de sensibilité étant lié au choix de la structure très simplifiée de l'analyse.	Mineure

**Population cible** : patients adultes avec une infection par le virus de l'hépatite D présentant une maladie hépatique compensée testés positifs pour la présence d'ARN du VHD dans le plasma (ou le sérum).

Population	Valeur	Nb patients	Source
Prévalence des patients avec une détection AgHBs	0,30%	157 927	INSEE 2020
Prévalence présence des anticorps anti-VHD	1,98%	3 127	EASL 2017
Patients testés positifs à l'ARN VHD	22,9%	914 à 1 112	EASL 2017 et Cohorte DELTAVIR
Patients avec une maladie hépatique compensée	65-75%	594 à 685	Avis d'experts
Population cible	-	<b>594 à 834</b>	Cohorte DELTAVIR

La population cible est supposée constante au cours du temps, la prévalence évolue d'année en année et le nombre de patients incidents est ajusté pour conserver une stabilité de la population d'une année sur l'autre.

L'estimation de la population cible repose sur des sources qui génèrent une incertitude :

- Estimation du taux de prévalence de l'hépatite B sur les donneurs de sang (population possiblement non représentative de la population générale).
- Estimation du taux de patients VHB/VHD avec une maladie hépatique sur avis d'experts non cohérente avec les données de la cohorte DELTAVIR.

Considérant les données sources, la population cible est probablement sous-estimée.

Le choix de considérer une population cible constante dans le temps est une simplification qui ne permet pas de rendre compte de l'impact de l'introduction de bulévirtide. Une modélisation prenant en compte une incidence stable et une évolution de la prévalence compte tenu de l'évolution des patients dans les états de santé aurait été préférable considérant la pathologie à modéliser. La dynamique de l'évolution de l'infection n'est pas modélisée.

La représentativité de la population simulée à la population de l'indication est limitée

Importante

Importante

Importante

## Modélisation

Le modèle simule une cohorte intégrant une proportion stable de patients incidents chaque année.

L'approche de modélisation retenue pour la progression de la maladie, l'efficacité et la durée des traitements repose sur les données d'efficacité issus des essais MYR 202 et MYR 203. Les données poolés des essais MYR 202 et MYR 203 sont utilisées pour documenter la répartition des patients dans les états de santé pour le bulévirtide.

Les traces de Markov du CEM ont été appliquées dans le modèle d'impact budgétaire pour déterminer le nombre de décès et de guérisons fonctionnelles (séroconversions AgHBs).

Chaque année, les patients qui arrêtent le traitement (décédés ou guéris) sont remplacés par des patients incidents, dont une partie est traitée, de sorte que le nombre de patients sous traitement corresponde aux parts de marché. Ainsi, tous les patients considérés comme traités une année donnée complète (avec implicitement des patients individuels traités une année entière et des groupes de patients traités pendant une durée moindre et dont la somme des durées de traitement est égale à 1 (patient-années)).

Hypothèse de durée maximale similaire à l'analyse de l'efficacité, restant à confirmer.

L'analyse d'impact budgétaire n'est pas cohérente avec l'analyse de l'efficacité sur le choix des données d'efficacité. Les données utilisées dans l'analyse d'impact budgétaire ne sont pas interprétables. Pour le bras bulévirtide, les données d'efficacité retenues sont les données poolées de MYR203/MYR 202. Ce pool de données n'a pas de sens. MYR 202 et MYR 203 ne porte pas sur le même traitement (bulévirtide monothérapie vs en adjonction a un anti VHB), ne mesure pas la même chose (efficacité sous traitement à 24 semaines vs efficacité à 72 semaines après 24 semaines d'arrêt), ne porte pas sur la même population. Cependant considérant la structure du modèle d'AIB revient à accorder peu d'importance aux données modélisées sur les coûts de prise en charge du scénario avec bulévirtide.

Mineure

Importante

### Scénarios comparés, parts de marché et population rejointe

L'AIB compare 2 scénarios :

- SANS bulévirtide sur le marché
- AVEC bulévirtide sur le marché

Les parts de marché proviennent de prévisions internes

#### Parts de marché de bulévirtide

Traitement	2021	2022	2023
HEPCLUDEX	■	■	■

Il est noté que les hypothèses qui fondent les choix de modélisation quant à la pénétration du marché ne sont pas explicitées. Aucun argument n'est avancé pour justifier les choix proposés. Considérant l'absence d'alternative, la pénétration pourrait être plus importante que celle envisagée par l'industriel.

Pas de réserve

### Coûts pris en compte

Les postes de coûts considérés sont identiques à ceux considérés dans l'analyse d'efficacité. Les coûts ont été valorisés à partir des données de l'Assurance Maladie ou de la littérature, conformément à la perspective Assurance Maladie de l'AIB.

L'étude de Deuffic-Burban a été utilisée pour estimer les coûts de suivi dans une perspective collective. Un coefficient a été estimé à partir des différences entre les tarifs et les coûts estimés par l'ENC pour les séjours liés aux greffes afin de valoriser dans une perspective AMO.

Il est considéré que tous les patients sont pris en charge à 100%, dans le cadre de l'ALD n°6 « Hépatite chronique B ».

Concernant les coûts de suivi de la maladie, il repose sur une étude de la littérature. Les détails fournis concernant cette étude ne permettent pas d'assurer que chaque estimation reprise est cohérente avec les données les plus récentes et la méthode recommandée. L'estimation du coefficient est en accord avec la perspective, la méthode pour l'estimer reste toutefois discutable en l'absence de précision sur les coûts mesurés dans l'étude utilisée.

L'hypothèse de similitude entre PEG IFNα et bulévirtide pour les coûts de suivis de traitement à confirmer en vie réelle (acceptable en l'état des connaissances).

Mineure

Mineure

### Analyses de sensibilité

Analyses de sensibilité déterministes : +/- 10% sur les coûts et les paramètres du modèle.

Analyses en scénario :

- Variation du coût d'acquisition de bulévirtide (-5%, -15%, -25%) ;
- Non prise en charge du coût des EI ;
- Population cible (594 patients et +10%) ;
- Parts de marché de bulévirtide (+/- 10%) ;
- Parts des patients traités par PEG IFNα (25%, 50%, 75%, 100%) ;
- Taux de patients incidents traités par bulévirtide (25%, 50%, 75%, 100%) ;
- Horizon temporel à 5 ans ;
- Hypothèse de 50% de substituabilité entre PEG IFNα et bulévirtide.

L'exploration de l'incertitude est acceptable. Les principales sources d'incertitudes semblent explorées. Il est noté que la variation de la population cible simulée pourrait être insuffisante pour tester l'impact d'une sous-estimation importante de la population cible considérant les données disponibles.

Pas de réserve

## 3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude

Résultats de l'analyse d'impact budgétaire				Analyse de l'incertitude			
<b>Population rejointe</b>				AS		██████████	Variation de l'IB
Population d'intérêt	2021	2022	2023				
Population cible	834	834	834	Coût acquisition bulévirtide	█ %	██████████	-5%
Population rejointe avec bulévirtide					█ %	██████████	-25%

Bulévirtide rejointe en année n	■	■	■
Rejointe en n-1	■	■	■
Rejointe en n-2	■	■	■
Prise en charge standard	■	■	■

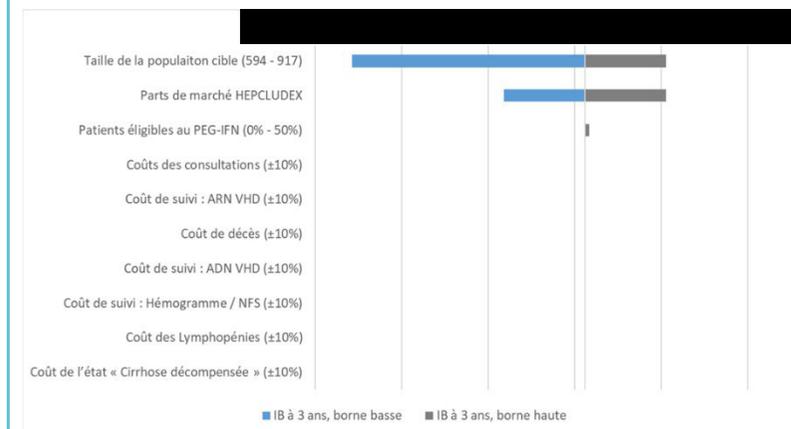
### Impact budgétaire

Poste	2021	2022	2023	Total
acquisition	■	■	■	■
suivi	■	■	■	■
EI	■	■	■	■
MC	-	■	■	■
CC	-	■	■	■
CD	-	■	■	■
HCC	-	■	■	■
GH	-	■	■	■
Post-GH	-	■	■	■
Décès	-	■	■	■

Estimation Parts de marché	-10%	■	-10%
	+10%	■	+10%
Estimation population cible	Basse	■	-29%
	Haute	■ €	+10%
Substitution de bulévirtide par PEG IFNα	50% des patients incidents	■	<1%
HT	5 ans	■	+90%

### Analyse de sensibilité déterministe

Les deux paramètres qui ont un impact sur l'estimation de l'impact budgétaire sont les parts de marché (variation proportionnelle +/-10%) et la population cible (variation de -29% à +10%) plus que proportionnel).



Total

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 4. Complément C. Analyse critique et résultats de l'étude d'efficacité

### 4.1. Présentation et analyse critique de la méthodologie

#### 4.1.1. Objectif de l'étude d'efficacité

L'évaluation a pour but d'analyser l'efficacité de bulévirtide dans la stratégie thérapeutique considérant toutes les options thérapeutiques pour la prise en charge de l'hépatite D chronique.

#### Analyse HAS

L'objectif est cohérent avec la demande de remboursement. Cependant, l'analyse proposée ne répond pas à l'objectif tel que défini par l'industriel.

En effet, l'analyse ne permet pas de comparer entre elles les différentes options d'association de bulévirtide avec un anti-VHB ou en monothérapie dès lors que plusieurs choix sont disponibles pour les patients.

L'objectif auquel répond l'analyse est de déterminer l'efficacité de l'introduction de bulévirtide *versus* la prise en charge standard incluant un anti-VHB seul en supposant que l'introduction de bulévirtide n'a aucun impact sur le VHB et sa prise en charge. En outre, PEG IFN $\alpha$  est supposé être prescrit uniquement au titre de son action attendue sur le VHB.

Ces hypothèses ne semblent pas cohérentes avec :

- les recommandations présentant PEG IFN $\alpha$  comme un traitement hors AMM de l'hépatite D,
- les données disponibles laissant présager un possible effet rebond de l'hépatite B à l'arrêt du traitement par bulévirtide et montrant une efficacité différente selon l'usage de bulévirtide en association ou non au PEG IFN $\alpha$ <sup>2</sup>.

En outre, il est noté que le RCP met en avant l'utilisation de bulévirtide « en monothérapie ou en co-administration avec un analogue nucléosidique/nucléotidique » et ne mentionne pas explicitement un traitement concomitant par PEG IFN $\alpha$  ».

<sup>2</sup> En outre, l'industriel a indiqué lors de son intervention dans le cadre du GT économie que bulévirtide, de par son mécanisme d'action, est attendu bloquer le VHB.

## 4.1.2. Choix structurant

Tableau 5. Choix structurant de l'analyse de référence

Choix structurant	Analyse principale	Ana-lyses de sensibi-lité
Type d'ana-lyse	Analyse coût-utilité (QALY) Analyse coût par année de vie gagnée (AVG)	-
Perspec-tive	Collective	-
Horizon temporel	Durée déterminée (20 ans)	10 ans et vie en-tière
Actuali-sation	2,5%	Variation entre 0% et 4%
Popula-tion d'ana-lyse	<p>La population d'analyse correspond à la population des patients adultes atteints d'une infection chronique au VHD avec une maladie hépatique compensée.</p> <p>La population d'analyse est constituée de 2 sous populations considérées comme mutuellement exclusives en fonction de l'éligibilité des patients au PEG IFN<math>\alpha</math>.</p> <p>Sous-population éligible au PEG IFN<math>\alpha</math> et inéligible au PEG IFN<math>\alpha</math>.</p> <p>L'éligibilité à l'interféron concerne environ 50% de la population d'analyse. La non-éligibilité concerne les patients présentant des contre-indications (notamment dues à des coinfections VIH), des comorbidités, des intolérances (10 à 14% des patients initiant un traitement par interféron doivent l'interrompre en raison des événements indésirables) ou d'une maladie hépatique avancée (l'utili-sation de l'interféron chez les patients cirrhotiques est limitée du fait des faibles taux de plaquettes de la vulnérabilité aux infections qui les caractérisent), des patients en rechute ou réfractaire au PEG IFN<math>\alpha</math>.</p>	
Compa-rateurs	<p>Intervention évaluée :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pour les patients inéligibles au PEG IFN<math>\alpha</math> : bulévirtide en monothérapie (cf. données cliniques utilisées).</li> <li>- Pour les patients éligibles au PEG IFN<math>\alpha</math> : bulévirtide + PEG IFN<math>\alpha</math></li> </ul> <p>Comparateurs :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pour les patients inéligibles au PEG IFN<math>\alpha</math>, pour qui la prise en charge standard n'inclut pas PEG IFN<math>\alpha</math> : TDF (analogues nucléotidiques) + prise en charge standard</li> <li>- Pour les patients éligibles au PEG IFN<math>\alpha</math> : PEG IFN<math>\alpha</math> (recommandations EASL et du rapport Dhumeaux)</li> </ul> <p>PEG IFN<math>\alpha</math> ne possède pas d'AMM dans le traitement de l'infection VHD et constitue donc un traitement de l'infection VHB. PEG IFN<math>\alpha</math> est toutefois reconnu pour avoir une certaine efficacité dans le traitement VHB-VHD et une certaine efficacité sur le VHD (un taux d'environ 25% de réponse chez les personnes éligibles avec un taux de rechute d'environ 50%). En France, le rapport Dhumeaux (Dhumeaux, 2014) indique que PEG IFN<math>\alpha</math> est le seul traitement ayant une certaine efficacité contre l'infection par le VHB-VHD</p>	

## Analyse HAS

### Type d'analyse

Le choix d'une analyse principale de type coût-utilité complétée par une analyse coût-efficacité prenant l'année de vie gagnée comme critère de résultat est conforme aux recommandations méthodologiques de la HAS.

### Perspective

Le guide HAS définit la perspective collective comme suffisamment large pour tenir compte de l'ensemble des parties prenantes concernées par les interventions, que ce soit en termes d'effets de santé ou de financement.

La perspective adoptée est qualifiée de collective sans lien véritable avec cette définition, puisqu'elle n'est justifiée qu'en référence aux coûts inclus dans l'analyse.

Le choix d'une perspective restreinte est acceptable dans le cadre de ce dossier.

### Horizon temporel et actualisation

Le choix d'un horizon temporel à durée déterminée est cohérent avec la pathologie. La progression vers une cirrhose décompensée étant d'environ 15 ans, un horizon temporel de 20 ans est attendu permettre de capter les bénéfices de long terme d'un traitement du VHD. Cependant, plus l'horizon temporel est long, plus l'incertitude est susceptible d'être forte. Or, les données disponibles concernant le traitement par bulévirtide sont de court terme (au maximum 48 semaines de traitement). L'incertitude associée à l'horizon temporel choisi est donc attendue importante et à l'avantage du produit évalué. Avec un horizon temporel de 10 ans, le RDCR est augmenté de 326% dans la population éligible au PEG IFN $\alpha$  et de 44% dans la population non éligible au PEG IFN $\alpha$ .

Le taux d'actualisation retenu est conforme au guide HAS.

### Population d'analyse

La population d'analyse est conforme à l'indication pour laquelle une ASMR III est revendiquée.

Les sous-populations d'analyse identifiées sont pertinentes considérant la place de PEG IFN $\alpha$  dans la prise en charge standard. Cependant, la non-éligibilité au PEG IFN $\alpha$  recouvre différentes situations sur le plan clinique qui ne permettent pas nécessairement d'identifier de façon évidente en amont de l'instauration d'un traitement pour le VHB/VHD la situation de l'ensemble des patients. C'est le cas notamment pour les patients non éligibles après un échec de traitement (réfractaires, intolérants ou en rechute).

### Comparateurs

Le choix des comparateurs est cohérent dès lors que l'objectif de l'analyse est restreint à l'analyse de l'efficacité sous les hypothèses fortes mentionnées dans le cadre de l'objectif.

Concernant PEG IFN $\alpha$ , le choix de l'inclure dans des analyses en sous-population est justifié considérant sa place dans les pratiques. Son positionnement par rapport à bulévirtide est plus complexe à déterminer. Si ce traitement n'a pas d'AMM pour le traitement de l'hépatite D, il est néanmoins la seule option thérapeutique admise dans les recommandations comme susceptible d'avoir un impact sur le VHD. Dans la décision du choix du traitement, l'industriel a fait le choix de considérer PEG IFN $\alpha$  au seul titre de son action anti-VHB. Dans cette perspective, bulévirtide va s'ajouter à la stratégie de prise en charge de l'infection par le VHB sans la modifier. Les patients susceptibles de recevoir PEG IFN  $\alpha$  sont alors considérés comme recevant bulévirtide en association au PEG IFN $\alpha$ . Ce choix limite la portée de l'analyse puisqu'il n'est pas possible de discuter l'efficacité de bulévirtide

dans la prise en charge globale de l'infection VHD/VHB pour les patients éligibles au PEG IFN $\alpha$ . En effet, pour ces patients, l'analyse de l'efficacité n'est complète que si elle permet de comparer bulévirtide au PEG IFN $\alpha$  seul mais également à bulévirtide sans être associé au PEG IFN $\alpha$ . En vie réelle, l'introduction de bulévirtide pourrait impacter le recours au PEG IFN $\alpha$  en tant que seul traitement ayant une efficacité sur le VHD selon les motifs de la décision d'initier un traitement par PEG IFN $\alpha$ .

Pour les patients non éligibles au PEG IFN $\alpha$ , l'utilisation de bulévirtide en association à un autre anti VHB ou en monothérapie (à l'exclusion de tout autre anti VHB) n'est pas suffisamment explicitée. L'intervention évaluée est présentée comme étant bulévirtide + prise en charge standard alors mêmes que c'est bulévirtide en monothérapie qui est modélisé dans cette sous population considérant les données cliniques utilisées (cf. partie modélisation).

En conclusion, les choix de comparateurs ne sont interprétables qu'une fois l'objectif redéfini par rapport à celui proposé par l'industriel et sous l'hypothèse d'une absence d'impact de bulévirtide sur l'hépatite B et sa prise en charge.

### 4.1.3. Modélisation

#### 4.1.3.1. Population simulée

##### Description de la population simulée

Les caractéristiques des patients à l'initiation du modèle (âge, sexe et distribution des stades de fibrose F0 à F4) sont issues des données agrégées des essais MYR 202 et MYR 203 et de l'étude de Romeo et al. 2009 (Romeo R, 2009).

L'âge moyen et la proportion d'hommes sont issus des données agrégées des essais MYR 202 et MYR 203.

Les patients de l'essai MYR 202 étaient âgés de 18 à 65 ans et plus et présentaient :

- une hépatite B avec présence d'AgHBs dans le sérum depuis au moins 6 mois avant la sélection
- des anticorps anti-VHD dans le sérum depuis au moins 6 mois avant la sélection ;
- PCR positive pour l'ARN du VHD dans le sérum à la sélection ;
- une cirrhose ou non en échec ou contre-indiqué à l'interféron une cirrhose hépatique, indépendamment d'un traitement antérieur par interféron ;
- des taux d'alanine aminotransférase (ALAT)  $\geq 1$  x LSN (limite supérieure normale) et  $< 10$  x LSN

Les patients étaient sous traitement par analogue nucléos(t)idique depuis au moins 12 semaines avant l'entrée dans l'étude, ou étaient prêts à prendre un traitement par analogue nucléos(t)idique pendant 12 semaines avant le démarrage de l'étude.

Les patients de l'essai MYR 203 étaient âgés de 18 à 65 ans et plus et présentaient :

- une hépatite B chronique (AgHBe positif ou négatif) et présence d'AgHBs dans le sérum depuis au moins 6 mois avant la sélection
- des anticorps anti-VHD dans le sérum depuis au moins 6 mois avant la sélection ;
- des anticorps anti-VHD depuis au moins 6 mois avant la sélection ;
- de l'ARN du VHD dans le sérum pendant la sélection ;
- une cirrhose hépatique, indépendamment d'un traitement antérieur par interféron ;
- des taux d'alanine aminotransférase (ALAT)  $\geq 1$  x LSN (limite supérieure normale) et  $< 10$  x LSN.

Les stades de fibrose à l'inclusion proviennent de la littérature, l'étude Roméo et al. 2009 (Romeo R, 2009). Cette étude est une étude observationnelle, réalisée en Italie avec un suivi médian de 233 mois, de patients infectés par le VHD. Cette étude décrit l'histoire naturelle de la maladie chez 300 patients infectés depuis au moins 6 mois. Dans cette étude, 90 patients avaient été traités par interféron, 62 avec des corticostéroïdes, 12 avec des analogues nucléo(t)sidiques et 135 n'ont reçu aucune thérapie.

Tableau 6. Caractéristiques des patients modélisés

Paramètre	Valeur	Référence
Âge moyen (années)	39 (ET = 9)	MYR 203/MYR 202
Hommes (%)	64%	MYR 203/ MYR 203
<b>Stade de fibrose à l'inclusion</b>		
F0	14%	Romeo et al. 2009
F1	14%	
F2	15%	
F3	21%	
F4	36%	

Les deux essais ont principalement porté sur des patients infectés par le génotype 1 du VHD. Par ailleurs, les patients coïnfectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et/ou le virus de l'hépatite C (VHC) ne sont pas inclus dans l'analyse en l'absence de donnée spécifique chez ces patients.

La population comprend 9% de patients AgHBe (+), chez qui la réplication du VHB est maintenue, considérant les sources données utilisées pour calibrer le modèle.

### Analyse de la représentativité de la population simulée

L'analyse de la représentativité de la population simulée a été faite par rapport à une étude française. L'étude de Gordien et al. 2015 (Gordien, 2015), fondée sur les données de Roulot et al. 2015 (Roulot, 2015), a identifié les patients VHD à partir de la base de données du Centre national de référence français. Les données épidémiologiques, cliniques et virologiques, y compris la charge virale du VHD et le génotypage VHD, ont été collectées sous une forme standardisée, du diagnostic initial au dernier suivi enregistré. Au total, 1 112 patients infectés par le VHD ont été inclus dans l'étude. Dans cette étude, 88% des patients présentaient une charge virale détectable. Lors de la 1<sup>re</sup> consultation, 28% des patients présentaient une cirrhose histologique, 15% un épisode (ou plus) de décompensation hépatique et 2,7% un carcinome hépatocellulaire (CHC). Au cours du suivi médian de 4,4 ans [1,4 – 8,9], respectivement 20%, 10% et 6,5% des patients avaient développé une cirrhose, une décompensation hépatique et un CHC.

L'industriel conclut que la représentativité de la population d'analyse est cohérente sur l'âge (39,3 ans dans les études vs 37,0 chez les patients français) et la proportion d'hommes (63,5% dans les études vs 68,4 % chez les patients français). Il note qu'en revanche une proportion plus importante de patients français était en surpoids (37,0% pour la population française et 9,6% dans les études) et présentait des antécédents d'alcoolisme (46,0% pour la population française et 18,0% dans les essais cliniques). La cirrhose était plus fréquente chez les patients des études (41,0%) par rapport aux patients français (28,0%).

**Tableau 7. Caractéristiques des patients de l'étude MYR202, 203 et de la population française (population ITT, tous patients et patients français)**

	MYR 203			MYR 202			MYR 202 203 agrégés	Données études France
	Bulévirtide (2 mg)	PEG IFN	Total	Bulévirtide (2 mg)	TDF	Total		
	N = 15	N = 15	N = 60	N = 28	N = 28	N = 118	N = 178	
<b>Age (année)</b>								
<b>Moyen (ET)</b>	42,0 (9,6)	34,7 (7,1)	37,5 (7,9)	39,4 (8,3)	38,5 (8,7)	40,2 (9,5)	39,3	37,0 (10)
<b>Médian</b>	39,0	36,0	37,0	38,0	37,0	38,0	37,7	NR
<b>Catégorie d'âge (n, %)</b>								
<b>&lt; 65 ans</b>	NR	NR	NR	28 (100,0%)	28 (100,0%)	118 (100,0%)	NA	NR
<b>≥ 65 ans</b>	NR	NR	NR	0	0	0	NA	NR
<b>Sexe</b>								
<b>Féminin</b>	4 (26,7%)	10 (66,7%)	26 (43,3%)	13 (46,4%)	8 (28,6%)	39 (33,1%)	65 (36,5%)	31,6 %
<b>Masculin</b>	11 (73,3%)	5 (33,3%)	34 (56,7%)	15 (53,6%)	20 (71,4%)	79 (66,9%)	113 (63,5%)	68,4 %
<b>IMC (kg/m2)</b>								
<b>Moyen (ET)</b>	27,02 (3,91)	24,29 (4,86)	25,08 (4,15)	24,63 (3,65)	26,38 (4,63)	25,39 (3,70)	25,3	NR
<b>Médian</b>	27,47	23,02	24,08	23,96	27,17	25,21	24,8	NR
<b>Surpoids</b>	4 (26,7%)	1 (6,7%)	7 (11,1%)	1 (3,6%)	6 (21,4%)	10 (8,5%)	17 (9,6%)	37,0%
<b>ARN VHD (n, %)</b>								
<b>Négatif</b>	0	0	0	0	0	0	0	12%
<b>Positif</b>	15 (100,0%)	15 (100,0%)	60 (100,0%)	28 (100,0%)	28 (100,0%)	118 (100,0%)	178 (100,0%)	88%
<b>AghBs</b>								
<b>Négatif</b>	0	0	0	0	0	0	0	NR
<b>Positif</b>	15 (100,0%)	15 (100,0%)	60 (100,0%)	28 (100,0%)	28 (100,0%)	118 (100,0%)	178	NR
<b>Alcoolisme et/ou antécédents</b>	1 (6,7%)	2 (13,3%)	10 (16,7%)	6 (21,4%)	1 (3,6%)	22 (18,6%)	32 (18,0%)	46,0%
<b>Consommation de psychotropes</b>								

<b>Con-som-mateur actuel</b>	0	0	0	0	0	0	0 (0,0%)	NR
<b>Ancien con-som-mateur</b>	0	0	1 (1,7%)	2 (7.1%)	1 (3.6%)	11 (9.3%)	12 (6,7%)	NR
<b>Non-con-som-mateur</b>	15 (100.0%)	15 (100.0%)	59 (98.3%)	26 (92.9%)	27 (96.4%)	107 (90.7%)	166 (93,3%)	NR
<b>Cir-rhose</b>	3 (20,0%)	4 (26,7%)	14 (23,3%)	15 (53,6%)	13 (46,4%)	59 (50,0%)	73 (41,0%)	28,0%
<b>Décom-pensa-tion hépa-tique</b>	0	0	0	0	0	0	0	15,0%
<b>Carci-nome hépa-to-cellu-laire</b>	0	0	0	0	0	0	0	2,7%

Concernant la représentativité de l'étude de Roméo (Romeo R, 2009) pour la répartition des patients parmi les stades de fibrose, l'industriel se réfère aux données de la cohorte DELTAVIR et aux données d'ATU. La cohorte française DELTAVIR décrit une population de 1 112 patients infectés par le VHD dont 312 patients présentaient déjà une cirrhose au moment de l'inclusion, sans toutefois permettre de déterminer la distribution des stades de fibroses individuels. A l'inclusion, 407 (36,6 %) patients présentaient une fibrose importante ou sévère ( $\geq$  F2) et 187 (16,8 %) patients ne présentaient aucune fibrose ou une fibrose minimale. Les patients ayant reçu un diagnostic de cirrhose pendant la période de suivi (période médiane suivi de 3 ans), 166/174 (95 %) avaient été classés comme ayant une fibrose significative ou sévère ( $\geq$ F2) à l'inclusion.

Par ailleurs les données d'ATU montrent qu'environ 40% des patients présentaient un stade de fibrose >F2 (conforme aux critères d'inclusion dans l'ATU).

**Tableau 8. Répartition des stades de fibrose dans la population de patients inscrits au programme d'ATU de cohorte**

Biopsie du foie		
Paramètre	Nombre de patients	Pourcentage de patients
<b>N</b>	114	59,3
<b>F1</b>	1	0,5
<b>F2</b>	23	12,0
<b>F2/F3</b>	4	2,1
<b>F3</b>	29	15,1

<b>F3/F4</b>	2	1,0
<b>F4</b>	19	9,9
<b>Nombre total de patients</b>	192	100

## Analyse HAS

Les données disponibles ne permettent pas de conclure sur la représentativité de la population simulée. En effet, les études françaises disponibles ne permettent de comparer qu'un faible nombre de caractéristiques.

Concernant les caractéristiques qui ont pu être analysées, les caractéristiques démographiques d'âge et la proportion d'hommes semblent globalement cohérentes avec celles de la population à traiter en France.

Les stades de fibrose modélisés à l'inclusion sont issus d'une étude italienne. Si les données sont limitées, la population simulée à l'inclusion semble être dans des états de fibrose plus sévère qu'en vie réelle. D'après les données de Roméo et al. (Romeo R, 2009), 72% sont dans des stades de fibrose sévères à l'inclusion contre 40% dans les données d'ATU ou de la cohorte DELTAVIR. En outre, il est noté que l'information sur les stades de fibroses n'est pas disponible dans les essais cliniques alors que les données d'efficacité appliquées dans le modèle sont celles des essais. L'information disponible dans les essais porte sur la proportion de patient atteint d'une cirrhose. Dans l'essai MYR203, 23% de patients au stade F4 contre 36% dans la population simulée. Ce qui va dans le sens d'une faible concordance entre l'étude de Roméo et les patients à traiter sur la répartition par stade de fibrose. Cependant, l'impact de cette surestimation a pu être testé. Les analyses de sensibilité réalisées montrent que la prise en compte des données ATU est attendue diminuer le RDCR de 13% dans la population éligible au PEG IFN $\alpha$  et n'a aucun impact dans la population non éligible au PEG IFN $\alpha$ . En outre, les analyses en sous-groupe réalisées à partir des données des essais suggèrent une absence d'impact de la cirrhose sur l'effet du traitement.

D'autres caractéristiques n'ont pas pu être analysées. L'industriel a précisé que les essais portaient principalement sur des patients présentant un génotype 1 et qu'il ne pouvait pas être exclu que le génotype est un impact sur l'efficacité du bulévirtide. Il n'est pas précisé quel pourcentage de la population française à traiter est porteur d'un génotype 1.

Par ailleurs, les caractéristiques de la population simulée diffèrent de la population d'analyse considérant les critères d'exclusion des essais cliniques. Le rapport d'ATU présenté par l'industriel et couvrant une période de 6 mois indique que sur les 144 patients inclus : un enfant a reçu le traitement, 21 infectés par le VIH et 2 par le VHC. La population adolescente et les patients présentant une co-infection VIH ou VHC étaient exclus des essais cliniques. Les personnes en abus d'alcool antérieur à 6 mois étaient également exclus des essais alors qu'ils pourraient représenter une part importante de la population d'analyse (46% des patients avec des antécédents d'alcoolisme selon les données françaises, sans précision sur le pourcentage de consommateur actif). Enfin, les consommateurs d'agents psychotropes étaient également exclus de l'essai MYR 202. Compte tenu du mode de transmission de l'hépatite B et D, il aurait été intéressant de discuter l'impact potentiel de la consommation de drogue sur l'effet attendu du traitement. La transposabilité des résultats aux populations consommatrice d'alcool et de drogue se pose à deux niveaux d'une part quant à la possibilité d'une interaction des substances sur l'effet du traitement et d'autre part en considérant les risques de non-observance à un traitement n'ayant pas montré de maintien d'effet traitement à court terme.

Le RDCR estimé n'est pas transposable à des patients avec un génotype autre que 1, présentant une dépendance à l'alcool ou une co-infection VIH/VHC et aux adolescents. L'absence de maintien d'effet traitement à court terme soulève également la question de la transposabilité des résultats en vie réelle considérant l'observance au traitement.

### 4.1.3.2. Structure du modèle

#### Type de modèle et états modélisés

Il a été choisi de développer un modèle de type Markovien en lien avec la nature chronique et récurrente de l'infection. L'industriel indique que cette structure du modèle est également cohérente avec les études épidémiologiques disponibles qui sont celles de Roméo et al. 2009 (Romeo R, 2009), de Niro et al. 2010 (Niro GA S. A., nov 2010), de Wranke et al. 2016 (Wranke A S. B., 2017) et de Yurdaydin et al. 2018 (Yurdaydin C, 2018) ainsi qu'avec les évaluations de technologies de santé indiquées dans le traitement du VHC (ANSM, 2020) (Alavian S-M, 2012) et VHD (Goyal et al. 2016 (Goyal A, août 2016)).

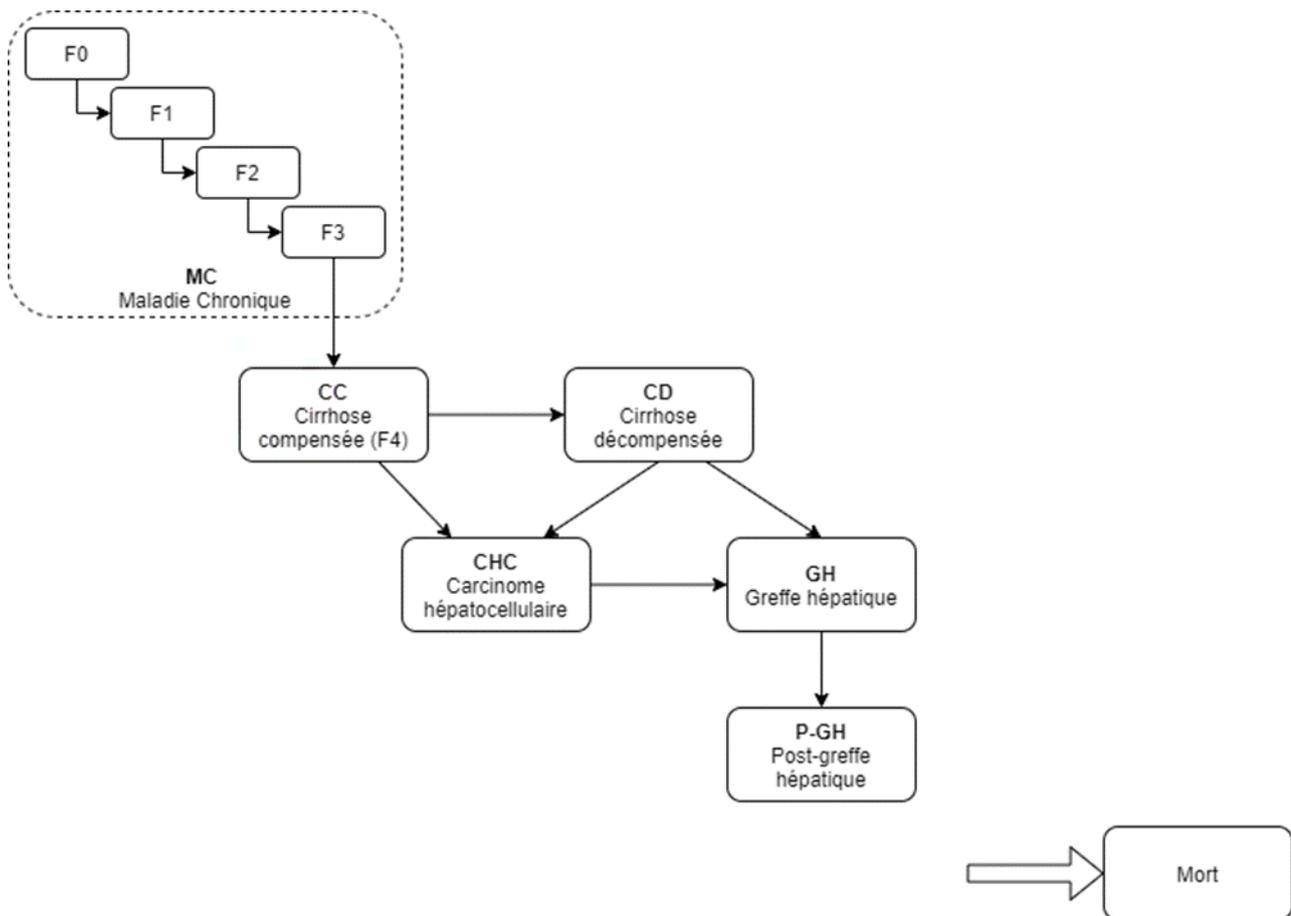
Le modèle simule d'une part la progression de la maladie chez des patients présentant une infection chronique par le VHD et, d'autre part, le statut de l'infection au sein des états de santé.

L'histoire de la maladie est simulée à travers 10 états :

- 4 représentent la maladie chronique selon les différents stades de fibroses (F0 à F3),
- 2 états représentent la cirrhose selon qu'elle soit compensée (CC) ou décompensée (CD),
- 1 état représente l'atteinte d'un carcinome hépatocellulaire (CHC),
- 2 états sont liés à la greffe hépatique (greffe hépatique (GH) et post-greffe)
- 1 état absorbant décès.

Le modèle repose sur l'hypothèse selon laquelle la progression de la maladie est irréversible. Par ailleurs, le modèle n'inclut pas l'histoire naturelle du VHB, sauf pour la séroconversion AgHBs. Les patients entrent dans le modèle à l'état de maladie chronique (MC) avec une fibrose F0, F1, F2, F3 ou à l'état de cirrhose compensée (CC ou F4), selon la distribution des stades de fibrose observée par Romeo et al, 2009 (Romeo R, 2009).

Figure 1. Structure du modèle (source : rapport technique aout 2020)

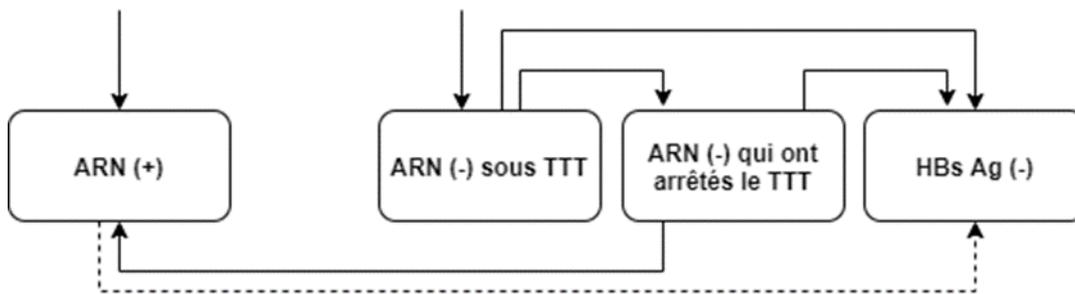


La transition entre ces états de santé va dépendre de l'histoire naturelle de la maladie ainsi que du statut de l'infection, permettant de prendre en compte l'effet attendu du traitement. Les probabilités de transition entre les états sont liées au statut de l'infection. Ainsi, l'approche de modélisation retenue distingue la modélisation de la progression de la maladie (transition des patients entre les états de santé) et le statut du patient au regard de l'infection qui détermine la vitesse de progression à travers les états de santé. Le modèle considère que la réponse ou l'absence de réponse surviennent au début de la simulation.

Quatre statuts correspondant à l'activité de l'infection sont distingués dans le modèle :

- ARN (+) : patients ARN VHD détectable. Lorsque l'ARN VHD est détectable l'infection est active, avec réplication du virus, inflammation des tissus hépatiques associée à une progression des conséquences de la maladie.
- ARN (-) traité ou non traité : patients ARN VHD indétectable respectivement sous traitement ou ayant arrêté leur traitement. L'ARN VHD signifie que le traitement a diminué la réplication virale ce qui est associé à une diminution de l'inflammation hépatique et à un ralentissement de la survenue des conséquences de la maladie. Il existe toutefois un risque de rechute. Tous les patients ARN VHD – sont supposés traités à l'initiation du modèle.
- AgHBs (-) : patients qui n'ont plus aucune trace de l'infection. L'absence d'antigènes de surface du VHB (AgHBs) associée à l'apparition d'anticorps anti-AgHBs est un critère de guérison. Les patients ayant le statut AgHBs (-) ne peuvent plus rechuter vers l'état ARN (+) et peuvent interrompre le traitement. La disparition des AgHBs permet de distinguer des patients chez qui l'infection est devenue indétectable, de ceux chez qui des virions (capsules VHB renfermant le matériel génétique du VHD) ne sont plus produits, signalant la guérison du patient et l'absence de risque de rechute et de progression de la maladie aux stades pré-cirrhose.

Figure 2. Statuts de l'infection



Liens entre statut de l'infection et progression de la maladie :

- Un statut ARN VHD (-) permet de ralentir la progression de la maladie. Il est considéré que le contrôle de la charge virale entraîne, à long terme, une diminution des événements hépatiques, une réduction du risque de développer des complications et donc une amélioration de la situation clinique. L'hypothèse selon laquelle l'inhibition à long terme de l'entrée du VHD conduit à la suppression de l'ARN du VHD et à une amélioration biochimique susceptible d'entraîner un bénéfice clinique est soutenue par les résultats portant sur 3 patients inclus dans un programme d'utilisation (Loglio A, 2019).
- Un statut AgHBs (-) permet une « guérison fonctionnelle » les patients n'ayant pas développé de cirrhose avant la séroconversion peuvent arrêter le traitement sans impact sur la progression de la maladie, les patients ne progressent plus dans les stades de fibroses (Niro GA S. A., 2016) (Heidrich B, 2014). En revanche, les patients ayant atteint un stade cirrhose avant la séroconversion voient leur maladie progresser comme ceux ayant un statut ARN VHD -.

Par hypothèse, les patients ARN+ sans traitement ou en échec de traitement ne peuvent pas rejoindre le statut ARN- ou bénéficier d'une séroconversion spontanée en analyse de référence.

### Événements intercurrents du modèle

- Événements indésirables (EI)

Seuls les EI liés au traitement sont pris en compte. Ils sont supposés égaux à 0% pour la prise en charge standard, sans PEG IFN $\alpha$ .

Les EI pris en compte sont de grade 3 à 5 avec une incidence d'au moins 5% ou un impact significatif sur les coûts des soins et la qualité de vie des patients.

Les EI ont un impact sur les coûts et les utilités. Être sous traitement est associé à une désutilité correspondant à la survenue des EI au cours du cycle. Les coûts et désutilités associés aux EI sont pris en compte selon un taux par cycle appliqué sur tout l'horizon temporel.

- Arrêts de traitement

La durée de traitement par bulévirtide repose sur une hypothèse car, pour les répondeurs, aucune règle d'arrêt spécifique n'est disponible. Le RCP (2020/05/18) mentionne que "La durée optimale du traitement (monothérapie) est inconnue. Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps qu'il est associé à un bénéfice clinique". Considérant le RCP, les patients non-répondeurs (ARN (+)) interrompent leur traitement à 48 semaines tandis que les patients non répondeurs (ARN (-)) n'interrompent le traitement par bulévirtide qu'en cas de séroconversion AgHBs (pas de durée maximum de traitement).

La durée du traitement pour le PEG IFN $\alpha$  correspond à celle observée dans l'essai MYR 203.

### 4.1.3.3. Prise en compte de la dimension temporelle

#### **Durée de simulation**

Une durée de simulation de 20 ans a été retenue.

Comme tenu des choix retenus dans le modèle, 44,2% des patients sont encore en vie à 20 ans.

#### **Durée des cycles du modèle**

Le modèle se base sur une durée de cycle de 4 semaines, soit 260 cycles considérant la durée de simulation.

Les coûts liés à l'acquisition et à l'administration des traitements sont appliqués au début du cycle en corrigeant la durée de cycle par la méthode des tables de survie (Siebert U, 2012).

#### **Hypothèses d'extrapolation des données disponibles**

Concernant l'effet du traitement sur la réplication virale du VHD, les patients ARN VHD – traités ne rechutent pas. L'absence de rechute sous traitement est la principale extrapolation de l'effet traitement au-delà du suivi. Les rechutes sont néanmoins possibles en cas d'arrêt du traitement avant atteinte du statut AgHBs-. Ces hypothèses se fondent sur les résultats cliniques de bulévirtide suivant des essais :

- aucun échec virologique n'a été constaté dans les essais, le virus était toujours sensible au traitement par bulévirtide sur la durée des essais ;
- la mise en évidence de la nécessité d'un traitement de long terme (rechute possible après arrêt).

Concernant l'effet traitement, il est maintenu mais la diminution de la réplication observée n'est pas extrapolée. Il n'est donc pas considéré une amélioration de l'effet traitement au-delà du suivi des essais.

Concernant la séroconversion, en analyse de référence, la probabilité de séroconversion observée dans l'essai clinique MYR 203 pour bulévirtide en association au PEG IFN $\alpha$  est appliquée sur la durée du suivi (72 semaines). Au-delà, la même probabilité de séroconversion est appliquée à tous les bras traitement susceptible d'agir sur le VHD (PEG IFN $\alpha$  et bulévirtide). L'effet traitement est maintenu puisque l'atteinte du statut séroconversion est définitif, mais le gain observé n'est pas extrapolé.

## Analyse HAS

### La structure du modèle

La structure du modèle est acceptable. Il est noté que les données disponibles ne permettent pas directement de documenter la trajectoire des patients parmi les états de santé. Les états de statut de l'infection permettent de prendre en compte l'impact indirect attendu d'une réponse au traitement sur la progression de l'atteinte hépatique. Les états de santé sont cohérents avec la description de l'évolution de la pathologie.

### Les événements indésirables

Les événements intercurrents pris en compte dans le modèle sont cohérents avec les données disponibles au moment de l'évaluation.

Concernant les données disponibles, il est noté que seuls les événements indésirables survenant à court terme sont susceptibles d'être pris en compte en accord avec la durée courte des essais cliniques et que les arrêts de traitement par bulévirtide reposent sur une hypothèse en absence de recul sur la durée optimale.

La durée de traitement des anti VHB est fondée sur les arrêts observés dans les essais cliniques dans lequel la durée de traitement par bulévirtide était également limitée dans la durée. La question de savoir si les anti VHB sont poursuivis ou réintroduit après un arrêt se pose considérant le risque d'effet rebond de l'infection VHB. Ce point n'est pas discuté.

### La durée de simulation

La durée de simulation est cohérente avec le choix de l'horizon temporel. Cette durée est très longue comparativement aux données disponibles pour conforter les hypothèses d'extrapolation et modéliser les effets (bénéfiques et indésirables) d'un traitement par bulévirtide. La durée de simulation génère une incertitude importante qui est attendue être favorable au produit évalué considérant les connaissances disponibles au moment de l'évaluation. Une réduction de la durée de simulation à un impact majeur sur les résultats du modèle avec une augmentation de 326% du RDCR avec un horizon temporel à 10 ans dans la population éligible au PEG IFN $\alpha$  et de 44% dans la population des patients non éligible au PEG IFN $\alpha$ .

### La durée des cycles

La durée des cycles est acceptable considérant la dynamique de progression de la maladie modélisée et la posologie des traitements.

### Les hypothèses d'extrapolation

L'hypothèse d'un maintien d'effet est acceptable compte tenu des données, mais devra être corroborée.

#### 4.1.3.4. Estimation des probabilités de transitions

### Sources de données concernant la distribution et l'évolution du statut de la maladie

– Etude MYR 202

Cette étude est une étude randomisée (1 :1 :1 :1) de phase II en ouvert dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de bulévirtide (2 mg, 5 mg et 10 mg) en association avec le Ténofovir disoproxil fumarate (TDF) par rapport au TDF seul chez les patients atteints du VHD chronique.

Les patients sous traitement actif, quelle que soit la dose reçue, arrêter le traitement actif à 24 semaines et recevaient du TDF les 24 semaines suivantes.

L'étude a été réalisée sur 16 centres, dont 4 en Allemagne et 12 en Russie, entre le 16/02/2016 (date à laquelle le 1<sup>er</sup> patient a été inclus) au 31/01/2018 (date de l'extraction des données pour l'analyse principale).

Au total, 120 patients ont été inclus dans l'étude et 118 randomisés. Considérant le protocole de randomisation, 28 patients ont reçu la dose retenue de 2 mg par jour.

L'étude était stratifiée sur la présence ou non d'une cirrhose.

Le critère de jugement principal était la réponse virologique ARN VHD définie par la proportion de patients présentant une charge virale ARN VHD indétectable, ou une diminution  $\geq 2$  log<sub>10</sub> IU/mL de l'ARN VHD, à 24 semaines par rapport à la valeur à l'inclusion. Sur ce critère, bulévirtide 2 mg a montré une amélioration statistiquement significative de la réponse virologique ARN VHD par rapport au groupe contrôle de 53,6% (IC95% : [33,9%, 72,5%]) *versus* 3,6% (IC95% : [0,1%, 18,3%]),  $p < 0,0001$ . La proportion de patients avec une charge virale ARN VHD indétectable (négativation de la charge virale) à 24 semaines était de 3,57% pour cette dose vs 0 dans le bras contrôle.

Les analyses en sous-groupes chez les patients avec une cirrhose (59/118) ont montré une efficacité similaire de bulévirtide à celle rapportée dans la population totale (ITTm).

**Tableau 9. Présentation des résultats bruts de MYR202 à 24 et 48 semaines selon les statuts à l'inclusion dans le modèle pour les bras TNF et bulévirtide2mg**

Statut Modèle	Critère de résultat Essai	Bulévirtide (N=28)	Tenofovir (N=28)
<b>Semaine 24</b>			
ARN (-)	Répondeur*	15 (53,6%)	1 (3,6%)
ARN (+)	Non-répondeur	13 (46,4%)	27 (96,4%)
<b>Semaine 48</b>			
-	Répondeur*	NR	0 (0,0%)
-	Non-répondeur	NR	28 (100,0%)

\*ARN VHD indétectable ou diminué de  $\geq 2$  log<sub>10</sub> UI/mL par rapport à l'inclusion ; NR : Non rapporté

A partir des données de l'essai MYR 202, une modélisation a été réalisée afin de simuler et d'estimer la durée optimale du traitement (modélisation basée sur Snoeck et al. 2010 (Snoeck E, juin 2010)). Les paramètres pharmacocinétiques individuels et de renouvellement du VHD, estimés à partir des données recueillies au cours de l'essai clinique, ont été utilisés pour simuler la poursuite du traitement par bulévirtide afin de déterminer le temps nécessaire pour l'éradication du virus et le nombre de patients censés être guéris après différentes périodes de traitement. La simulation a porté sur des durées de 1 an, 2 ans et 3 ans après le début du traitement actif dans l'essai réel. Le dosage simulé a commencé après la dernière mesure de la charge virale de suivi, ainsi la durée réelle du traitement simulée a varié en fonction du moment de la dernière mesure de la charge virale de suivi. Le modèle a prédit que 29% et 36 % des patients traités avec 2 mg de bulévirtide/jour pendant respectivement 2 et 3 ans obtiendraient une réponse à l'ARN du VHD.

– Etude MYR 203

L'étude MYR203 est une étude multicentrique, ouverte, comparative, randomisée, de phase II conduite dans 7 centres en Russie pour évaluer l'efficacité et la tolérance de bulévirtide en association avec le PEG IFN $\alpha$  2a par rapport au PEG IFN $\alpha$  2a (180 mg) seul chez les patients atteints d'hépatite B/D.

Les patients ont été randomisés (1:1:1:1), dans l'un des 4 groupes de traitement :

- PEG IFN $\alpha$ -2a en monothérapie ;
- bulévirtide 2 mg + PEG IFN $\alpha$  2a ;
- bulévirtide 5 mg + PEG IFN $\alpha$  2a ;
- bulévirtide 2 mg en monothérapie.

Il est noté que le bras bulévirtide 2 mg seul a été ajouté au protocole le 31 mai 2016 suite à un amendement .

Tous les groupes de patients ont reçu le traitement d'étude pendant 48 semaines. Cette période de traitement se poursuivait par une période de suivi de 24 semaines pour évaluer la durabilité de la réponse virologique. La durée totale de l'étude était donc de 72 semaines

Au total, 60 patients ont été inclus entre le 29/06/2016 (date du recrutement du 1<sup>re</sup> patient) et le 31/12/2019 (date d'extraction des données pour l'analyse finale), 15 patients par groupe.

Le critère de jugement principal était la proportion de patients avec une charge virale ARN VHD indétectable (négativation de la charge virale) à la fin de la période de suivi (72 semaines) par rapport à l'inclusion. Sur ce critère, aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence.

72 semaines	PEG IFN $\alpha$ (N = 15)	Bulévirtide 2 mg (N= 15)	Bulévirtide 2 mg + PEG IFN (N=15)
N répondeurs (charge virale ARN VHD indétectable)	0	1	8
Proportion de répondeurs	0	6,7%	53,3%
IC95%	[0 ; 21,8%]	[0,2 ; 31,9%]	[26,6% ; 78,8%]
Différence de proportion (IC95%) vs. PEG IFN $\alpha$ mono	6,7 [-16,0 ; 31,9]		53,3 [25,1 ; 78,7]
p	1,0000		0,0022

Tableau 11. : Présentation des résultats bruts de MYR203 à 24 et 48 semaines selon les statuts à l'inclusion dans le modèle

Statut Modèle	Critère de résultat (Essai)	PEG IFN $\alpha$ (N=15)	Bulévirtide + PEG IFN $\alpha$ (N=15)	Bulévirtide (N=15)
<b>Semaine 24</b>				
-	Répondeur*	1 (6,7%)	9 (60,0%)	2 (13,3%)
-	Non-répondeur	14(93,4%)	6 (40,0%)	13 (86,7%)
<b>Semaine 48</b>				

-	Répondeur*	2 (13,3%)	12 (80,0%)	2 (13,3%)
-	Non-répondeur	13 (86,7%)	3 (20,0%)	13 (86,7%)

L'industriel indique que la variation de l'antigène HBs avec apparition d'anticorps anti-AgHBs, non significative par rapport au PEG IFN $\alpha$  dans l'essai MYR203, constitue le critère d'évaluation clinique le plus pertinent du traitement de l'infection. Les résultats de l'analyse statistique de la différence de proportions, en utilisant le test exact de Fisher permettant de documenter ce critère sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 12. Négativisation de l'AgHBs avec apparition d'anticorps anti-AgHBs à la semaine 72.

Négativisation de l'AgHBs avec des anticorps anti-AgHBs	PEG IFN $\alpha$ (N=15)	Bulévirtide + PEG IFN $\alpha$ (N=15)	Bulévirtide (N=15)
<b>Semaine 72</b>			
Nombre de sujets dans l'analyse	10	13	12
Nombre avec un évènement	0	3	0
Proportion (IC 95%)	0 (0,0% ; 30,8%)	23,1% (5,0% ; 53,8%)	0 (0,0% ; 26,5%)
Différence de proportions (IC 95%)		23,1 (- 8,4 ; 53,8)	
p-value		0,2292	

## Méthode d'estimation de la distribution des patients parmi les statuts de l'infection et évolution

- Distribution initiale des statuts de l'infection selon le traitement

Par souci d'homogénéité entre les données cliniques entre les deux sous-population selon l'éligibilité au PEG IFN $\alpha$  et en l'absence de données homogènes entre les essais MYR 202 et 203, les données cliniques utilisées pour le modèle sont :

- les résultats de l'étude MYR 203 à 72 semaines (24 semaines après arrêt du traitement) pour les bras bulévirtide, bulévirtide en association au PEG IFN $\alpha$  , et PEG IFN $\alpha$  seul ;
- les résultats de MYR 202 à 24 semaines pour le bras prise en charge standard des patients non éligibles au PEG IFN $\alpha$ . Ces résultats ont été privilégiés selon une approche conservatrice (meilleurs résultats à 24 qu'à 48 semaines) et en cohérence avec les autres résultats disponibles. Néanmoins, la borne basse de l'intervalle de confiance pour le taux de patients en réponse virologique de ce bras dans les analyses de sensibilité a été fixée à 0 en référence aux résultats de MYR 202 à 48 semaines.

Tableau 13. Distribution des patients selon le statut de l'infection à l'inclusion dans le modèle

	ARN (+)	ARN (-) traité	ARN (-) non traité	AgHBs (-)
<b>Population éligible au PEG IFN<math>\alpha</math></b>				
Bulévirtide + PEG IFN $\alpha$	46,7%	53,3%%	0,0%	0,0%
PEG IFN $\alpha$	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%
<b>Population non éligible au PEG IFN<math>\alpha</math></b>				

<b>Bulévirtide</b>	93,3%	6,7%	0,0%	0,0%
<b>Prise en charge standard (TDF)</b>	96,4%	3,6%	0,0%	0,0%

- Probabilité de transition entre les différents statuts d'infection en analyse de référence selon la population et le bras traitement considéré

En complément des données présentées ci-dessus, la transition liée aux catégories d'infection et de traitement repose sur les données et hypothèses complémentaires suivantes :

- Les patients ARN (+) ont une probabilité nulle de rejoindre les statuts ARN (-) et de clairance spontanée vers AgHBs (-) ;
- Les patients ARN (-) présentant une CD ou un CHC ont une probabilité nulle de séroconversion (AgHBs (-)) ;
- La probabilité de rechute est nulle pour les patients ARN – traité.

Les patients ARN (-) sous traitement ont une probabilité différente de séroconversion AgHBs (-) selon le bras de traitement :

- Sous bulévirtide en association au PEG IFN $\alpha$  : la probabilité de transition a été estimée par ajustement des résultats de MYR203 sur les cycles du modèle sur les 72 premières semaines ;
- sous bulévirtide, PEG IFN $\alpha$  ou bulévirtide + PEG IFN $\alpha$  après 72 semaines : la probabilité de transition est issue de la littérature (Romeo 2009 et autres sources utilisées pour la validation externe pour l'intervalle de confiance) ;

La probabilité de rechute des patients ARN (-) non traité vers ARN (+) se fonde sur l'étude de Heidrich et al. 2014 (Heidrich B, 2014). Dans cette étude, une rechute de 56% en 4,4 ans chez les patients ARN VHD (-) a été observée chez les patients ayant interrompu leur traitement par PEG IFN $\alpha$ . Par hypothèse, la rechute est indépendante du traitement interrompu.

La transition des patients entre le statut ARN (-) sous traitement et sans traitement est déterminée par la durée de traitement (cf. partie événements intercurrents).

**Tableau 14. Probabilités de transition vers les différents statuts liés aux statuts d'infection et de traitement**

Transition	Moyenne	Borne inf de l'IC	Borne sup de l'IC	Source
<b>ARN (-) → AgHBs (-) Bras bulévirtide</b>	0,0426	0,0028	0,3000	Estimée pour atteindre 23,1% de la négativation de l'AgHBs à la semaine 72 (tableau 20 du CSR MYR203)
<b>ARN (-) traité → AgHBs (-) Autres bras de traitement</b>	0,0028	0,0017	0,0275	Yurdaydin, 2010 ; Romeo, 2009 ; Wrانke, 2017
<b>ARN (-) non-traité → ARN (+)</b>	0,02	0,01	0,02	Heidrich, 2014
<b>ARN (+) ou ARN (-) non-traité → AgHBs (-)</b>	0,0000	0,0000	0,0000	Hypothèse, testée en analyse de sensibilité

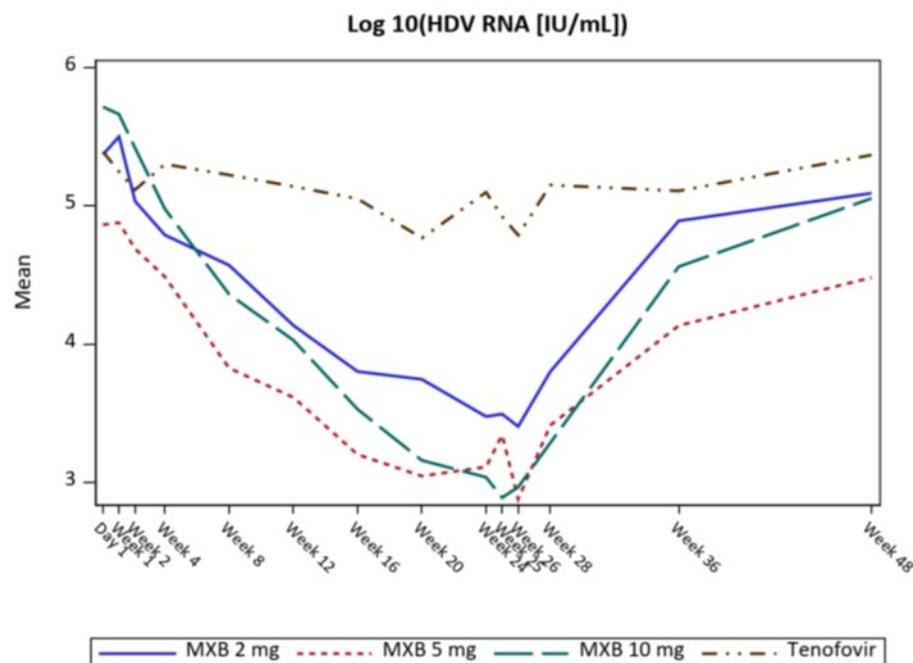
## Analyse HAS

### Essais

Les données disponibles reposent sur deux essais distincts dont l'interprétation des résultats n'est pas évidente. Ces essais sont différents quant à leur design et à leur population, tous deux présentent des limites pour documenter la modélisation.

- Les deux essais ont été réalisés en ouvert, ce qui est susceptible de biaiser les résultats.
- L'essai MYR 202 a l'avantage de porter sur un plus grand nombre de patients mais les résultats sont de très court terme (24 semaines sous traitement). Les résultats à 48 semaines ne sont pas présentés de façon détaillée, mais un graphique indique clairement que la réponse n'est pas maintenue après arrêt.

Figure 3. Etude MYR202 – Diminution  $\geq 2$  log<sub>10</sub> IU/mL de l'ARN VHD au cours du temps (population ITTm)



- L'essai MYR 203 a l'avantage de documenter l'effet du traitement après 48 semaines et d'avoir des données à 72 semaines après 24 semaines d'arrêt. Néanmoins, ces données se fondent sur un très faible effectif de patients (15 patients par bras).
- Aucun des deux essais ne permet de disposer de résultats cohérents avec les hypothèses du modèle qui cherche à documenter l'efficacité sous traitement pendant une période prolongée sans impact sur la prise en charge standard de l'infection VHB dans deux sous populations. Les résultats propres à chacune des deux sous-populations ne sont pas homogènes, sauf à choisir de modéliser les résultats observés à 24 semaines sous traitement dans les deux sous populations.

Considérant les données disponibles, quels que soient le choix de l'industriel pour alimenter le modèle, un manque de concordance est attendu entre ce que le modèle cherche à documenter et les données appliquées d'une part et entre les deux sous populations modélisées d'autre part.

### Estimation des probabilités de transition dans les statuts de l'infection

Le choix retenu parmi les différentes options disponibles pour estimer la distribution initiale des patients dans les différents statuts de l'infection à l'initiation du modèle n'est pas suffisamment justifié.

L'industriel a fait le choix des données de MYR 203 à 72 semaine (après 24 semaines d'arrêt) pour documenter l'ensemble des bras traitement des deux sous populations. Ce choix est insuffisamment justifié considérant que :

- la transposition des données de MYR 203 à une population n'ayant pas les mêmes caractéristiques n'a pas de sens ,
- la population entrant dans le modèle n'est pas censée arrêter le traitement ;
- la prise en charge standard n'est attendue modifiée ; les patients non éligibles au PEG IFN $\alpha$  sont attendus recevoir du TDF.

Pour la sous-population inéligible au PEG IFN $\alpha$ , les données cliniques utilisées sont issues d'une comparaison naïve entre le bras prise en charge standard (avec TDF) de MYR 202 et le bras bulévirtide en monothérapie de MYR 203 alors que les populations de ces deux essais ne sont pas comparables. Ce choix visant à rendre cohérente les deux analyses en sous-population n'est méthodologiquement pas conforme et ne permet pas la comparaison annoncée de bulévirtide en complément de la prise en charge standard vs prise en charge standard seule.

L'industriel n'a pas discuté ni testé une autre alternative qui aurait été de retenir les données à 24 semaines de MYR 202 pour la sous population non éligible au PEG IFN $\alpha$  et de MYR 203 à 24 semaines pour la population éligible au PEG IFN $\alpha$ . Cette approche avait l'avantage de permettre de modéliser des données cohérentes entre les sous populations et pour chacune des sous populations prises indépendamment. Dans cette approche, les données de plus long terme pouvaient alors être utilisées pour conforter les résultats du modèle quant au maintien de l'efficacité après 24 semaines de traitement supplémentaire pour la sous population éligible au PEG IFN $\alpha$ . Par ailleurs, cela aurait permis de construire des hypothèses de rechute après arrêt en utilisant les résultats après 24 semaines d'arrêt pour chacune des sous populations en utilisant des résultats propres au traitement évalué et non de construire des hypothèses plus fortes en recourant aux données de la littérature relative au PEG IFN $\alpha$ .

Indépendamment du choix des données pour la distribution initiale des patients dans les statuts ARN + et -, les autres données sources et hypothèses pour construire les probabilités reposent sur des hypothèses fortes. Ainsi, le fait d'appliquer la probabilité de séroconversion observée sous PEG IFN $\alpha$  dans la littérature à des patients sous bulévirtide sur tout l'horizon temporel et donc après arrêt de PEG IFN $\alpha$  ou indépendamment de sa poursuite n'est pas justifié. Aucune donnée ne permet de conforter ce choix qui n'est pas conservateur.

## Sources de données concernant la progression des patients dans les états de santé liés à la maladie

- *Roméo et al.* (Romeo R, 2009)

L'étude de Romeo et al. est une étude observationnelle rétrospective à long terme de patients infectés par le VHD, décrivant l'histoire naturelle de la maladie chez 299 patients infectés depuis au moins 6 mois en Italie. Cette étude a été faite entre 1978 et 2006 avec un suivi médian de 233 mois. Dans cette étude 90 patients traités par interféron, 62 avec des corticostéroïdes, 12 avec des analogues nucléo(t)sidiques et 135 n'ont reçu aucune thérapie.

La réponse virologique soutenue (RVS) était définie dans Roméo et al. 2009 comme une ARN VHD indétectable ou AgHD au niveau hépatique négatif à 2 reprises pendant au moins 3 ans. Cette définition n'est pas strictement superposable avec la définition de la réponse dans les essais MYR202 et MYR203. Toutefois, la définition de la RVS dans Roméo est globalement cohérente avec les essais

MYR203/202 puisque principalement fondée sur la mesure de l'ARN VHD dans le sérum par RT-PCR, qui reflète la répllication virale dans les hépatocytes.

- Données de l'agence de la biomédecine (Biomédecine., 2011)

Les probabilités de transition pour les états greffe hépatique et post greffe hépatique ont été estimées à partir des données de l'agence de la biomédecine.

Les données de l'agence de la biomédecine ont également permis d'estimer le surrisque de mortalité des patients greffés.

**Tableau 15. Mortalité des patients greffés hépatiques issus du rapport 2018 de l'agence de biomédecine**

Période de greffe	N	Survie à 1 mois	Survie à 1 an	Survie à 5 ans	Survie à 10 ans	Survie à 15 ans	Médiane de survie (mois)
2007 - 2018**	12470	95,1% [94,7% - 95,5%]	87,0% [86,4% - 87,6%]	75,1% [74,2% - 75,9%]	NO	NO	NO
Nombre de sujets à risque*		11833	10559	5412	1240	0	

[] : Intervalle de confiance ; NO : non observable

\* : Nombre de malades restant à observer pour chaque temps et pour lesquels aucun évènement n'est survenu

\*\* Pour l'année 2018, seuls les patients greffés entre janvier et Juin ont été inclus car pour le 2ème semestre 2018, le pourcentage de suivi post greffe manquant à un an était trop élevé. Données extraites de la base CRISTAL le 16/03/2020

Le modèle n'intègre pas explicitement le rejet de greffes. Les patients greffés sont associés à une mortalité plus importante qui traduit le pronostic sombre des patients greffés, notamment du fait de la gestion du rejet de greffe par traitements immunomodulateurs et des risques d'infection qui leur sont associés.

### Méthode d'estimation des probabilités de transition

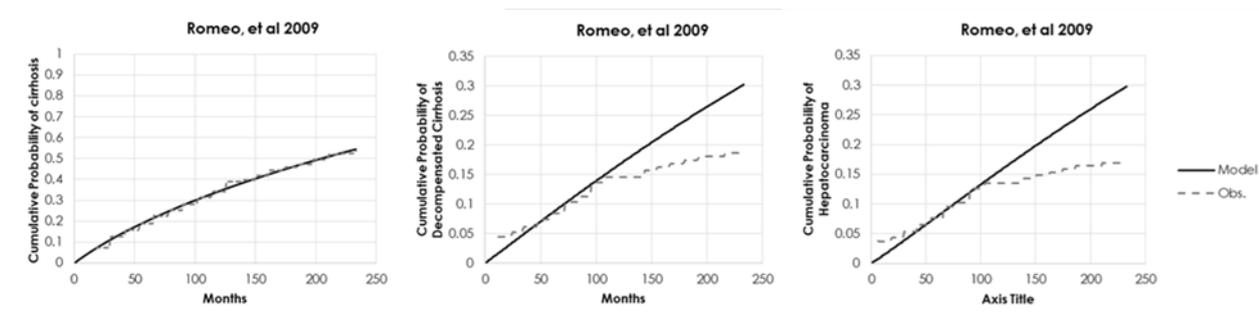
Les probabilités de transition à travers les états de santé lié à la maladie ont été estimées à partir de l'étude de Romeo (Romeo R, 2009) en s'appuyant sur une méthode de calibration visant à trouver les valeurs des probabilités de transitions permettant de reproduire les données observées en vrai vie. La recherche des valeurs était fondée sur l'algorithme de Nelder-Mead (Nelder JA, 1965).

L'objectif de la calibration était d'estimer les probabilités de transitions correspondant aux patients sans réponse virale soutenue pour les transitions suivantes : Fx - Fx+1, F4 – CD, F4 – CHC, F4 – Mort, CD – CHC, CD – GH, CD – Mort, CHC – GH, CHC – Mort.

Concernant l'évolution naturelle de la maladie, afin de pouvoir réaliser la calibration, il a été supposé que la réponse virale soutenue était obtenue au début du suivi et que le risque de progression vers l'hépatocarcinome était constant à partir du stade F4.

Ainsi, l'étude de Romeo a été utilisée pour estimer les probabilités de transition entre les stades de fibroses mais également pour les états de cirrhose compensé, décompensé et un carcinome hépatocellulaire. Concernant les états de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire, les probabilités de transition liées au VHD ont été calibrées sur les taux observés.

**Figure 3. Probabilité cumulée modélisée et observée dans Romeo et al. 2009 pour les patients atteints de CC, CD et CHC (de gauche à droite)**



Les résultats de cette calibration ont fait l'objet de validations qui ont permis de déterminer les intervalles de confiance autour des probabilités de transition.

Par ailleurs, l'étude de Roméo reportait des odds ratio (OR) de progression de la maladie selon le statut traité (en cours ou après un traitement par PEG IFN $\alpha$  et corticostéroïdes) et selon le statut de l'infection (ARN indétectable). Ces OR ont été appliqués sur les probabilités de transitions au travers les états de santé de la maladie pour les patients ARN (+) pour estimer les probabilités de transition des patients avec un statut ARN (-).

**Tableau 16. OR appliqués aux probabilités de transitions pour les patients ARN (-)**

Stades de progression	Statuts	OR
Stade de fibrose x $\rightarrow$ Stade de fibrose x+1	ARN indétectable	2,00
	Traités	2,80
CC $\rightarrow$ DC	ARN indétectable	3,17
	Traités	1,12
CC ou DC $\rightarrow$ CHC	ARN indétectable	1,43
	Traités	2,18

OR = Odds ratio

### – Probabilité de transition vers l'état décès

La mortalité générale appliquée à tous les états de santé a été déterminée à partir des tables de mortalité par sexe et âge publiées par l'INSEE, ajustées selon l'âge moyen et le sexe des patients de l'étude MYR 203 (population simulée).

La mortalité spécifique des patients des états cirrhose décompensée, compensée et carcinome hépatocellulaire a été déterminée au cours du processus de calibration.

La mortalité des patients greffés est basée sur les données de l'Agence de Biomédecine.

**Tableau 17. Mortalité générale et spécifique appliquées dans le modèle**

Etat de santé	Mortalité Générale dépendante de l'âge moyen des patients	Mortalité spécifique	Surrisque*
<b>F0 – F3</b>	Moyenne : 0,10%	N/A	NA
<b>Cirrhose compensée</b>	Min-max** = 0,04%-0,22%%	0,03%	0,3489
<b>Cirrhose décompensée</b>		0,73%	7,457
<b>Carcinome Hépatocellulaire</b>		0,92%	9,4175

<b>Greffe Hépatique</b>	14,87%	152,26
<b>Post-greffe hépatique</b>	2,96%	30,292

\*Rapport de la mortalité générale moyenne par la mortalité spécifique ; \*\*Cycle 1 – Cycle 260 (20 ans)

## Données introduites dans le modèle

– Probabilité de transition dans les états de la maladie ARN VHD(+)

**Tableau 18. Probabilités de transition appliquées aux patients dont le statut est ARN VHD (+)**

	From	RNA+									
To		F0	F1	F2	F3	F4	DC	HCC	LT	pLT	Death
RNA+	F0	0,993									
0	F1	0,007	0,993								
0	F2		0,007	0,993							
0	F3			0,007	0,987						
0	F4				0,013	0,992					
0	DC					0,004	0,982				
0	HCC					0,003	0,003	0,986			
0	LT						0,007	0,005	0,000		
0	pLT								0,851	0,970	
0	Death					0,000	0,007	0,009	0,149	0,030	1,000

F0 – F4 : Différents stades de fibroses ; DC : Decompensated Cirrhosis = Cirrhose décompensée ; HCC : Hépatocarcinome = Carcinome hépatocellulaire ; LT : Liver Transplant = Greffe hépatique ; P-LT : Post- Liver Transplant = Post-greffe hépatique ; Death = mort

**Tableau 19. Probabilités de transition appliquées aux patients dont le statut est ARN VHD (-) traité**

	From	RNA- Treated									
To		F0	F1	F2	F3	F4	DC	HCC	LT	pLT	Death
RNA-Treated	F0	0,996									
0	F1	0,001	0,996								
0	F2		0,001	0,996							
0	F3			0,001	0,995						
0	F4				0,002	0,995					
0	DC					0,001	0,985				
0	HCC					0,001	0,001	0,986			
0	LT						0,007	0,005	0,000		
0	pLT								0,849	0,968	
0	Death					0,000	0,007	0,009	0,149	0,030	1,000

F0 – F4 : Différents stades de fibroses ; DC : Decompensated Cirrhosis = Cirrhose décompensée ; HCC : Hépatocarci-noma = Carcinome hépatocellulaire ; LT : Liver Transplant = Greffe hépatique ; P-LT : Post- Liver Transplant = Post-greffe hépatique ; Death = mort

**Tableau 20. Probabilités de transition appliquées aux patients dont le statut est ARN VHD (-) non traité\***

	From	RNA- untreated									
To		F0	F1	F2	F3	F4	DC	HCC	LT	pLT	Death
RNA- untreated	F0	0,981									
0	F1	0,001	0,981								
0	F2		0,001	0,981							
0	F3			0,001	0,980						
0	F4				0,002	0,980					
0	DC					0,001	0,970				
0	HCC					0,001	0,001	0,971			
0	LT						0,007	0,005	0,000		
0	pLT								0,834	0,953	
0	Death					0,000	0,007	0,009	0,149	0,030	1,000

\* matrice de transition identique à celle des patients ARN (-) traités (mêmes probabilités de progression) avec prise en compte du risque de rechute de 0,015 basé sur Heidrich et al. 2014.

F0 – F4 : Différents stades de fibroses ; DC : Decompensated Cirrhosis = Cirrhose décompensée ; HCC : Hépatocarci-noma = Carcinome hépatocellulaire ; LT : Liver Transplant = Greffe hépatique ; P-LT : Post- Liver Transplant = Post-greffe hépatique ; Death = mort

**Tableau 21. Probabilités de transition appliquées aux patients dont le statut est AgHBs -**

	From	HBsAg-									
To		F0	F1	F2	F3	F4	DC	HCC	LT	pLT	Death
HBsAg-	F0	1,000									
0	F1	0,000	1,000								
0	F2		0,000	1,000							
0	F3			0,000	1,000						
0	F4				0,000	0,998					
0	DC					0,001	0,985				
0	HCC					0,001	0,001	0,986			
0	LT						0,007	0,005	0,000		
0	pLT								0,851	0,970	
0	Death					0,000	0,007	0,009	0,149	0,030	1,000

F0 – F4 : Différents stades de fibroses ; DC : Decompensated Cirrhosis = Cirrhose décompensée ; HCC : Hépatocarci-noma = Carcinome hépatocellulaire ; LT : Liver Transplant = Greffe hépatique ; P-LT : Post- Liver Transplant = Post-greffe hépatique ; Death = mort.

## Analyse HAS

### Données sources pour simuler la progression de la maladie

Les données de mortalité générale et pour les états impliquant une greffe sont des données françaises. Concernant l'évolution des patients parmi les états de santé de la maladie et l'estimation du surrisque de mortalité liée à la maladie, le modèle repose sur une étude italienne. Le choix de cette source est correctement justifié.

Aucune donnée issue des essais ne démontre un impact du traitement sur l'évolution de la pathologie. L'évolution simulée pour les patients ARN – repose sur l'hypothèse selon laquelle il existe un lien direct entre la réduction de la charge virale et le ralentissement des atteintes hépatiques. L'impact du traitement sur l'évolution de la maladie reste à confirmer en vie réelle eu égard à la durée optimale de traitement et l'effet de l'arrêt du traitement. La validation par des données issues d'autres sources montrent que le sur risque de maladie pourrait varier selon les pays.

### Estimation de la probabilité de transition liée à la progression de la maladie

Les probabilités de transitions sont clairement présentées.

Cependant, l'application des OR estimés pour les patients ARN traité et ARN (-) dans l'étude Roméo aux patients ARN (-) dans le modèle manque de clarté. La méthode d'estimation des deux OR n'est ni présentée ni détaillée dans le rapport technique. Considérant l'impact attendu de l'application de ces deux OR, la méthode aurait dû être décrite afin de garantir que leur application n'engendre pas d'effet cumulatif<sup>3</sup>.

#### 4.1.3.5. Estimation d'occurrence des événements intercurrents

##### Événements indésirables

Les fréquences des événements indésirables proviennent des essais cliniques MYR 203(40) et MYR 202. Les données ont été obtenues à partir de 135 patients.

Parmi les 816 EI, 338 rapportés chez 85/135 patients (63,0%) ont été considérés comme reliés au traitement.

Les taux d'EI sont présentés dans le tableau ci-dessous. La distribution des EI est supposée homogène sur toute la durée de traitement

Tableau 22. Taux des EI sélectionnés par bras de traitement

EI	Bulévirtide	bulévirtide + PEG IFN $\alpha$	PEG IFN $\alpha$	Prise en charge standard
Leucopénie	0,0%	26,7%	20,0%	0,0%
Neutropénie	0,0%	40,0%	26,7%	0,0%
Thrombocytopénie	0,0%	6,7%	13,3%	0,0%

<sup>3</sup> Au moment de la phase contradictoire, l'industriel a mentionné que de par la nature des analyses statistiques réalisées et parce que seuls des patients du groupe « traité » ont obtenu une réponse virologique dans l'étude, les deux événements se « partagent » leur effet sur la progression de la maladie. Cependant, aucune description n'a été fournie permettant de confirmer cette méthode d'estimation.

Anémie	0,0%	0,0%	6,7%	0,0%
Proctalgie	0,0%	6,7%	0,0%	0,0%
Fistule anale	0,0%	6,7%	0,0%	0,0%
Proctite	0,0%	6,7%	0,0%	0,0%
Lymphopénie	2,3%	0,0%	0,0%	0,0%
Augmentation des transaminases	5,8%	16,7%	6,7%	0,0%
Augmentation des acides biliaires	0,0%	0,0%	6,7%	0,0%
Augmentation de la gamma-glutamyl transférase	2,3%	13,3%	6,7%	0,0%
Augmentation de la lipase	2,3%	0,0%	0,0%	0,0%
Douleur thoracique	2,3%	0,0%	0,0%	0,0%
Source	MYR202/203	MYR203	MYR203	Hypothèse

### Arrêts de traitement

Concernant bulévirtide, pour les répondeurs, le traitement est poursuivi jusqu'à ce que les patients atteignent l'AgHBs (-) (hypothèse d'une durée de traitement jusqu'à la séroconversion).

Pour les non répondeurs, le traitement est arrêté à 48 semaines.

La durée moyenne de traitement par bulévirtide à 20 ans dans l'analyse de référence est de 188 semaines (3,6 ans) chez les patients éligibles au PEG IFN $\alpha$  et de 91 semaines (1,7 ans) chez les patients inéligibles au PEG IFN $\alpha$ .

Concernant PEG IFN $\alpha$ , la durée du traitement pour le PEG IFN $\alpha$  est basée sur la durée observée dans l'essai MYR203.

Tableau 23. Durée du traitement du PEG IFN $\alpha$  selon les bras considérés dans le modèle

Semaines	Durée de traitement du PEG IFN $\alpha$		Source
	Moyenne	ET	
Bulévirtide(2mg) + PEG IFN $\alpha$	45,6	6,2	MYR203
PEG IFN $\alpha$	44,3	7,6	MYR203

ET = Ecart-type

## Analyse HAS

### Événements indésirables

Les taux d'EI modélisés sont clairement présentés. Ils sont cohérents avec les données disponibles au moment de l'évaluation de bulévirtide.

### Arrêts de traitement

L'hypothèse d'absence d'arrêts de traitement en dehors de ceux relatifs à la séroconversion est acceptable considérant l'absence de données sur la durée optimale de traitement, l'observance des patients en vie réelle et les conditions conduisant à un arrêt de traitement en vie réelle. Les essais cliniques portaient sur une durée de traitement courte non représentative de ce qui est attendu en vie réelle. L'analyse de sensibilité simulant un arrêt de traitement à 48 semaines entraîne une diminution du RDCR. Or, le choix modélisé est attendu être un traitement sans durée maximale de traitement pour les patients répondeurs. Ce qui n'est pas attendu favorable au produit évalué.

Seuls les patients atteignant le statut AgHBs (-) arrêtent leur traitement. La modélisation dès atteinte de ce statut n'est pas en accord avec le RCP qui préconise un arrêt après 6 mois passé dans le statut AgHBs (-) (et non dès l'atteinte de ce statut). L'estimation de la durée sans prendre en compte ces 6 mois est attendue sous-estimer les durées de traitement et donc les coûts de traitement.

Pour les anti-VHB, la question se pose également dès lors que l'on tient compte du risque de rebond de l'hépatite B.

## 4.1.4. Mesure et valorisation des états de santé en utilité

### 4.1.4.1. Sources de données

#### Scores d'utilité associés aux états de santé

Aucune donnée d'utilité n'a été recueillie dans le cadre des essais cliniques. Une revue de la littérature a été faite et n'a pas permis d'identifier de source permettant d'estimer l'utilité des états de santé pour des patients spécifiquement atteints de l'hépatite D ou B chronique.

Les sources d'utilités issues des données relatives à des patients atteints de l'hépatite C (VHC) ont été explorées à partir d'une revue des avis d'efficacité dans le VHC rendus par la HAS.

Compte-tenu de l'ensemble des avis et critiques formulées par la HAS au cours de l'évaluation de l'efficacité des traitements de l'hépatite C chronique et des résultats de la revue systématique de la littérature, les données d'utilité reprises par Deuffic-Burban et al.2018 (Deuffic-Burban S H. A., 2018) ont été considérées pour documenter l'analyse de référence. Cette étude repose sur un modèle de Markov comprenant les différents états de santé de l'évolution de la pathologie.

Les valeurs d'utilité reportées dans l'étude de Deuffic-Burban reposent sur une étude transversale conduite dans trois centres français d'hépatologie (Paris, Lille et Montpellier) (Cossais S, 2018). Les patients inclus étaient âgés de 18 à 70 ans, atteints de CHC mono-infectés, naïfs de traitement, en rechute (ayant reçu jusqu'à 2 traitements dans le passé) ou non-répondeurs, et ont été recrutés avant le début du traitement. En janvier 2015, 505 patients étaient inscrits. Les utilités ont été estimées à l'aide de EQ5D pour les patients au stade de fibrose F0 à F4.

Le nombre de questionnaires et le type de questionnaire (3L/5L) n'est pas précisé dans la publication et ses suppléments.

- **Gain d'utilité associé à une réponse virologique soutenue**

Dans l'étude de Wright et al. 2006 (Wright M, 2006), les patients en réponse virologique soutenue font l'objet d'une hypothèse d'amélioration de leur qualité de vie équivalente à une augmentation de leur utilité de 0,05. Cette hypothèse est fondée sur le fait que les patients avec un ARN (-) connaissent une diminution de l'inflammation, un ralentissement de la progression associé à une diminution des symptômes liés à l'hépatite, ce qui est donc associé à une meilleure qualité de vie des patients.

**- Désutilités associées aux EI**

Une revue de la littérature a également été mise en œuvre pour identifier les désutilités associées aux EI. En l'absence de données propre à la pathologie, la revue de littérature a porté sur le VIH. Les avis HAS ont également été analysés pour identifier des désutilités associées aux EI dans le domaine de l'oncologie.

Les principales sources de données sont :

- L'étude de Kauf et al. 2008 (Kauf TL, 2008) qui a évalué l'impact des effets indésirables de différents traitements du VIH sur la qualité de vie des patients en se fondant sur des données de qualité de vie produites au cours de cinq essais randomisés et en ouverts chez 1 327 patients américains de plus de 18 ans infectés par le VIH, naïfs de traitements antirétroviraux (3 essais) et prétraités (2 essais) entre 1999 et 2003. Au total, 4 707 résultats de qualité de vie à différents moments du suivi des patients ont été analysés (3,5 questionnaires en moyenne par répondant). La qualité de vie a été évaluée via les résultats SF-36. Les résultats des questionnaires ont ensuite été convertis en utilités par l'algorithme de Brazier et al (Brazier J, 2002).
- Les données reportées dans l'avis économique de la HAS portant sur CABOMETYX (HAS, 2017) répertoriait des désutilités associées aux EI « Perforation et fistule gastro-intestinale » et « Inflammation des muqueuses » en se fondant sur une revue de la littérature. Les valeurs de désutilité retenues sont issues de l'étude de Swinburn et al (2010) (Swinburn P, 2010). Dans cette étude, les utilités étaient mesurées par la méthode du Time-Trade-Off auprès de 100 personnes issues de la population générale en Grande-Bretagne.
- L'étude de Brown et al. 2013 (Brown RE, 2013) répertoriait des désutilités associées aux EI « Neutropénie » et « Thrombocytopénie ». Cette étude avait pour objectif principal de déterminer le rapport coût-efficacité du lénalidomide + dexaméthasone par rapport à la dexaméthasone seule dans la prise en charge des patients atteints de myélome multiple qui ont eu un échec de traitement antérieur. Dans cette étude, les valeurs d'utilité utilisées dans le modèle étaient basées sur une étude coût-utilité de van Agthoven (van Agthoven M, 2004)
- Lorsqu'aucune donnée n'était disponible, la valeur appliquée correspondant au décrétement d'utilité moyen associé aux événements indésirables grave de grade 3 ou 4 dans l'essai METEOR, essai pivot de phase III contrôlé randomisé vs évérolimus ayant inclus 658 patients dont 8% de patients français.

**4.1.4.2. Méthode d'estimation**

- Scores d'utilité associés aux états de santé

**Tableau 24. Utilités par état de santé dans le modèle**

Etat de santé	Moyenne	ET	Source	Methode
F0	0,82	0,08	(Deuffic-Burban S H. A., 2018) [Hypothèse ET = 0,1 * moyenne]	
F1	0,82	0,08		
F2	0,82	0,08		
F3	0,76	0,08		

CC	0,76	0,08		EQ5D
CD	0,60	0,06		
CHC	0,60	0,06		
GH	0,55	0,06		
P-GH	0,82	0,08		
ARN VHD indétectable / AgHBs (-)	0,05	0,02	(Wright M, 2006)	Hypothèse

ET = Ecart type ; CC = compensée, CD = cirrhose décompensée, CHC = carcinome hépatocellulaire ; GH = greffe hépatique ; P-GH = post-greffe hépatique

- Désutilités associées aux EI

Tableau 25. Désutilités associées aux EI dans le modèle

Désutilités liées aux EI	Moyenne	[Borne basse IC]	[Borne haute IC]	Source	Methode
Leucopénie	0,145	0,116	0,174	(Brown RE, 2013) ; hypothèse similaire à neutropénie	Non renseignée dans le rapport technique
Neutropénie	0,145	0,116	0,174	Brown et al. 2013	
Thrombocytopénie	0,310	0,248	0,372	Brown et al. 2013	
Anémie	-0,013	0,012	0,013	(Kauf TL, 2008)	SF36 + algorithme de Brazier
Proctalgie	-0,270	0,216	0,324	Supposé égal à « Inflammation des muqueuses » Swinburn et al (Swinburn P, 2010) (avis HAS CABOMETYX)	TTO
Fistule anal	-0,070	0,056	0,084	Avis d'efficience de CABOMETYX ESSAI METEOR	Non renseignée dans le rapport technique
Proctites	-0,270	0,216	0,324	Supposé égal à « Inflammation des muqueuses » Swinburn et al (Swinburn P, 2010) (avis HAS CABOMETYX)	TTO
Lymphopénie	0,145	0,116	0,174	Brown et al. 2013, hypothèse similaire à neutropénie.	Non renseignée dans le rapport technique
Augmentation des transaminases	0,000	0,000	0,000	Hypothèse	
Augmentation des acides biliaires	0,000	0,000	0,000	Hypothèse	

<b>Augmentation de la gamma-glutamyl transférase</b>	0,000	0,000	0,000	Hypothèse	
<b>Augmentation de la lipase</b>	0,000	0,000	0,000	Hypothèse	
<b>Douleur thoracique</b>	-0,027	0,027	0,027	Supposé égal à « douleur » Kauf et al. 2008	SF36 + algorithme de Brazier

IC = Intervalle de confiance

Pour l'industriel, la prise en compte de l'utilité stratifiée par atteinte hépatique permet la prise en compte implicite de l'augmentation des transaminases, des acides biliaires, de la gamma-glutamyl transférase et de la lipase qui constituent des manifestations de l'atteinte hépatique liée à l'infection.

**Tableau 26. Total de désutilités associée aux évènements indésirables selon le traitement**

	Désutilité totale
Population non éligible PEG IFN $\alpha$	
Bulévirtide	0,006807892
Population éligible PEG IFN $\alpha$	
Bulévirtide + PEG IFN $\alpha$	-0,604112808
PEG IFN $\alpha$	-0,096080642

## Analyse HAS

### Sources de données

Les sources de données mobilisées pour documenter les valeurs d'utilité associées aux états de santé et aux événements sont explicitées. Pour la plupart des études mobilisées, une description suffisante de la méthode est proposée. Ainsi, la méthode de recueil et de valorisation des utilités est clairement décrite pour la plupart des sources, à l'exception de l'étude de Brown et al (Brown RE, 2013) permettant de documenter 3 événements indésirables.

La sélection des sources mobilisées est clairement décrite pour les états de santé. Le choix de s'orienter vers les données portant sur l'hépatite C est acceptable considérant l'absence de données dans la pathologie et la cohérence quant aux états de progression de la maladie entre les différentes hépatites.

Pour les événements indésirables, le choix de s'orienter vers la littérature sur le VIH et les évaluations relatives à d'autres produits de santé est acceptable mais le processus de recherche et de sélection des sources n'est pas suffisamment explicité et justifié.

### Méthode d'estimation

Concernant les états de santé, le choix de la source est cohérent avec les recommandations. La méthode d'estimation de Deuffic-Buridan et al. 2018 (Deuffic-Buridan S H. A., 2018), l'EQ5D, est conforme. Néanmoins, le rapport manque de clarté sur la valorisation des utilités. Etant donné la référence faite à la publication de Chevalier et al., il est supposé que l'algorithme utilisé est celui correspondant à l'EQ5D 3L.

L'ajout d'un gain d'utilité de 0,05 aux patients ayant un statut d'infection ARND (-) et AgHbs (-) repose sur une hypothèse non corroborée. En outre, la réponse virale soutenue n'est pas tout à fait un critère équivalent à ARND -. Si un argument clinique permet de soutenir la plausibilité d'un gain en qualité de vie en cas d'une séroconversion, cela est moins évident pour une diminution de la charge virale. En outre, la mesure de ce gain n'a pas été produite selon une méthode acceptable et cohérente avec la mesure de l'utilité associée aux états de santé. Cette hypothèse a un impact majeur sur la population éligible au PEG IFN $\alpha$  (RDCR augmente de 308% si elle n'est pas retenue) et faible dans la sous population des patients non éligibles au PEG IFN $\alpha$  (RDCR augmente de 14% si elle n'est pas retenue).

Concernant l'estimation des désutilités, le fait de mobiliser différentes sources de données dont la méthode d'estimation des désutilités n'est pas homogène génère une incertitude non quantifiable.

Par ailleurs, l'absence de données de prise en compte de l'impact de l'augmentation des transaminases, des acides biliaires, de la gamma-glutamyl transférase et de la lipase repose sur un argument non acceptable. L'argument selon lequel ces augmentations sont propres à la maladie ne permet pas de capter le différentiel entre les bras traitements qui est observé dans l'essai clinique en défaveur de bulévirtide en association au PEG IFN $\alpha$ .

## 4.1.5. Mesure et valorisation des coûts

### 4.1.5.1. Coûts pris en compte

Les postes de coûts suivants ont été pris en compte dans le modèle :

- Coûts d'acquisition des traitements

- Coûts de suivi lié au traitement
- Coûts de suivi de la pathologie
- Coûts liés à la progression de la maladie
- Coûts de transport
- Coût de prise en charge des événements indésirables

#### 4.1.5.2. Mesure, valorisation et calcul des coûts

Tous les coûts sont actualisés en Euro2020 grâce à l'Indice des Prix à la Consommation (IPC) issu de l'INSEE.

Tableau 27. volumes consommés et coûts unitaires

Ressource	Volume/fréquence	Coûts	Sources
<b>Bulévirtide acquisition</b>	2 mg par jour	██████████	Hypothèses de modélisation
<b>PEG IFN<math>\alpha</math> acquisition</b>	180 ug par semaine	852,22€ par mg (prix public 152,38€ auquel s'ajoute les 1,02€ de dispensation d'honoraire)	Ameli BDM-It
<b>Administration</b>	Auto-injection	0,00€	Hypothèse (distribution du kit par le médecin et apprentissage au cours de la consultation) pour bulévirtide.
<b>Coût de suivi des traitements</b>			RCP et recommandations (HAS, EASL) Hypothèse suivi identique pour tous les traitements
<b>Prise en charge des EI</b>	Fréquence variable selon EI	██████████ ██████████ ██████████	GMH ENC 2017
<b>Coût de suivi de la maladie par état de santé</b>			
<b>MC</b>	Proportion de patients dans les différents états variables selon le traitement reçu et dans le temps.	273,02 €	Coût estimé en se fondant sur la littérature. a (Deuffic-Burban S H. A., 2018)
<b>CC</b>		1 271,80 €	
<b>CD</b>		14 762,75 €	
<b>CHC</b>		11 534,63 €	
<b>GH</b>		55 017,57 €	

<b>P-GH</b>		5 347,47 €	
<b>Transports</b>	Coût d'un aller et retour appliqué aux EI et aux consultations	58,14€	IGAS, cours des comptes.
<b>Coût de fin de vie</b>	Au moment du décès	7 681,68€	ENC 2017, code GHM 23Z02Z

## Coût d'acquisition des traitements

### Durée des traitements

Pour bulévirtide, aucun arrêt de traitement n'est modélisé sauf en cas d'atteinte du statut AgHbs (-).

Pour le bras PEG IFN $\alpha$ , les durées moyennes de traitement sont issues de l'essai MYR203 (Tableau ci-dessous).

Tableau 28. Durée du traitement par PEG IFN $\alpha$  considérée dans le modèle

Semaines	Moyenne	ET	Source
Bulévirtide (2mg) + PEG IFN $\alpha$	45,6	6,2	MYR203
PEG IFN $\alpha$	44,3	7,6	MYR203

### Posologie des traitements

Les posologies sont issues des RCP (Voir tableau ci-dessous).

Tableau 29. Posologie des traitements

Traitement	Posologie journalière	Unités/jour
Bulévirtide	2mg	1
PEG IN $\alpha$	180 $\mu$ g/semaine	1/7

### Prix des traitements

Le coût revendiqué de bulévirtide est de [REDACTED] par mg, et [REDACTED]. Il s'agit d'un traitement sous forme de poudre pour solution injectable. Le coût d'apprentissage pour les auto-injections est considéré inclus dans le coût de suivi dans la mesure où le kit pour injection est offert aux patients par MYR sur demande du médecin.

Le PEG IFN $\alpha$  est administré par injection sous-cutanée, seul ou par son aidant, et son prix est de 852,22€ par mg. Ce prix comprend 1 seringue préremplie + 1 aiguille pour injection fournies avec chaque flacon de solution injectable.

### Coût de suivi de la pathologie

À la suite d'une revue systématique de la littérature, aucune étude n'a été identifiée dans le VHB.

L'ensemble des coûts liés aux différents états de santé du modèle sont issus de l'étude Deuffic-Burban et al, 2018 (Deuffic-Burban S H. A., 2018) conduite chez des patients atteints de VHC. Cette étude est une évaluation médico-économique des pratiques de dépistage de l'hépatite C française adoptant une perspective collective excluant les coûts indirects. Les données de coût prises en compte intégraient les coûts médicaux directs associés au dépistage, au suivi et au traitement de l'infection chronique à

VHC. L'étude a considéré les soins ambulatoires et hospitaliers de courte durée des patients mono-infectés par le VHC.

- Pour estimer les ressources utilisées en ambulatoires, une enquête rétrospective auprès de 128 patients consécutifs ayant consulté leur médecin en 2011 (suivi, 2,4 années-personnes) dans un centre de référence de soins pour le VHC (Cochin, APHP, France) a été réalisée. Pour la valorisation des ressources consommées, les tarifs publics des visites de spécialistes, des tests effectués en laboratoire et des procédures cliniques ont été appliqués.
- Pour les soins hospitaliers, la base de données PMSI de 2008-2010 a été exploitée : 49 391 patients avaient été identifiés et suivis pendant 3 ans. Les ressources utilisées ont été estimées pour les soins hospitaliers et ambulatoires selon le stade de la maladie (F0-2, F3, F4, CD, CHC et GH). La valorisation se fonde sur la classification française du « groupe homogène de diagnostic » (DRG).

L'estimation des coûts de suivi des traitements du VHC s'est fondée sur les recommandations françaises (c'est-à-dire les consultations externes, les tests en laboratoire, etc.). Les recommandations en question ne sont pas précisées, ni référencées dans les suppléments de la publication.

Les écart-types ont été calculés à partir de la variance rapportée dans l'étude de Deuffic-Burban 2018 (Deuffic-Burban S H. A., 2018). Les intervalles de confiance autour des valeurs moyennes ont été recalculés selon une loi normale.

Tableau 30. Coûts de suivi annuels de la maladie

Coûts par état de santé	Moyenne € 2020	Ecart-type	Borne basse	Borne Haute	Source
MC	273,02 €	1 087,00	84,71 €	461,33 €	(Deuffic-Burban S H. A., 2018)
CC	1 271,80 €	3 732,00	625,26 €	1 918,34 €	
CD	14 762,75 €	17 552,00	11 722,02 €	17 803,48 €	
CHC	11 534,63 €	1 634,00	11 251,55€	11 817,71 €	
GH	55 017,57 €	40 329,00	48 030,93 €	62 004,21 €	
P-GH (Année 1)	5 347,47 €	11 123,00	3 420,51 €	7 274,43 €	
P-GH (Années suivantes)	5 347,47 €	11 123,00	3 420,51 €	7 274,43 €	

## Coût de de suivi des traitements

### ➔ Mesure des ressources consommées

Les examens réalisés dans le cadre du suivi du traitement de l'infection et leur nombre au cours de celui-ci ont été déterminés selon les recommandations de l'European Association for the Study of the Liver (EASL) 2017, les recommandations de la HAS ainsi que les RCP des produits. Les avis d'experts ont également été mobilisés.

Afin d'éviter un double compte avec les coûts de suivi de la maladie, les fréquences de suivi de la prise en charge standard ont été retranchées de celles des autres bras de traitement. Par ailleurs, une hypothèse de suivi équivalent a été effectuée pour les bras bulévirtide et prise en charge standard avec PEG IFN $\alpha$ . Ainsi, le détail des fréquences du suivi réalisé pendant le cycle de traitement par comparateur, corrigées par le suivi associé à la prise en charge standard intégrées dans le modèle

Tableau 31. Résumé des fréquences (par année) des examens de suivi réalisés dans le modèle

Interventions	Consultation	NFS + plaquettes	Transaminases	Thyroïde	ADN VHB	ARN VHD	AgHBs	Créatinémie	Bilirubine
<b>Patients traités</b>									
<b>Bulévirtide</b>	12	12	(12-4) = 8	4	(4-1) = 3	(4-1) = 3	(4-0) = 4	4	2
<b>PEG IFN<math>\alpha</math></b>	12	12	(12-4) = 8	4	(4-1) = 3	(4-1) = 3	(4-0) = 4	4	2
<b>Bulévirtide + PEG IFN<math>\alpha</math></b>	12	12	(12-4) = 8	4	(4-1) = 3	(4-1) = 3	(4-0) = 4	4	2
<b>Prise en charge standard (TDF)</b>	0	0	4	0	1	1	0	0	0

Les sources utilisées pour documenter ces fréquences sont les suivantes :

- **Consultation** : L'industriel estime à 12 le nombre de consultations annuelles en se fondant sur les recommandations de la HAS préconisant une consultation par le médecin traitant ou le médecin spécialiste tous les mois est recommandée pendant le traitement antiviral. L'industriel note que d'après l'avis d'expert, la fréquence des consultations des patients traités par bulévirtide est de 7 par an (au maximum).
- **Génome (ARN) VHD (Charge virale : détection quantitative)** : L'industriel considère que la détection de la charge virale est faite 4 fois par an en se fondant sur le rapport français du Pr Dhumeaux indiquant que le suivi du traitement (par PEG IFN $\alpha$ ) passe également par la mesure de la charge virale D avec une fréquence trimestrielle. D'après l'avis d'expert, la fréquence de la mesure de la charge virale (ARN VHD) des patients traités par bulévirtide est de 4 par an (au maximum).
- **ADN du VHB** : L'industriel estime à 4 le nombre de détection de la charge virale VHB dans l'année en se fondant sur les recommandations de l'EASL et de la HAS pour les patients traités par PEG IFN $\alpha$  et l'avis d'experts pour bulévirtide.
- **AgHBs** : L'industriel estime à 4 le nombre de vérification annuelle de l'AgHBs en se fondant sur le rapport du Pr Dhumeaux. Sur l'avis d'un expert clinicien, l'AgHBs pourrait être surveillé 2 fois par an chez les patients traités par bulévirtide. Selon les recommandations de l'EASL, l'AgHBs doit être contrôlé à 3, 6 et 12 mois de traitement par PEG IFN $\alpha$  et 6 et 12 mois après le traitement.
- **Transaminases (ALAT)** : l'industriel applique une surveillance mensuelle pour les patients traités et trimestrielle aux patients non traités. Les transaminases sont surveillées tous les 3 mois la première année puis tous les 6 mois. Les transaminases sont surveillées au moins tous les 3 mois pour les patients AgHBe (+) qui ne sont pas traités et tous les 6 à 12 mois pour les patients AgHBe (-) [et ADN HBV < 2,000 IU/ml]. Pour les patients sous bulévirtide D'après l'avis d'expert, la fréquence de surveillance des transaminases chez les patients traités par bulévirtide est de 7 par an (au maximum).
- **Hémogramme, y-compris plaquettes (NFS)** : L'industriel applique une surveillance mensuelle en cohérence avec le RCP de PEG IFN $\alpha$ . D'après l'avis du Pr Victor DE LEDINGHEN, la fréquence de surveillance des transaminases chez les patients traités par bulévirtide est de 7 par an (au maximum).

**Thyroïde (Auto-Ac antirécepteurs de TSH) :** L'industriel applique une surveillance trimestrielle en cohérence au suivi de PEG IFN $\alpha$ . L'industriel précise qu'il n'est pas attendu que la fonction thyroïdienne soit surveillée chez les patients recevant bulévirtide sur l'avis d'expert clinicien.

- **Bilirubine, Gamma-GT, phosphatases alcalines :** L'industriel applique une surveillance semestrielle. Les Gamma-GT doivent être surveillées tous les 6 mois pour le PEG IFN $\alpha$ . Il en est de même pour le traitement par bulévirtide (avis de l'expert clinicien).
- **Créatininémie avec estimation de la clairance de la créatinine :** L'industriel applique une surveillance trimestrielle en cohérence au suivi de PEG IFN $\alpha$ . Sur l'avis d'expert, il en est de même pour le traitement par bulévirtide.

➔ Valorisation des ressources consommées

### Coûts des consultations

Les dépassements ont été estimés sur la base des données disponibles sur le site de l'Assurance Maladie, à partir des fichiers décrivant les honoraires et l'activité de tous les professionnels de santé en 2017 et a été actualisé à l'année 2020.

Il n'existe pas de données pour les infectiologues, on considère donc que le coût moyen d'une consultation est similaire à celui d'une consultation chez un hépato-gastro-entérologue.

Les coûts sont présentés dans le Tableau 32. Tableau 32. Coût unitaire des visites

Spécialité	Honoraires totaux	Nb total d'actes réalisés	Coût moyen par consultation (honoraires totaux/nombre d'actes)	Coût actualisé
			2 017€	€ 2 020
<b>Médecin généraliste</b>	8 079 752 323 €	253 588 793	31,86 €	31,17 €
<b>Hépto-gastro-entérologue</b>	492 992 874 €	5 958 029	82,74 €	80,94 €
<b>Infectiologue</b>	492 992 874 €	5 958 029	82,74 €	80,94 €
<b>Médecin interniste</b>	36 444 026 €	721 908	50,48 €	49,38 €

La moyenne de ces quatre coûts : 60,61 € a été considérée dans le modèle pour estimer le coût d'une consultation.

### Coût des examens biologiques

Les coûts associés aux examens réalisés dans le cadre du suivi des traitements sont issus des référentiels de la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) pour les examens de biologie. La valeur du B retenu dans le modèle est la valeur actuelle en vigueur pour la France métropolitaine : 0,27 €.

Tableau 33 : Coût des actes et consultations de suivi des traitements

Acte/Consultation	Intitulé	Code acte	Cotation	Coût unitaire	Source
<b>Hémogramme y compris plaquettes (NFS, NFP)</b>	HEMOGRAMME Y	1104	25B	12,69 €	NABM (+Forfait de sécurité + forfait pré-analytique)
	COMPRIS PLAQUETTES (NFS, NFP)	9105	5B		
		9005	17B		

	+ FORFAIT DE SECURITE + FORFAIT PRE-ANALYTIQUE				
<b>ALT</b>	ALANINE AMINOTRANSFERASE (ALAT, TGP) (SANG)	0516	6B	1,62 €	NABM
<b>TSH</b>	THYROIDE : AUTOAC ANTIRECEPTEURS DE TSH	1488	80B	21,60 €	
<b>ADN - VHB</b>	HEPATITE B (VHB) : GENOME (ADN) (VHB) : HYBRIDATION MOLECULAIRE	4120	140B	37,80 €	
<b>ARN - VHD</b>	VHD : DETECTION QUANTITATIVE ARN VIRAL	4119	200B	54,00 €	
<b>AgHBs</b>	HEPATITE B (VHB) : SD : AG HBS PAR EIA	0322	55B	14,85 €	
<b>Bilirubine</b>	SANG : BILIRUBINE (BIL)	1601	8B	2,16 €	
<b>Créatininémie</b>	SANG : CREATININE	0592	6B	1,62 €	

### Coût de pris en charge des événements indésirables

Les EI de grade 3 à 5 ont été pris en compte dans le modèle. Chaque EI est associé systématiquement à un coût d'hospitalisation.

Les coûts liés aux EI ont été valorisés à partir du coût moyen issu de l'étude nationale des coûts (ENC) 2017 des groupes homogènes de malades (GHM) correspondants.

Les coûts de la prise en charge dans le cas d'une hospitalisation sont calculés, quand cela est possible, en faisant la moyenne pondérée entre les coûts du public et du privé.

Les coûts associés à la prise en charge des EI sont détaillés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 34. Coût de la prise en charge des événements indésirables

EI	Coût moyen (€ 2017)	Coût moyen actualisé (€ 2020)	Coût moyen actualisé (€ 2020) + Transport AR
<b>Leucopénie</b>	3 576,92 €	3 501,81 €	3 618,67 €
<b>Neutropénie</b>	3 576,92 €	3 501,81 €	3 618,67 €
<b>Thrombocytopenie</b>	3 507,84 €	3 434,18 €	3 551,04 €
<b>Anémie</b>	2 493,61 €	2 441,25 €	2 558,11 €
<b>Proctalgie</b>	779,67 €	763,30 €	880,16 €
<b>Fistule anale</b>	1 044,80 €	1 022,86 €	1 139,73 €
<b>Proctites</b>	776,94 €	760,62 €	877,49 €
<b>Lymphopénie</b>	2 688,00 €	2 631,55 €	2 748,42 €

Augmentation des transaminases	- €	- €	- €
Augmentation des acides biliaries totaux	- €	- €	- €
Augmentation de la gamma-glutamyltransférase	- €	- €	- €
Augmentation de la lipase	- €	- €	- €
Douleur thoracique	1 011,06 €	989,83 €	1 106,69 €

EI = Evènement indésirable ; AR = Aller-retour

L'augmentation des transaminases, augmentation des acides biliaries totaux, augmentation de la gamma-glutamyltransférase et augmentation de la lipase ont été considérés comme nuls dans le modèle car leur association à une hospitalisation et leur imputabilité au traitement est incertaine, ces évènements étant potentiellement liés à l'atteinte hépatique.

### Coûts de transport

Des coûts de transports sanitaires ont été considérés dans les coûts de la gestion d'un EI ou d'une consultation chez le médecin

Selon le rapport de l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS) de 2016 et le rapport sur « Les transports programmés dans les secteurs sanitaire et médico-social » de la cour des comptes de 2019, le coût moyen associé à un transport sanitaire, tous types de transport confondus est de 58,14 € par trajet.

### Coût de soins de fin de vie

Le GHM 23Z02Z « soins palliatifs, avec ou sans acte » est retenu pour la valorisation des coûts de prise en charge de la fin de vie. Il a été valorisé à partir de l'ENCC de l'année 2017 selon la distribution des séjours entre les établissements publics (ex-DG) et privés (ex-OQN).

23Z02Z	Effectif en 2019	GHS	Nombre de séjours ENC en 2017	Tarifs (2020)	Coût actualisé (€ 2020)	Coût moyen pondéré par le nombre de séjours (€ 2020)
Secteur public	72 943	7992	699	7 505,37 €	7 347,76 €	7 950,69 €
		7993	4531	7 388,05 €	7 232,90 €	
		7994	3358	9 238,73 €	9 044,71 €	
Secteur privé	22 722	7992	175	5 083,06 €	4 976,31 €	6 818,09 €
		7993	882	6 812,68 €	6 669,62 €	
		7994	116	10 955,58 €	10 725,51 €	
Tout secteur (privé & public)	95 665					7 681,68 €

Le coût moyen pondéré s'élève à 7 681,68€ en 2020.

## Analyse HAS

Les sources de données pour mesurer et valoriser les coûts sont clairement présentées.

Les coûts par cycle pour les événements indésirables, les coûts de suivi de traitement ou les coûts de suivis de la maladie par traitement ne sont pas présentés dans le rapport technique.

Concernant les coûts de suivi de la maladie, il repose sur une étude de la littérature. Les détails fournis concernant cette étude ne permettent pas d'assurer que chaque estimation reprise est cohérente avec les données les plus récentes et la méthode recommandée. Néanmoins, il semble que globalement cette étude soit en accord avec les standards méthodologiques sur les aspects détaillés et la perspective adoptée est celle recommandée. Les écarts types sont très importants. L'industriel explique cela par le choix de la loi de distribution. De tels écarts restent à justifier car ils sont susceptibles de traduire la très forte incertitude sur les estimations retenues.

Concernant les événements indésirables, comme pour les utilités, la non prise en compte des coûts associés à l'augmentation des transaminases, l'augmentation des acides biliaires totaux, l'augmentation de la gamma-glutamyltransferase et l'augmentation de la lipase se fonde sur une argumentation discutable considérant l'impact de bulévirtide sur ces événements. Ce choix a néanmoins été testé en analyse de sensibilité. Il a un impact faible.

Concernant les coûts associés au suivi du traitement, en l'absence de précision dans le RCP, l'hypothèse d'une similarité des coûts de suivi entre les traitements PEG IFN $\alpha$  et bulévirtide est acceptable. Cette hypothèse devra toutefois être corroborée. D'après l'avis des experts, il semble que le suivi pourrait être moins lourd sous bulévirtide que sous PEG IFN $\alpha$ . Le choix retenu pour bulévirtide seul dans l'analyse sans PEG IFN $\alpha$  pourrait donc être conservateur. En revanche, pour l'association bulévirtide + PEG IFN $\alpha$ , rien ne laisse supposer qu'un moindre suivi pourrait être proposé aux patients.

Il est noté qu'un même coût de transport est appliqué aux consultations et aux EI (supposés pris en charge à l'hôpital). En vie réelle, il est probable que les coûts de transports diffèrent selon le type de déplacement.

### 4.1.6. Validation

#### Vérification technique et interne

La structure logique du modèle, les séquences de calcul, les valeurs des entrées du modèle et les résultats ont été vérifiés par évaluateur externe.

La pertinence des distributions utilisées dans l'analyse de sensibilité probabiliste du modèle a également été vérifiée. À la suite de la validation, les corrections des erreurs identifiées ont été inclus dans le modèle révisé.

#### Validation externe

1. Source de données utilisées pour valider et calibrer le modèle

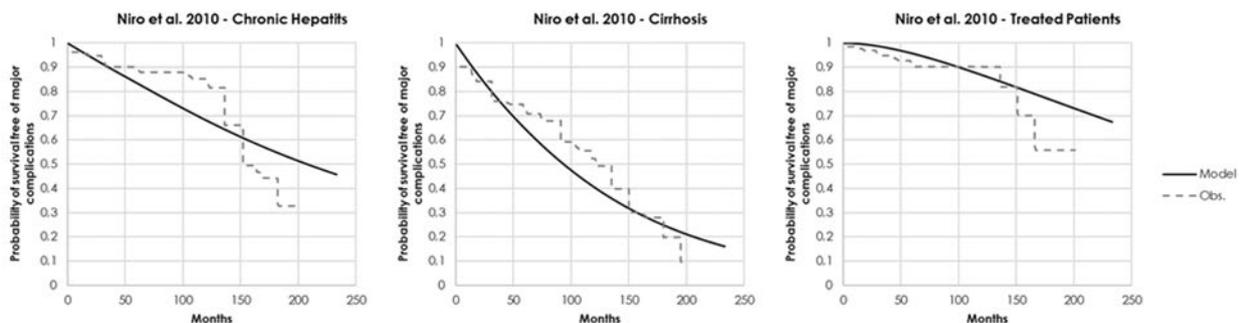
Les résultats de (Niro GA S. A., nov 2010) (Wranke A S. B., 2017) (Yurdaydin C, 2018) ont été utilisés pour valider les résultats du modèle issus de la calibration des probabilités de transition. Ces trois études sont des rétrospectives de patients infectés par le VHD ayant eu lieu respectivement en Italie, en Allemagne et en Turquie.

Tableau 35. Description des études utilisées pour valider les résultats du modèle (source rapport technique).

	Niro et al. 2010	Wranke et al. 2016	Yurdaydin et al. 2018
<b>Type d'étude</b>	Étude rétrospective	Étude rétrospective	Étude rétrospective
<b>Année</b>	Programme de surveillance périodique jusqu'en 2008	1987 - 2013	1996 - 2014
<b>Pays</b>	Italie	Allemagne	Turquie
<b>Population</b>	Patients infectés par le VHD qui ont été admis dans les unités spécialisées dans les maladies hépatiques de San Giovanni Rotondo et de Turin	Patients anti-VHD positifs référencés à l'école de médecine de Hanovre	Patients atteints d'hépatite D chronique ayant reçu au moins 6 mois d'interféron
<b>Traitements</b>	96 patients ont reçu de l'interféron (n = 90) ou de la Lamivudine (n = 6)	29% des patients n'ont reçu aucun traitement antiviral, 38% ont été traités avec des thérapies à base d'IFN $\alpha$ et 33% ont reçu uniquement des analogues nucléo(t)sidiques	Les patients avaient reçu au moins 6 mois d'IFN classiques ou pégylés (IFN classique jusqu'en 2002 et PEG-IFN $\alpha$ par la suite ou traitement combiné avec un analogues nucléo(t)sidiques
<b>Suivi</b>	Non spécifié	Suivi moyen de 158,3 mois	Le suivi médian post-traitement était de 55 mois

Les taux de survie modélisés sans complications majeures chez les patients dans les états de maladie chronique et de cirrhose compensée et les patients traités ont été comparés à ceux rapportés par l'étude Niro et al. 2010.

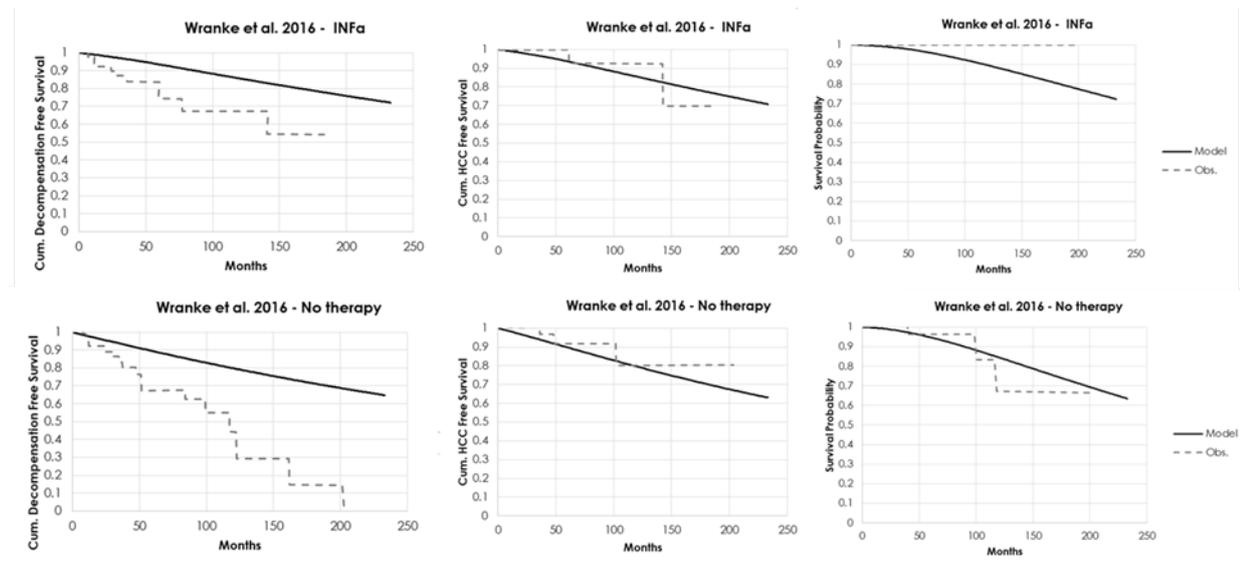
Figure 4. Taux de survie sans complications majeures modélisés et observés dans Niro et al. 2010 pour les patients atteints de maladie chronique, de cirrhose et les patients traités (de gauche à droite)



Le taux de survie sans cirrhose décompensée modélisé, le taux de survie sans CHC et la survie globale des patients traités par IFN et non traités ont été comparés à ceux observés dans l'étude Wranke et al. de 2016. Les résultats ont montré une surestimation de la survie sans cirrhose décompensée chez les patients non traités.

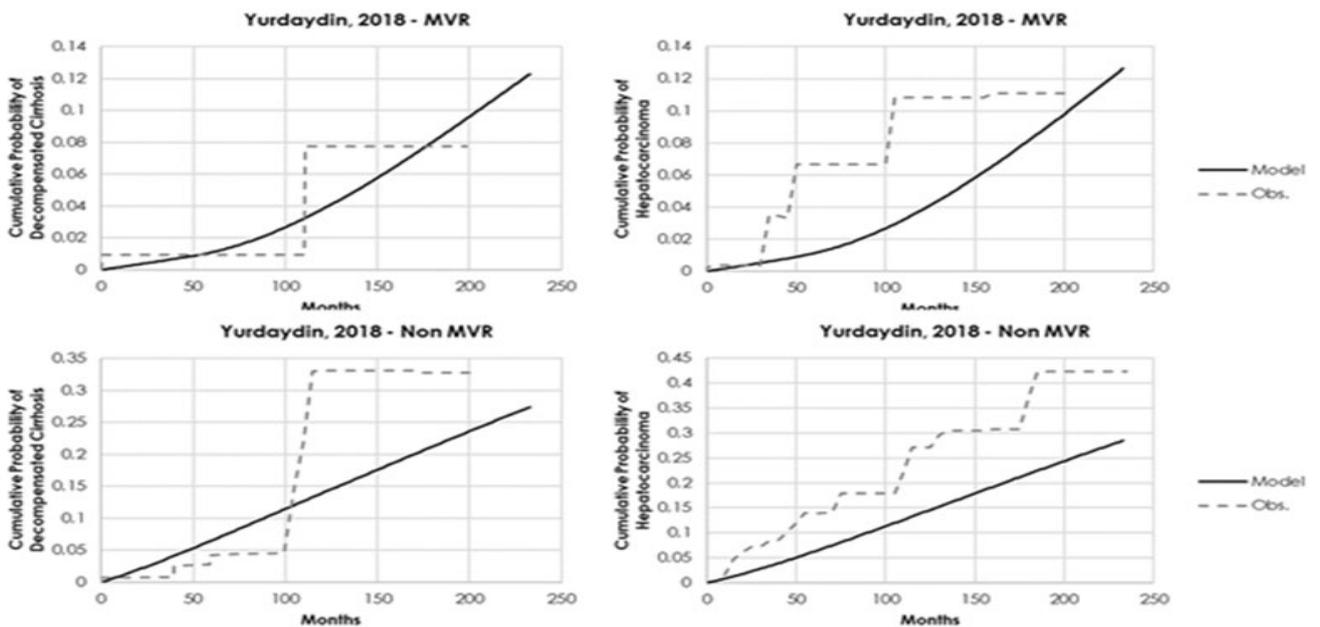
Selon l'industriel, les différences observées entre les résultats du modèle et ceux issus de la population d'analyse de Wranke pourrait s'expliquer par le fait que 36 % des patients de cette étude sont issus de la méditerranée orientale et 34% de l'Europe de l'est. En France, l'hépatite D persiste chez les migrants originaires majoritairement d'Afrique sub-saharienne et d'Europe de l'Est où l'hépatite B est endémique

Figure 5. (de gauche à droite) Taux de survie sans cirrhose décompensée, taux de survie sans CHC et taux de survie global modélisé et observé dans Wranke et al. 2016 pour (haut, bas) les patients traités par IFN et les patients non traités.



Les résultats de l'étude de Yurdaydin et al. ont été utilisés pour valider les taux modélisés de cirrhose décompensée et de carcinome hépatocellulaire pour les patients ARN indétectable (-) et ARN +.

Figure 6. (de gauche à droite) Taux de CD et de CHC modélisé et observé dans Yurdaydin et al. 2018 pour (haut, bas) patients ARN indétectable/ARN +



L'industriel indique que, par rapport à ces données externes, le modèle semble sous-estimer le taux de survie en cirrhose décompensée. Cette différence pourrait être due au contexte géographique de l'étude et à la population.

Les études de Wranke et al. 2006 et Yurdaydin et al. 2018 ont été utilisées pour générer des probabilités de transition alternatives utilisées chacune comme une des bornes de leurs intervalles de confiance.

## 2. Autres sources de données utilisées pour la validation externe des données d'efficacité

L'étude de Gordien (Gordien, 2015) a été utilisée pour valider les taux de cirrhose compensée, cirrhose décompensée et de carcinome hépatocellulaire à 10 ans. A 10 ans, cette étude rapporte des taux chez

des patients VHD français de respectivement 40%, 31% et 15%. Ces taux sont proches de ceux modélisés, respectivement de 38%, 18% et 18%. Pour l'industriel, la moindre fréquence modélisée de décompensations hépatiques pourrait résulter du fait que 15% des patients suivis dans l'étude avaient déjà connu un ou plusieurs épisodes de décompensation.

En Suède, une étude rétrospective a été menée auprès de 337 patients anti-VHD positifs (233 avec virémie de l'ARN du VHD et 91 sans virémie du VHD à l'inclusion) avec un suivi moyen de 6,5 ans (0,5-33,1). Des événements liés au foie (carcinome hépatocellulaire, décompensation hépatique, greffe hépatique ou décès) sont survenus chez 43 (12,8 %) des patients positifs pour le VHD. Chez les patients virémiques VHD sans cirrhose à l'inclusion, le risque cumulé d'être exempt de cirrhose du foie ou d'événements liés au foie était de 81,9 % après 5 ans de suivi et de 64,0 % après 10 ans de suivi (Kamal H, 2020). À 6,5 ans, les prédictions du modèle aboutissent à un taux de décompensation de 10,3%. A 5 ans, 77,5% des patients n'ont pas eu de cirrhose et à 10 ans, 62,4%.

Une autre étude est citée. Elle est basée sur les données rétrospectives de 188 patients avec un suivi moyen de 7,8 ans (3 à 17 ans) a déterminé un taux de mortalité de 9 % (Wedemeyer H, 2011). À 7,8 ans dans le modèle, la mortalité est de 8,4%.

Enfin, des résultats similaires ont été présentés dans une étude menée à Taïwan, où la survie cumulée des patients infectés par le VHD de génotype 1 était faible, avec seulement 50 % des patients survivant après 15 ans (Su C-W, 2006). À 15 ans, le modèle estime une mortalité de 43,0%.

### 3. Validation externe des données d'utilité

Deux études ont été retenus pour produire des analyses de sensibilité concernant les valeurs d'utilité introduite dans le modèle :

L'étude la plus pessimiste est celle de Wright et al. 2006 est également utilisée. Cette étude estime la qualité de vie (HRQoL) pour les patients à différent stade de la maladie via l'EQ-5D. Les stades de la maladie de cette étude sont « mild », « modérée » et « post greffe ».

- Etat « Mild » : 196 patients ont été inclus. À chaque visite au cours de l'essai (inclusion, semaines de traitement 12, 24 et 48 ainsi qu'aux semaines de suivi 12, 24 et 48, les patients ont rempli les questionnaires sans connaissance de la classification de leur état de santé actuel. Les données aux semaines 24 et 48 après le traitement ont été utilisées pour estimer l'effet d'une réponse virologique soutenue sur la qualité de vie. 182 patients avaient complété l'EQ-5D à l'initiation, 130 à 24 et 48 semaines.
- Etat « moderate » et cirrhose : Pour estimer la qualité de vie associée à une maladie modérée, une cirrhose compensée et une cirrhose décompensée, une étude observationnelle distincte a été menée portant sur 302 patients en juin 2002 sur la base d'un auto-questionnaire postal. Les bases de données cliniques et virologiques de chaque centre ont été consultées pour savoir si les patients suivaient un traitement antiviral ou avaient eu une réponse virologique soutenue au moment de remplir le questionnaire.
- Etat « post-greffe » : Les estimations disponibles provenaient de l'étude sur la greffe hépatique financée par le Department of Health, qui a estimé l'utilité pour 455 patients évalués pour une greffe hépatique au cours de la période de janvier 1996 à décembre 1998. Cette étude a inclus 46 patients atteints de cirrhose liée à l'hépatite C et 8 patients atteints de CHC. Cette étude a également mesuré la qualité de vie à l'aide de l'EQ-5D. Les patients étaient invités à remplir le questionnaire au moment de l'inscription de la greffe et à 3, 6, 12 et 24 mois après la greffe.

La qualité de vie à l'inclusion pour les patients atteints d'hépatite C « légère » a été comparée à la qualité de vie pour les patients atteints du stade « modérée » ou d'une « cirrhose ». Une analyse de régression par la méthode des moindres carrés ordinaire a été utilisée pour estimer l'effet du stade de

la maladie sur la qualité de vie, en ajustant les différences de caractéristiques des patients entre les cas à différents stades de la maladie.

Tableau 36. Valeurs d'utilité associée aux états de santé Whright et al. 2006

Stade de la maladie	Valeur d'utilité (non-RVS*)	Valeur d'utilité (RVS*)
Stade F0	0,77	0,82
Stade F1	0,77	0,82
Stade F2	0,77	0,82
Stade F3	0,66	0,71
Stade F4	0,55	0,60
Cirrhose décompensée	0,45	
Carcinome hépatocellulaire	NR	
Transplantation hépatique (1 <sup>ère</sup> année)	0,45	
Transplantation hépatique (années suivantes)	0,67	

\*RVS : réponse virologique soutenue.

Les utilités reprises dans le modèle développé par Deuffic-Burban et al. (2014) (Deuffic-Burban S S. M.-P., 2014) sont issues d'une étude observationnelle allemande réalisée chez 348 patients dont la qualité de vie a été valorisée au moyen d'une échelle visuelle analogique (visual analog scale, VAS) transformée.

Tableau 37. Valeurs d'utilité dans le modèle développé par Deuffic-Burban et al. 2014

Stade de la maladie	Valeur d'utilité (non-RVS*)	Valeur d'utilité (RVS*)
Stade F0	0,931	0,950
Stade F1	0,931	0,950
Stade F2	0,931	0,950
Stade F3	0,902	0,950
Stade F4	0,872	0,890
Cirrhose décompensée	0,794	0,810
Carcinome hépatocellulaire	0,794	0,810
Transplantation hépatique (1 <sup>re</sup> année)	0,843	0,810
Transplantation hépatique (années suivantes)	0,843	0,810

\*RVS : réponse virologique soutenue.

La moindre qualité de vie des patients sans réponse virologique soutenue est exprimée sous forme d'utilité par l'application d'un coefficient égal à 0.98 et repris d'une étude antérieure.

#### 4. Validation externe des coûts de suivi de la maladie

Dans le cadre de l'échange technique, l'industriel a fourni des éléments permettant de valider l'estimation du coût des états de santé liés à la greffe. Les coûts des séjours hospitaliers correspondant à la

greffe et son suivi, valorisés à partir de l'ENCC 2017 et actualisé en € 2020 ont pu être comparés à ceux utilisés dans le modèle (rapportés par l'étude de Deuffic-Burban (Deuffic-Burban S H. A., 2018)).

**Tableau 38. Estimation du coût d'une greffe hépatique**

GHM	Description	2019 public	Coûts public (€2020)	Coût total (€2020)	Coût Deuffic-Burban 2018 actualisé
27C021	Transplantations hépatiques, niveau 1	14	- €	40 463,77 €	55 018 € (modèle)
27C022	Transplantations hépatiques, niveau 2	53	18 988,71 €		
27C023	Transplantations hépatiques, niveau 3	93	31 490,66 €		
27C024	Transplantations hépatiques, niveau 4	90	68 676,79 €		

\*Aucun séjour privé recensé

**Tableau 39. Estimation du coût annuel de suivi post-greffe hépatique**

GHM	Description	2019 public	Coûts public (€2020)	Coût total (€2020)	Coût Deuffic-Burban 2018 actualisé
07M12 1	Suivis de greffe de foie et de pancréas, niveau 1	3 429	873,41 €	1 435,67 €	5 347 € (modèle)
07M12 2	Suivis de greffe de foie et de pancréas, niveau 2	178	7 084,30 €		
07M12 3	Suivis de greffe de foie et de pancréas, niveau 3	63	11 563,34 €		
07M12 4	Suivis de greffe de foie et de pancréas, niveau 4	25	12 815,84 €		

\*Aucun séjour privé recensé

L'industriel estime que les coûts issus de l'étude de Deuffic-Burban et al. 2018 sont cohérents avec ceux des séjours associés à la greffe et avec les pratiques de suivi de celle-ci qui repose sur plusieurs hospitalisations annuelles.

### Analyse HAS

Les données identifiées dans la littérature montrent une cohérence entre les sorties du modèle pour le bras sans traitement par bulévirtide en ce qui concerne l'évolution de la pathologie et la mortalité. L'analyse de la validité externe aurait pu être complétée par une discussion sur la plausibilité des différentiels entre les bras de traitement. Les données présentées ne permettent pas de soutenir l'hypothèse sur laquelle repose toute la modélisation d'un impact de la réduction de la charge virale sur l'histoire naturelle de la maladie.

La possibilité (ou non) de recourir à une validation croisée n'a pas été discutée par l'industriel. Concernant les coûts de la greffe, une différence de 15 000 € pour l'acte de greffe en lui-même aurait pu être discutée davantage. S'il est vraisemblable que le suivi se reproduise, le surcoût lié à l'acte de greffe est moins évident. Un coût de la greffe surestimé est attendu favorable au produit évalué.

## 4.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

### 4.2.1. Résultats dans l'analyse de référence

#### 4.2.1.1. Résultats de l'étude d'efficacité

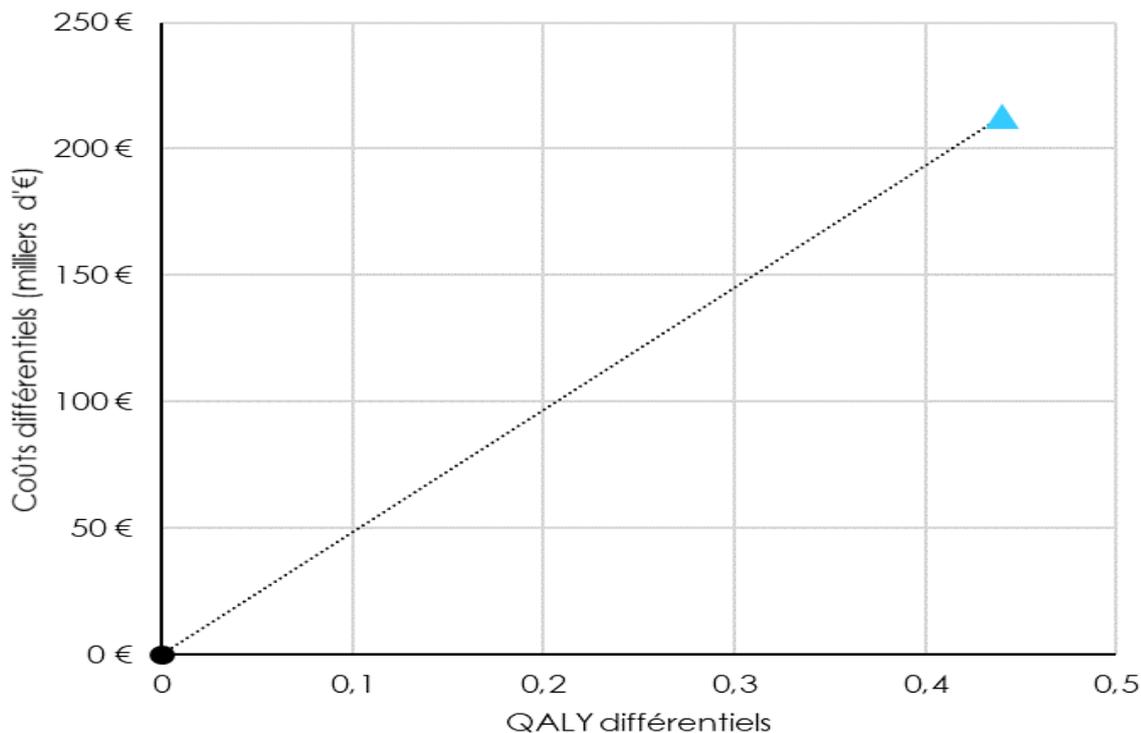
#### Sous-population inéligible au PEG IFN $\alpha$

Le RDCR de bulévirtide *versus* la prise en charge standard est estimé à 483 748 €/QALY et à 430 240 €/année de vie. Cela représente un gain de 0,44 QALY et de 0,50 année de vie pour un surcoût de 213 092 €.

Tableau 40. Résultats de l'analyse coût-résultats pour les patients inéligibles au PEG IFN $\alpha$  (analyse principale)

	Survie (années)	QALY	Coût total	RDCR (€/AVG)	RDCR (€/QALY)
Prise en charge standard	11,02	8,42	27 119 €	Ref.	Ref.
Bulévirtide	11,51	8,86	240 211 €	430 240 €	483 748 €

Figure 7. Frontière d'efficacité de l'analyse de référence chez les patients inéligibles au PEG IFN $\alpha$



#### Sous-population éligible au PEG IFN $\alpha$

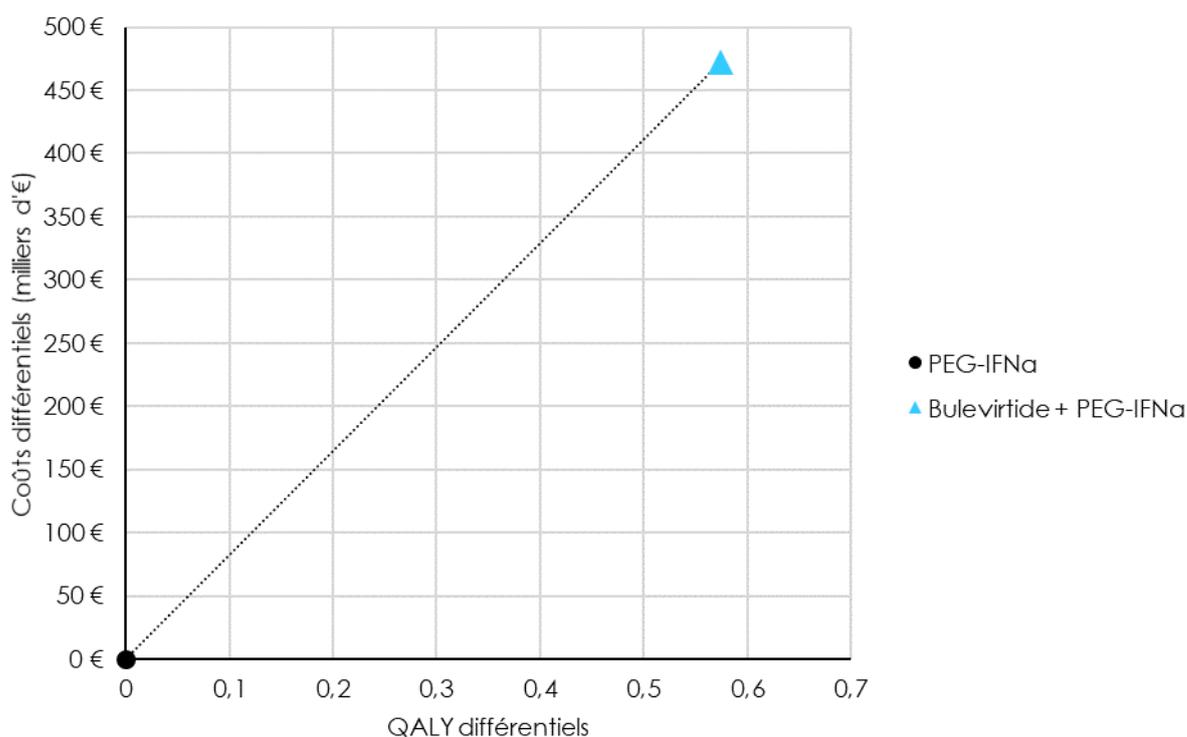
Le RDCR de bulévirtide associé au PEG IFN $\alpha$  *versus* PEG IFN $\alpha$  est estimé à 483 748€/QALY et à 430 240€/année de vie. Cela représente un gain de 0,57 QALY et de 0,70 année de vie pour un surcoût de 472 305 €.

Tableau 41. Résultats de l'analyse coût-résultats pour les patients éligibles au PEG IFN $\alpha$  (analyse principale)

	Survie (années)	QALY	Coût total	RDCR (€/AVG)	RDCR (€/QALY)

PEG IFN $\alpha$	11,42	8,63	39 286 €	Ref.	Ref.
Bulévirtide + PEG IFN $\alpha$	12,12	9,21	511 591 €	677 053 €	821 528 €

Figure 8. Frontière d'efficacité de l'analyse de référence chez les patients éligibles au PEG IFN $\alpha$



#### 4.2.1.2. Résultats de l'étude de coût

##### Sous-population inéligible au PEG IFN $\alpha$

Dans cette sous-population, au prix revendiqué, le coût moyen total par patient atteint d'une hépatite D chronique et traité par bulévirdide sur l'horizon temporel de 20 ans est de 267 645€, dont [REDACTED] € de coût d'acquisition de traitement [REDACTED]. Le coût total actualisé est de 240 211€.

Tableau 42. Résultats de coûts dans l'analyse principale pour les patients inéligibles au PEG IFN $\alpha$

	Suivi	Acquisition et administration des traitements	Surveillance traitements	Prise en charge EI	Total en des	Total actualisé
Bulévirdide	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	267 645 €	240 211 €
Prise en charge standard	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	34 578 €	27 119 €
Différentiel	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	233 066 €	213 092 €

##### Sous-population éligible au PEG IFN $\alpha$

Dans cette sous-population, au prix revendiqué, le coût moyen total par patient atteint d'une hépatite D chronique et traité par bulévirdide sur l'horizon temporel de 20 ans est de 597 936 €, dont [REDACTED] de coût d'acquisition de traitement [REDACTED] (%). Le coût total actualisé est de 511 591 €.

Tableau 43. Résultats de coûts dans l'analyse principale pour les patients éligibles au PEG IFN $\alpha$

	Suivi	Acquisition et administration des traitements	Surveillance traitements	Prise en charge des EI	Total	Total actualisé
Bulévirtide + PEG IFN $\alpha$	██████	██████	██████	██████	597 936 €	511 591 €
PEG IFN $\alpha$	██████	██████	██████	██████	47 148 €	39 286 €
Différentiel	██████	██████	██████	██████	550 788 €	472 305 €

#### 4.2.1.3. Résultats de l'étude des résultats de santé

##### Sous-population inéligible au PEG IFN $\alpha$

Par rapport à la prise en charge seule, par son action sur le statut de l'infection, le traitement par bulévirtide prolonge la survie et la survie ajustée par la qualité de vie respectivement de 0,50 années et 0,44 QALY.

Tableau 44. Répartition des patients selon le statut de l'infection au cours du temps

	Initiation	1 an	5 ans	10 ans	20 ans
<b>Patients inéligibles au PEG IFN<math>\alpha</math></b>					
<b>Bulévirtide</b>					
ARN (+)	93,30%	92,10%	85,60%	69,89%	34,93%
ARN (-) traité	6,70%	6,43%	5,54%	4,18%	1,93%
ARN (-) non-traité*	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
AgHBs (-)	0,0%	0,20%	0,77%	1,40%	1,65%
Morts	0,0%	1,27%	8,09%	24,53%	61,48%
<b>Prise en charge standard</b>					
ARN (+)	96,40%	95,16%	88,66%	68,21%	32,71%
ARN (-) traité	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
ARN (-) non-traité	3,60%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
AgHBs (-)	0,0%	0,0%	0,01%	0,01%	0,01%
Morts	0,0%	4,83%	11,33%	31,78%	63,90%

Tableau 45. Résultats de santé dans l'analyse principale pour les patients inéligibles au PEG IFN $\alpha$

	Survie (années)	QALY
Bulévirtide	11,51	8,86
Prise en charge standard	11,02	8,42
Différentiel (bulévirtide vs. Prise en charge standard)	+0,50 (+4%)	+0,44 (+5%)

## Sous-population éligible au PEG IFN $\alpha$

Par rapport à la prise en charge par PEG IFN $\alpha$  seul, par son action sur le statut de l'infection, le traitement par bulévirtide prolonge la survie et la survie ajustée par la qualité de vie respectivement de 0,70 années et 0,57 QALY.

Tableau 46. Résultats de santé dans l'analyse principale pour les patients éligibles au PEG IFN $\alpha$

	Survie (années)	QALY
Bulévirtide + PEG IFN $\alpha$	12,12	9,21
PEG IFN $\alpha$	11,42	8,63
Différentiel (bulévirtide + PEG IFN $\alpha$ vs. PEG IFN $\alpha$ )	+0,70 (+6%)	+0,57 (+7%)

Tableau 47. Répartition des patients selon le statut de l'infection au cours du temps

	Initiation	1 an	5 ans	10 ans	20 ans
<b>Patients éligibles au PEG IFN<math>\alpha</math></b>					
<b>Bulévirtide + PEG IFN<math>\alpha</math></b>					
ARN (+)	46,70%	46,10%	41,57%	33,19%	16,07%
ARN (-) traité	53,30%	32,61%	22,17%	16,45%	7,42%
ARN (-) non-traité*	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
AgHBs (-)	0,0%	20,11%	27,08%	26,63%	19,68%
Morts	0,0%	1,18%	9,18%	23,73%	56,83%
<b>PEG IFN<math>\alpha</math></b>					
ARN (+)	100,0%	98,71%	89,01%	71,36%	33,93%
ARN (-) traité	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
ARN (-) non-traité	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
AgHBs (-)	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Morts	0,0%	1,29%	10,99%	28,64%	66,07%

## 4.2.2. Analyse de l'incertitude dans l'analyse de référence

### 4.2.2.1. Analyse de l'incertitude liée aux choix structurant

#### Sous population inéligible au PEG IFN $\alpha$

Tableau 48. Analyses de sensibilité sur les choix structurants de l'évaluation population non éligible au PEG IFN $\alpha$

Référence 483 748 €/QALY	Analyse testée	RDCR (€/QALY)	Variation
Horizon temporel 20 ans	10 ans	697 306 €	44%
	Vie entière	404 851 €	-16%
Actualisation 2,5%	0%	421 709 €	-13%

	4%	524 849 €	8%
--	----	-----------	----

### Sous population éligible au PEG IFN $\alpha$

Tableau 49. Analyses de sensibilité sur les choix structurants de l'évaluation population éligible au PEG IFN $\alpha$

Référence 821 528 €/QALY	Analyse testée	RDCR (€/QALY)	Variation
Horizon temporel 20 ans	10 ans	3 503 720 €	326%
	Vie entière	460 435 €	-44%
Actualisation 2,5%	0%	665 003 €	-19%
	4%	942 257 €	15%

#### 4.2.2.2. Analyse de l'incertitude liée aux choix de modélisation

### Sous population inéligible au PEG IFN $\alpha$

Tableau 50. Analyses de sensibilité sur les choix de modélisation population non éligible au PEG IFN $\alpha$

Référence 483 748 €/QALY	Analyse testée	RDCR (€/QALY)	Variation
Durée de traitement maximale jusqu'à atteinte du statut AgHBs (-)	48 semaines pour bulévirtide	347 143 €	-28%
Données d'efficacité MYR 203	MYR202/203	554 697 €	15%
Non prise en compte de la clairance spontanée de l'infection chez les patients ARN (+)	Prise en compte	484 761 €	0%
Infection au VHB inactive	Active	470 661 €	-3%
Séroconversion fondée sur MYR203 sur la durée de l'essai	Jusqu'à l'arrêt du traitement	318 274 €	-34%
	Mêmes taux de séroconversion dans les deux bras + mêmes taux de rechute	434 395 €	-10%
Prise en compte des EI	Non prise en compte des EI	483 411 €	0%
Certains EI estimés avec un coût de 0	Prise en compte coûts transaminases + acides biliaires totaux + gamma-glutamyl transférase + lipase	484 337 €	0%
Prise en compte des stades de fibrose (Romeo R, 2009)	Source : ATU	481 766 €	0%
Prise en compte OR traitement et statut de l'infection	Non-prise en compte des OR de traitement	502 755 €	4%
Utilités (Deuffic-Burban S H. A., 2018)	Source : (Deuffic-Burban S S. M.-P., 2014)	428 280 €	-11%

	(Wright M, 2006)	552 946 €	14%
<b>Prise en compte d'un gain d'utilité de 0,05 ARN VHD -</b>	Non pris en compte	552 710 €	14%

## Sous population éligible au PEG IFN $\alpha$

Tableau 51. Analyses de sensibilité sur les choix de modélisation population éligible au PEG IFN $\alpha$

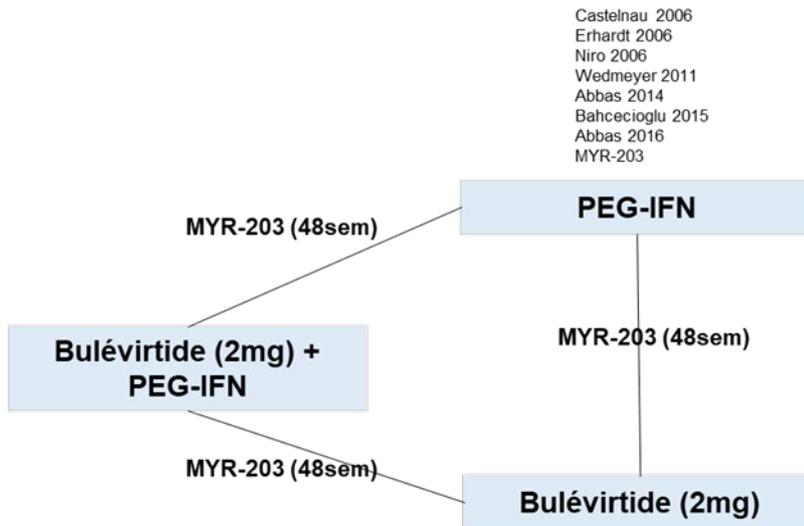
Référence 821 528 €/QALY	Analyse testée	RDCR (€/QALY)	Variation
<b>Durée de traitement maximale jusqu'à AgHBs-</b>	48 semaines pour bulévirtide	177 561 €	-78%
<b>Données d'efficacité MYR 203</b>	Issues de la MAR	769 339 €	-6%
<b>Non prise en compte de la clairance spontanée de l'infection chez les patients ARN (+)</b>	Prise en compte de la clairance spontanée de l'infection chez les patients ARN (+)	844 778 €	3%
<b>Infection VHB inactive</b>	Infection au VHB active	484 121 €	-41%
<b>Séroconversion MYR 203 appliquée sur la durée de l'essai</b>	Jusqu'à l'arrêt du traitement	219 164 €	-73%
	Mêmes taux de séroconversion dans les deux bras + mêmes taux de rechute	2 160 145 €	163%
<b>Prise en compte des EI</b>	Non prise en compte des EI	807 347 €	-2%
<b>Certains EI avec un coût nul</b>	Un coût appliqué à tous les EI	823 907 €	0%
<b>Prise en compte des stades de fibrose (Romeo R, 2009)</b>	Issus de l'ATUc	711 714 €	-13%
<b>Prise en compte des OR de traitement</b>	Non-prise en compte des OR de traitement	1 080 334 €	32%
<b>Utilités (Deuffic-Burban S H. A., 2018)</b>	Source : (Deuffic-Burban S S. M.-P., 2014)	746 573 €	-9%
	Source : (Wright M, 2006)	843 781 €	3%
<b>Prise en compte du gain d'utilité de 0,05</b>	Non prise en compte du gain d'utilité de 0,05	3 353 910 €	308%

### Focus sur les données issues de la méta-analyse

Une méta-analyse en réseau (MAR) restreinte au réseau PEG IFN $\alpha$ +/- bulévirtide vs bulévirtide a été réalisée. Considérant les données disponibles, le réseau n'inclut pas de bras placebo. L'objectif de la

MAR était d'intégrer l'effet observé des interférons pégylés issue de la méta-analyse au sein de l'évaluation de bulévirtide issue de l'étude MYR-203.

Figure 9. Réseau de la méta-analyse



La MAR a été menée selon une approche bayésienne. Chaque traitement a été comparé au PEG IFN $\alpha$ .

Tableau 52. Résultats de la MAR selon les statuts à l'inclusion dans le modèle

Statut Modèle	Critère de résultat (Essai)	PEG IFN $\alpha$	Bulévirtide + PEG IFN $\alpha$	Bulévirtide
<b>Semaine 72</b>				
ARN (-) à l'initiation	Répondeur*	4,6%	76,9%	16,4%
ARN (+) à l'initiation	Non-répondeur	95,4%	23,1%	83,6%

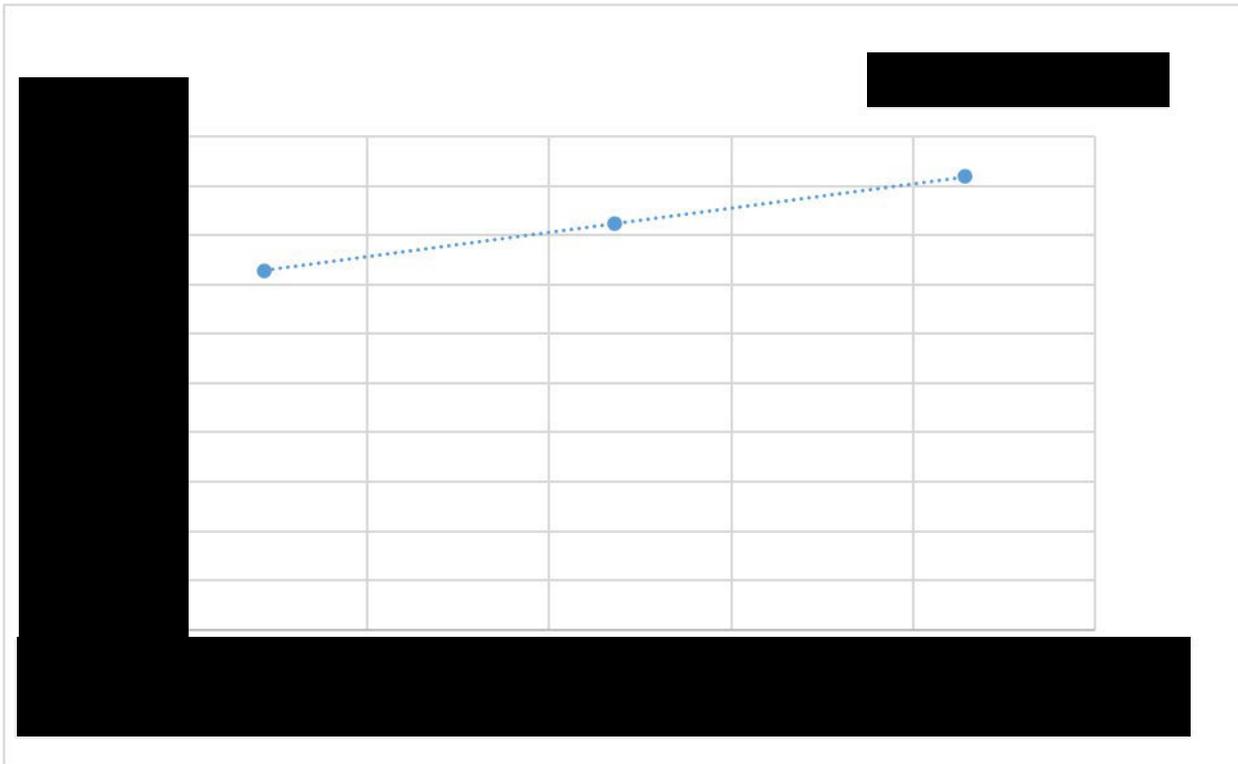
### 4.2.3. Incertitude liée aux prix de bulévirtide

Sous population non éligible au PEG IFN $\alpha$

Tableau 53. Analyses de sensibilité sur les choix de modélisation population non éligible au PEG IFN $\alpha$

Référence 483 748 €/QALY	Analyse testée	RDCR (€/QALY)	Variation
Prix :	■	459 813 €	■
	■	411 944 €	■
	■	364 075 €	■

Figure 10. Relation prix bulévirtide/ RDCR chez les patients inéligibles au PEG IFN $\alpha$

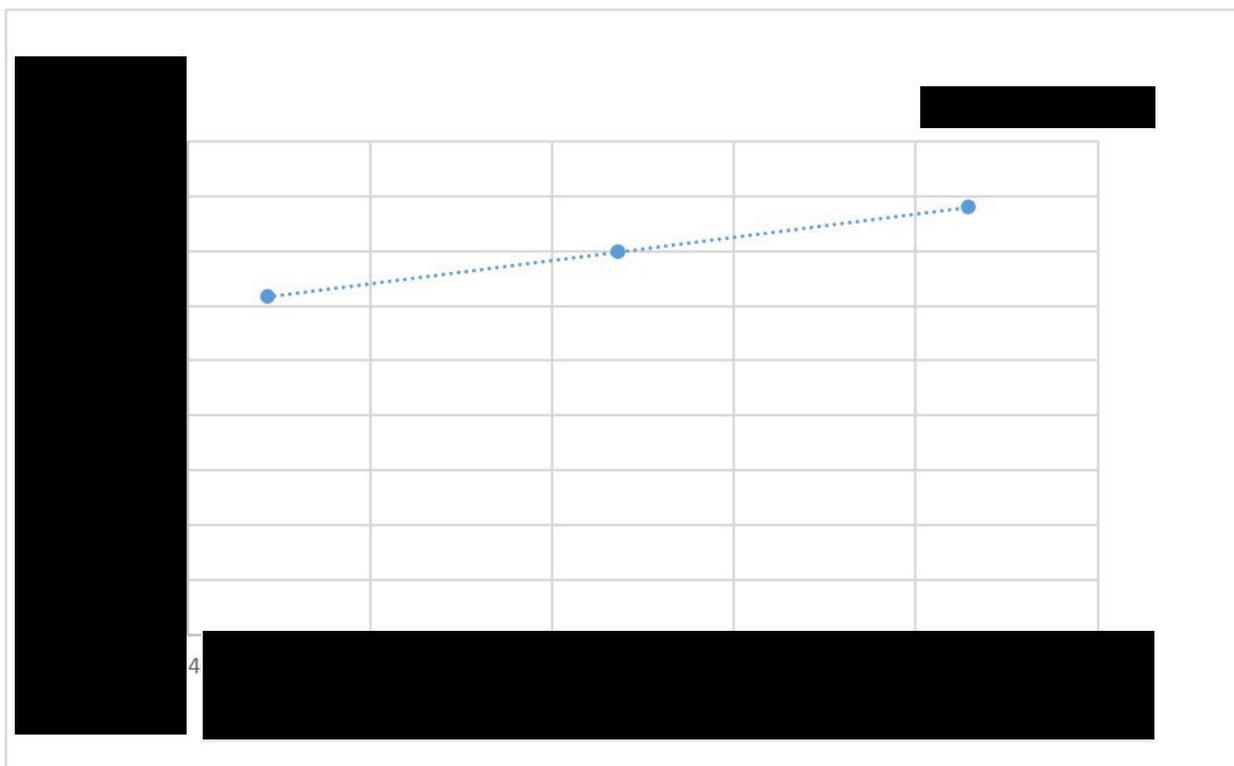


Sous population éligible au PEG IFN $\alpha$

Tableau 54. Analyses de sensibilité sur les choix de modélisation population éligible au PEG IFN $\alpha$

Référence 821 528 €/QALY	Analyse testée	RDCR (€/QALY)	Variation
Prix :	Prix [redacted]	780 712 €	[redacted]
	Prix [redacted]	699 079 €	[redacted]
	Prix [redacted]	617 447 €	[redacted]

Figure 11. Relation prix bulévirtide/ RDCR chez les patients inéligibles au PEG IFN $\alpha$



#### 4.2.3.1. Analyse de l'incertitude liée aux paramètres

##### Analyse déterministe

Des analyses univariées portent sur l'ensemble des paramètres du modèle. Les variations appliquées sont celles des intervalles de confiance (IC) à 95% ou définies sur la base d'une hypothèse.

Les 10 variables qui ont le plus d'impact parmi celles qui ont été testées pour chacune des populations ainsi que les graphiques de Tornado sont présentés pour chaque population.

##### Sous population inéligible au PEG IFN $\alpha$

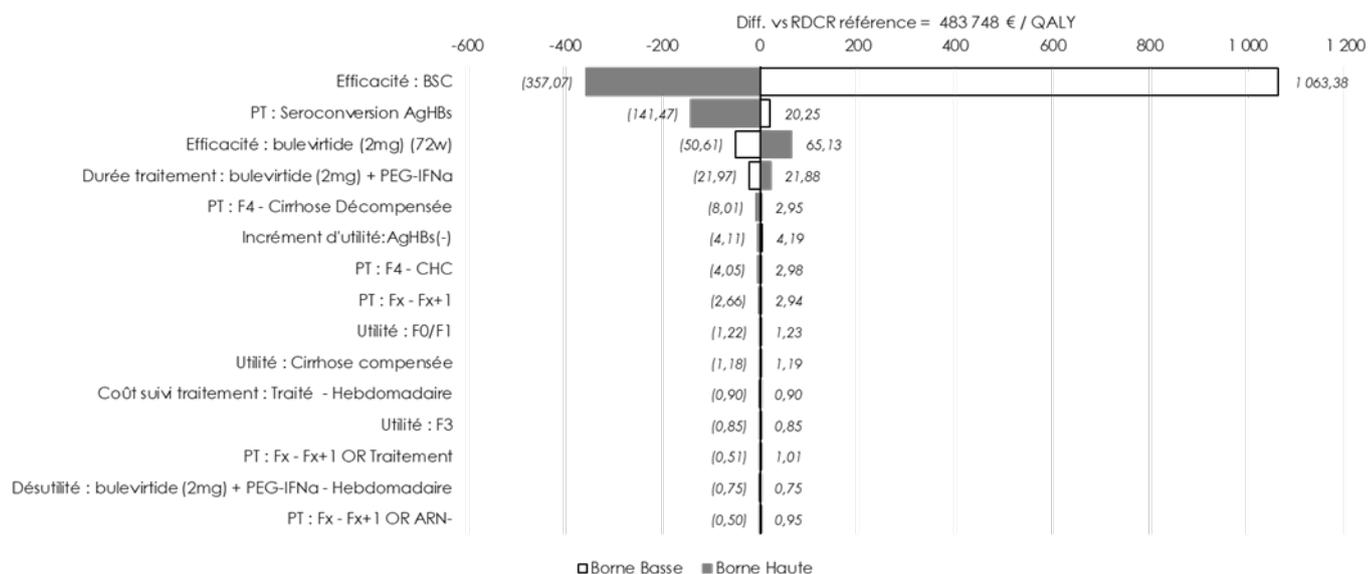
Pour la sous-population des patients inéligibles au PEG IFN $\alpha$ , les variables qui ont le plus d'impact sont l'efficacité de la prise en charge standard et de bulévirtide ainsi que la prise en compte de la séroconversion. La prise en compte de l'intervalle de confiance autour de l'efficacité de la prise en charge standard entraîne une variation du RDCR de 126 673 € à 1 547 126 € par QALY.

Tableau 55. Résultats des ASD pour les 10 paramètres ayant le plus d'impact sur le RDCR chez les patients inéligibles au PEG IFN $\alpha$

Paramètre	Variation source	RDCR Borne Basse		RDCR Borne Haute -	
<b>Analyse Principale</b>		483 748 €			
<b>Efficacité : Prise en charge standard</b>	IC95%	1 547 126 €	219,8%	126 673 €	-73,8%
<b>PT : Séroconversion AgHBs (-)</b>	(Yurdaydin C, 2018) (Wranke A S. B., 2017) (Romeo R, 2009)	503 997 €	4,2%	342 275 €	-29,2%
<b>Efficacité : bulévirtide (2mg) (72 semaines)</b>	IC 95%	433 137 €	-10,5%	548 880 €	13,5%

<b>Durée traitement : bulévirtide (2mg) + PEG IFN<math>\alpha</math></b>	+/- 10%	461 777 €	-4,5%	505 628 €	4,5%
<b>PT : F4 – CD</b>	(Romeo R, 2009)	486 694 €	0,6%	475 734 €	-1,7%
<b>Incrément d'utilité : AgHBs (-)</b>	Hypothèse ET = 0,1*moyenne	487 934 €	0,9%	479 633 €	-0,9%
<b>PT : F4 - CHC</b>	(Romeo R, 2009)	486 730 €	0,6%	479 701 €	-0,8%
<b>PT : Fx - Fx+1</b>	(Romeo R, 2009)	486 683 €	0,6%	481 086 €	-0,6%
<b>Utilité : F0/F1</b>	(Deuffic-Burban S H. A., 2018)	484 973 €	0,3%	482 528 €	-0,3%
<b>Utilité : CC</b>	IC95% calculé à partir des moyennes et ET (hypothèse ET = 0,1*moyenne)	484 936 €	0,2%	482 565 €	-0,2%

Figure 12. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe chez les patients inéligibles au PEG IFN $\alpha$



### Sous population éligible au PEG IFN $\alpha$

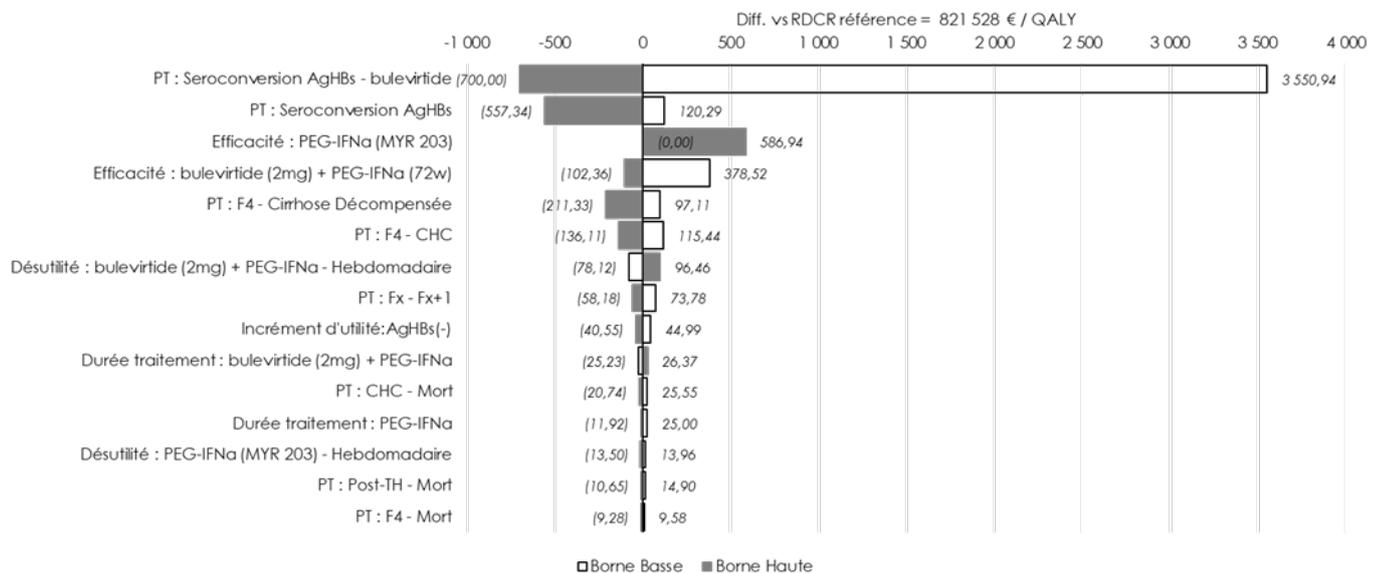
Pour la sous-population des patients éligibles au PEG IFN $\alpha$ , les variables qui ont le plus d'impact sont la probabilité de séroconversion AgHBs (-) associée aux différents traitements et en particulier à bulévirtide. Ces paramètres vont varier respectivement le RDCR entre 264 138€ et 941 815€ (séroconversion) et 121 532 € et 4 372 466€ (séroconversion bulévirtide).

L'intervalle de confiance associé à l'efficacité des deux bras a également un impact déterminant sur la variation du RDCR, notamment à la hausse. La borne haute de l'intervalle de confiance de l'efficacité de PEG IFN $\alpha$  génère une augmentation du RDCR de 71,4% et la borne basse de l'intervalle de confiance pour PEG IFN $\alpha$  + bulévirtide génère une augmentation de 46,1%. Les bornes les plus favorable au produit évalué ont un impact bien moindre avec une baisse de 12,5% du RDCR avec la borne haute de l'intervalle de confiance associée à bulévirtide + PEG IFN $\alpha$ .

Tableau 56. Résultats des ASD pour les 10 paramètres ayant le plus d'impact sur le RDCR chez les patients éligibles au PEG IFN $\alpha$

Paramètre	Source de variation	RDCR Borne Basse - Variation vs. Référence		RDCR Borne Haute - Variation vs. Référence	
Analyse de référence		821 528 €			
PT : Séroconversion AgHBs - bulevirtide	(Yurdaydin C, 2018) ; MYR203	4 372 466 €	432,2%	121 532 €	-85,2%
PT : Séroconversion AgHBs	(Yurdaydin C, 2018) (Wranke A S. B., 2017) (Romeo R, 2009)	941 815 €	14,6%	264 189 €	-67,8%
Efficacité : PEG IFN $\alpha$ (MYR203)	IC 95% issus de l'étude MYR203	821 528 €	0,0%	1 408 471 €	71,4%
Efficacité : bulévirtide (2mg) + PEG IFN $\alpha$ (72 semaines)		1 200 050 €	46,1%	719 170 €	-12,5%
PT : F4 – CD	(Romeo R, 2009)	918 641 €	11,8%	610 193 €	-25,7%
PT : F4 - CHC		936 968 €	14,1%	685 415 €	-16,6%
Désutilité : bulévirtide (2mg) + PEG IFN $\alpha$ - Hebdomadaire	+/- 10%	743 411 €	-9,5%	917 990 €	11,7%
PT : Fx - Fx+1	(Romeo R, 2009)	895 307 €	9,0%	763 350 €	-7,1%
Incrément d'utilité : AgHBs (-)	Hypothèse ET = 0,1* <sup>†</sup> moyenne)	866 516 €	5,5%	780 980 €	-4,9%

Figure 13. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe chez les patients éligibles au PEG IFN $\alpha$



### Analyse probabiliste

L'analyse de sensibilité probabiliste a été réalisée sur 500 simulations.

Les différentes variables intégrées dans l'analyse de sensibilité probabiliste sont présentées dans le Tableau ci-dessous.

Tableau 57. Distribution des paramètres dans les analyses de sensibilité probabiliste

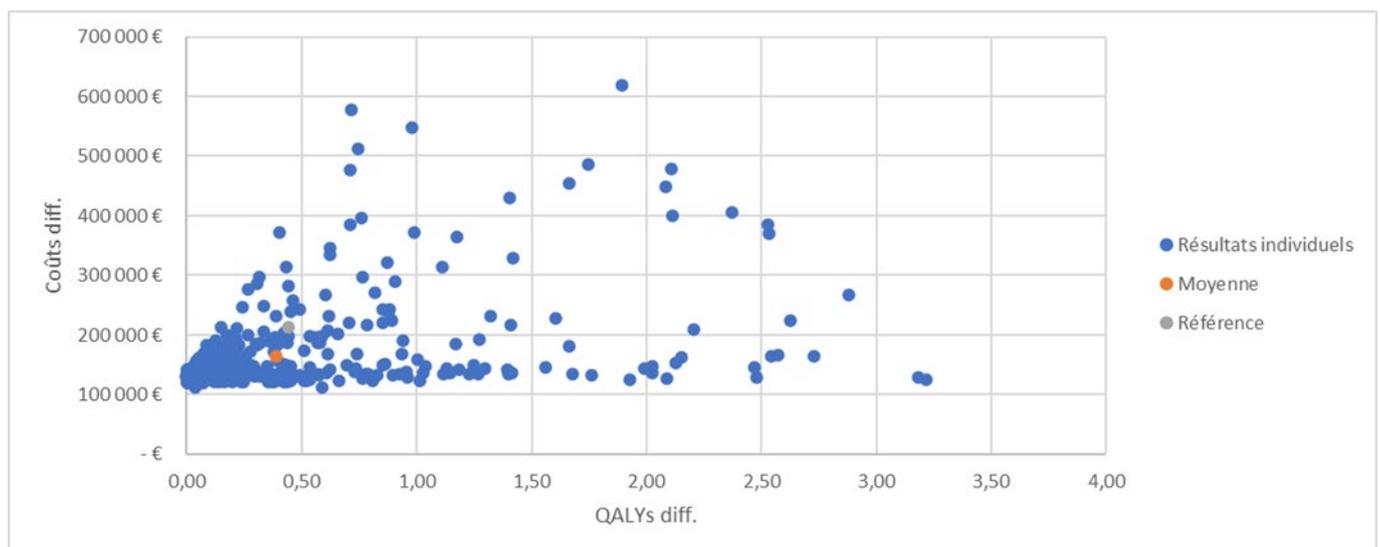
Paramètre	Distribution dans les ASP	Justification
Probabilités de transition	Distribution homogène sur les intervalles de confiance	Distribution au sein des IC (en particulier ceux déterminés par calibration sur les sources alternatives à Romeo 2009) inconnue
OR	Distribution normale	En cohérence avec le fait qu'il s'agit de ratios
Données d'efficacité pour le bras bulévirtide	Distribution Béta	Résultats d'efficacité des bras de traitement suivant des lois binomiales
Données d'efficacité bras PEG IFN $\alpha$	Distribution Béta	
Durée de traitement	Distribution normale	
Utilité	Distribution Béta	Valeurs comprises entre 0 et 1
Désutilité	Distribution normale	
Coûts des états de santé	Distribution Gamma	Supérieurs à 0

### Sous population inéligible au PEG IFN $\alpha$

Tableau 58. Résultats moyens des ASP pour 500 itérations de l'analyse de référence

Intervention	Coût total	QALY	RDCR Coût/QALY
Prise en charge standard	31 050 €	8,12	Référence
Bulévirtide	194 562 €	8,51	421 420 €

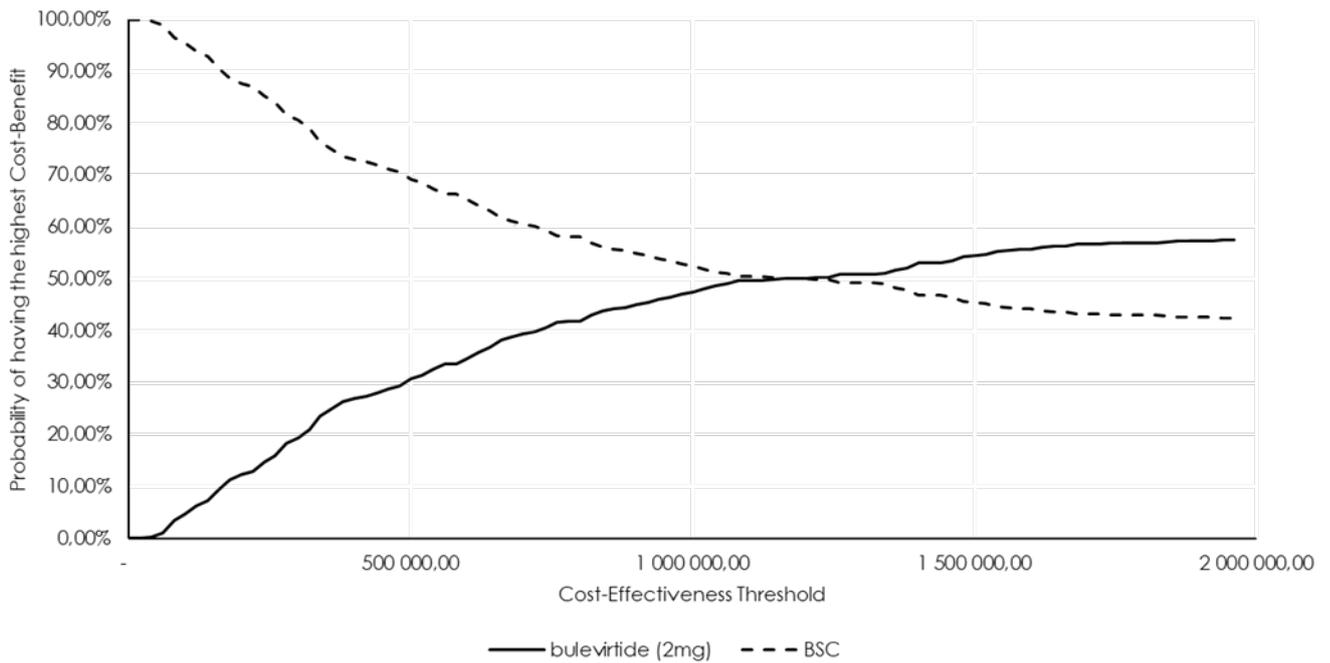
Figure 14. Plan coût efficacité population inéligible au PEG IFN $\alpha$



Bulévirtide est plus susceptible d'être plus coût-efficace que la prise en charge standard seule à partir d'une disposition à payer supérieure à 1 200 000 €/QALY.

La courbe forme une asymptote à partir d'une probabilité de 60% d'être plus cout-efficace que la prise en charge standard pour une disposition à payer supérieure à 1,5 M€/QALY.

Figure 15. Courbe d'acceptabilité pour l'analyse de référence dans la population non éligible au PEG IFN $\alpha$



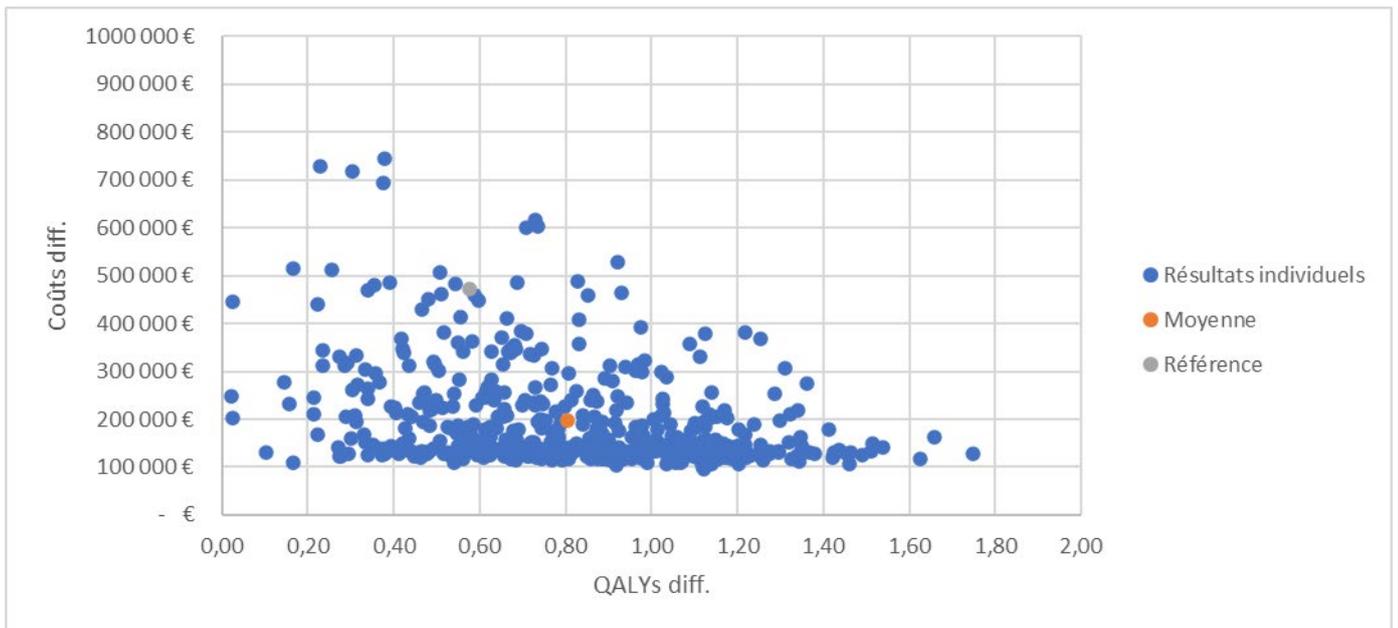
### Sous population éligible au PEG IFN $\alpha$

Tableau 59. Résultats moyens des ASP pour 500 itérations de l'analyse de référence

Intervention	Coût total	QALY	RDCR Coût/QALY
Prise en charge standard	40 177 €	8,46	Référence
Bulévirtide	237 211 €	9,26	244 573 € <sup>4</sup>

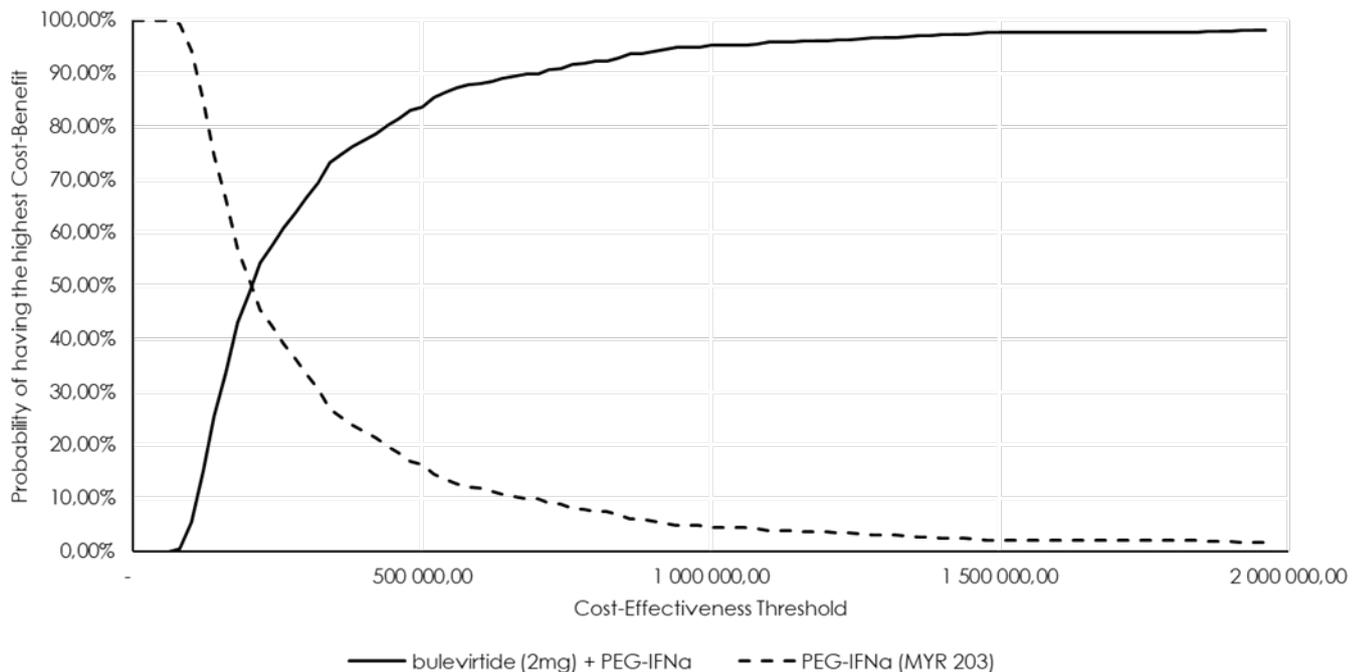
<sup>4</sup> Lors de son intervention dans le cadre du GT économie, l'industriel a précisé que ce résultat est erroné en raison d'une erreur de report sur une borne d'intervalle de confiance. Avec la correction, le RDCR moyen de l'analyse probabiliste est de 564 298€/QALY. Ce qui est plus proche, mais toujours bien inférieur, au résultat de l'analyse principale dans cette sous population.

Figure 16. Résultats des 500 ASP réalisées pour l'analyse de référence



Bulévirtide est le traitement avec la probabilité d'être coût-efficace la plus importante à partir d'une disposition à payer de 200 000 €/QALY et que la probabilité qu'il soit le plus coût-efficace est supérieure à 80% à-partir de 440 000 €/QALY.

Figure 17. Courbe d'acceptabilité pour l'analyse de référence dans la population non éligible au PEG IFN $\alpha$



### 4.3. Discussion et conclusion

#### 4.3.1. Discussion et conclusion de l'industriel

Les résultats du modèle indiquent que bulévirtide augmente la survie moyenne des patients de 0,5 années (11,51 vs. 11,02, +4%) et de 0,44 QALY (8,86 vs. 8,42, +5%) pour les patients inéligibles au PEG IFN $\alpha$ . Pour les patients éligibles au PEG IFN $\alpha$ , bulévirtide augmente la survie moyenne des

patients de 0,70 années (12,12 vs. 11,42, +6%), correspondant à une augmentation de 0,57 QALY (9,21 vs. 8,63, +7%). La prévention des complications hépatiques, associées à une baisse de la qualité de vie, explique que l'amélioration de la survie ajustée sur la qualité de vie soit plus importante que la survie.

Par rapport à la prise en charge standard, le ratio différentiel coûts-résultats (RDCR) de bulévirtide était de 821 528 €/QALY pour les patients éligibles au PEG IFN $\alpha$  et de 483 748 €/QALY pour les patients inéligibles au PEG IFN $\alpha$ .

Pour l'industriel, les analyses de sensibilité ont souligné l'approche conservatrice adoptée et montrent que les principales sources de variabilité de l'analyse sont l'extrapolation de l'efficacité. Les autres paramètres ayant un impact significatif sur le résultat étaient la désutilité associée à le taux de séro-conversion jusqu'à être AgHBs (-), la durée de traitement et le coût de bulévirtide.

Les résultats des ASP montrent que bulévirtide maximise le bénéfice net à partir d'une disposition à payer de 1 200 000 € pour les patients inéligibles au PEG IFN $\alpha$  et de 200 000€ pour les patients éligibles au PEG IFN $\alpha$ .

### 4.3.2. Discussion et conclusion de la HAS

#### Dans la population non éligible au PEG IFN $\alpha$

Le RDCR de bulévirtide vs prise en charge standard pour les patients non éligibles au PEG IFN $\alpha$  estimé par l'industriel à 483 748 €/QALY est invalidé. Ce résultat repose sur l'utilisation de données comparatives non méthodologiquement conforme. Les données d'efficacité reposent sur une comparaison naïve entre le bras correspondant à la prise en charge standard (incluant un anti VHB, le TDF) de MYR 202 et le bras bulévirtide en monothérapie de MYR 203. Les populations de ces deux essais ne sont pas comparables. En outre, ce choix ne permet pas la comparaison annoncée de bulévirtide + prise en charge standard vs prise en charge standard.

Par ailleurs, les mêmes sources d'incertitudes sont applicables à la sous population non éligible au PEG IFN $\alpha$  que celles décrites ci-après pour la population éligible au PEG IFN $\alpha$ .

#### Dans la population éligible au PEG IFN $\alpha$

Dans cette sous-population, l'analyse est réalisée en supposant que l'introduction de bulévirtide n'a aucun impact sur la décision du traitement anti-VHB. Or, le choix de PEG IFN $\alpha$  ne semble pas indépendant de la présence du VHD dans toutes les situations. En effet, hors AMM ce traitement est utilisé pour son action attendue sur le VHD, mais il est également associé à des événements indésirables non négligeables. L'introduction d'un anti VHD pourrait avoir un impact sur la décision de recours au PEG IFN $\alpha$ . L'analyse proposée ne permet pas d'évaluer l'impact potentiel quant à l'efficacité d'une substitution entre PEG IFN $\alpha$  et un autre anti VHB en association à bulévirtide.

Au prix revendiqué et en considérant que l'introduction de bulévirtide n'a pas d'impact sur le choix d'un traitement par PEG IFN $\alpha$ , le RDCR de bulévirtide + PEG IFN $\alpha$  vs PEG IFN $\alpha$  est estimé à 821 528 €/QALY l'incertitude autour de ce résultat est majeure.

La première source d'incertitude provient des données disponibles. Les données cliniques disponibles ne sont pas cohérentes avec ce que cherche à documenter le modèle puisqu'elles concernent l'efficacité du traitement après 24 semaines d'arrêt alors que le modèle simule une durée de traitement jusqu'à atteinte de l'état AgHBs (-). En outre, ces données concernent un très faible effectif de patients après une courte durée de traitement. Ces données, de courte période, sont extrapolées sur tout l'horizon temporel en considérant qu'il n'y a pas de perte d'efficacité au cours du temps. L'incertitude générée par l'allongement de la durée de simulation est favorable au produit évalué et a un impact

majeur sur les résultats dans la sous population d'analyse éligible au PEG INF $\alpha$ . En limitant la durée de simulation à 10 ans, le RDCR augmente de 326%. L'importance de l'incertitude associée aux données d'efficacité est également notable dans les résultats des analyses de sensibilité déterministes montrant que la variabilité sur la séroconversion AgHBs (-) associée à bulévirtide induit une variation du RDCR entre -85,2% et 432,2%. Avec une hypothèse plus conservatrice appliquant des taux de séroconversion et des probabilités de rechutes identiques, le RDCR augmente de 163%. La seconde source d'incertitude est associée à la valorisation de l'impact du traitement en termes de score d'utilité. L'incertitude associée aux données cliniques concernant le statut de l'infection est d'autant plus importante qu'il a été fait le choix d'appliquer un gain de 0,05 avec un statut ARND (-) ou AgHBs (-). Or, ce choix repose sur une hypothèse, argumentée, mais dont la mesure est arbitraire. Cette hypothèse a un impact majeur sur le RDCR qui augmente de 308% si elle n'est pas appliquée.

La troisième source d'incertitude provient de la modélisation de l'effet du traitement. Bulévirtide a un impact attendu sur la charge virale de l'hépatite D. Le modèle fait l'hypothèse que cette diminution de la charge virale modifie l'histoire naturelle de la progression de la maladie hépatique. La corrélation entre le statut de l'infection et l'évolution des patients dans les états de santé de la maladie repose sur une source non française dont l'utilisation pour estimer les probabilités de transition avec une charge virale indétectable est insuffisamment explicitée notamment en ce qui concerne le choix d'appliquer un odds ratio traitement et un odds ratio lié au statut de l'infection. Si l'odds ratio traitement n'est pas appliqué, le RDCR augmente de 32%.

La quatrième source d'incertitude est associée à la durée de traitement. Dans le modèle, les patients sont supposés poursuivre le traitement jusqu'à atteindre la séroconversion. Or, le modèle sous-estime la durée de traitement relative à cette hypothèse par rapport au RCP qui mentionne un délai de 6 mois dans le statut conversion avant arrêt. Par ailleurs, en vie réelle, la transposabilité de cette hypothèse n'est pas garantie. Les effets d'un arrêt de traitement sur le rebond de la charge virale en cas d'arrêt à des stades au la maladie n'est plus compensée ne sont pas connus. L'analyse montrant que le choix de l'absence d'une durée de traitement maximale est conservateur n'est pas interprétable puisqu'elle ne modélise pas les effets d'un arrêt de traitement sur les probabilités de transition.

La variabilité du RDCR observée dans les analyses de sensibilités paramétriques et testant certains choix de l'industriel montre que l'analyse principale n'est pas conservatrice.

En outre, les résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste reportés dans le rapport technique dans cette sous-population sont discordants avec ceux de l'analyse principale. Cette discordance a été expliquée par le choix des paramètres définissant les distributions probabilistes pour les probabilités de transitions dans les états de santé de la maladie. Les intervalles de confiance retenus ne correspondent en effet pas à celui de la source utilisée en analyse de principale et par l'utilisation d'une distribution homogène. Les résultats des analyses probabilistes ne sont pas exploitables pour caractériser l'incertitude paramétriques autour des résultats de l'analyse principale.

Considérant la sensibilité du RDCR aux choix de modélisation, l'incertitude est majeure.

## **En conclusion**

L'efficacité de l'introduction de bulévirtide dans le traitement de l'hépatite D chronique n'est pas évaluable. Les données ne permettent pas de documenter le modèle de façon suffisamment robuste pour permettre d'estimer un RDCR et d'explorer correctement l'incertitude qui y est associée.

Le choix des données n'est pas conforme pour la population des patients non éligibles au PEG IFN $\alpha$  et, dans chacune des deux sous-populations, la modélisation de l'introduction du bulévirtide est soumise à une incertitude majeure associée à l'estimation de l'impact du traitement sur la maladie et ses conséquences quant aux complications hépatiques. Pour la sous-population des patients éligibles au

PEG IFN $\alpha$ , la sensibilité du RDCR aux paramètres et aux choix de l'industriel dans cette analyse ne permet pas d'évaluer l'efficience.

# Complément D. Analyse critique et résultats de l'analyse d'impact budgétaire

## 4.4. Présentation et analyse critique de la méthodologie

Si l'analyse d'impact budgétaire diffère d'une analyse coût-efficacité dans ses objectifs, de nombreux éléments sont communs aux deux analyses.

Ces éléments ont été 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.

### 4.4.1. Objectif de l'analyse proposée

L'analyse de l'impact budgétaire a pour objectif d'étudier l'impact sur les dépenses de l'assurance maladie de l'introduction de bulévirtide dans la population de l'indication concernée.

Le PEG IFN $\alpha$  est considéré en tant que traitement anti VHB et non dans le cadre de son utilisation hors AMM anti-VHD. Des analyses de sensibilité sont proposées en incluant le traitement par PEG IFN $\alpha$  chez une part des patients. Une part des patients traités par ce dernier est prise en compte dans la prise en charge standard et il est fait l'hypothèse que l'introduction de bulévirtide n'impactera pas cette proportion.

#### Analyse HAS

Les limites soulevées dans le cadre l'analyse de l'efficience s'applique également à l'analyse d'impact budgétaire concernant l'objectif : l'impact budgétaire est estimé en supposant que l'introduction de bulévirtide n'a aucun impact sur l'anti-VHB et sa prise en charge.

Une analyse de sensibilité est réalisée permettant, en partie, de tester l'impact d'un effet de l'introduction de bulévirtide sur la décision de traitement par PEG IFN $\alpha$ . Considérant la structure du modèle et les autres hypothèses du modèle, cette analyse indique que cela a peu d'impact dans l'analyse d'impact budgétaire.

### 4.4.2. Choix structurant de l'analyse d'impact budgétaire

#### Perspective et horizon temporel

La perspective retenue est la prise en charge pas l'assurance maladie obligatoire.

Un horizon temporel de 3 ans est utilisé dans l'analyse d'impact budgétaire.

#### Population d'analyse et population cible

La population d'analyse est identique à celle de l'AMM

La prévalence des patients avec une détection d'AgHBs est estimée à 0,30% (Saboni L, 2016) en France, soit 157 927 personnes en considérant la population adulte française (INSEE 2020).

Parmi eux, la prévalence moyenne des personnes présentant des anticorps anti-VHD a été estimée à 1,98% (Servant-Delmas A, 2014), soit 3 127 patients.

Parmi les personnes avec des anticorps anti-VHD, 22,9% (Servant-Delmas A, 2014) sont testés positifs à l'ARN VHD, soit 715 patients. Ce chiffre semble être sous-estimé dans la mesure où la cohorte DELTAVIR suit 1 112 patients en France. La valeur moyenne de 914 patients est donc retenue.

En considérant que la proportion de patients testés positifs à l'ARN VHD avec une maladie hépatique compensée est comprise entre 65% et 75% (avis d'expert), le nombre de patients susceptibles de recevoir bulévirtide est estimée entre 594 à 685 patients (sur la base de la moyenne de 914 patients), et, au maximum, à 834 patients (en retenant le nombre de patients suivis dans DELTAVIR).

**La population cible de bulévirtide est estimée entre 594 et 834 patients environ selon l'industriel.**

En analyse principale, la taille de la population cible modélisée est égale à 834 chaque année. La part de population incidente chaque année est estimée à 8,68% en se fondant sur le taux de patient décédé ou AgHBs (-) du bras prise en charge standard de l'essai MYR202 du modèle d'efficience à l'année 1. Ce taux est supposé équivalent au taux de patient incident.

Une estimation de l'incidence provenant d'une base de données LA-CNR (D.Roulot, 2015) a identifié 100 à 150 nouveaux patients VHD répliquants par an. En appliquant 8,68% à la cohorte DELTAVIR (1 112 patients), on détermine une incidence d'environ 86 patients. Selon l'industriel, cette valeur étant proche de l'incidence de la base de données LA-CNR, l'hypothèse d'une incidence constante est vérifiée.

Tableau 60. Patients incidents et prévalents déterminés dans le modèle d'impact budgétaire

	2021	2022	2023
<b>Monde avec bulévirtide</b>			
Patients prévalents	762	711	731
Patients incidents	72	123	103
<b>Monde sans bulévirtide</b>			
Patients prévalents	762	798	789
Patients incidents	72	36	45

## Scénarios comparés

L'analyse d'impact budgétaire propose de comparer un scénario n'incluant pas bulévirtide chez les patients adultes atteints d'une infection chronique par le VHD avec une maladie hépatique compensée (scénario SANS bulévirtide) par rapport à un scénario incluant bulévirtide chez ces mêmes patients (scénario AVEC bulévirtide).

Le choix des comparateurs de cette analyse repose sur les recommandations de l'EASL (EASL, 2017) puisque aucun traitement n'a reçu d'AMM pour le traitement des patients adultes atteints d'une infection chronique par le VHD.

Le comparateur retenu dans le modèle d'impact budgétaire, en analyse principale est la prise en charge standard, sans inclure le PEG IFN $\alpha$ .

### Analyse HAS

#### Perspective

La perspective utilisée est conforme aux recommandations de la HAS.

### Horizon temporel

Une tendance à la hausse des parts de marché du bulévirtide est observée sur de 3 ans (horizon temporel de l'analyse principale), passant de [REDACTED] la 1<sup>re</sup> année à [REDACTED] la 3<sup>e</sup> année. L'analyse en scénario fournie par l'industriel avec un horizon temporel de 5 ans corrobore cette tendance, avec des parts de marché passant de [REDACTED] la 1<sup>re</sup> année à [REDACTED] la 5<sup>e</sup> année. L'horizon temporel choisi ne permet pas de capturer le pic d'utilisation de l'intervention évaluée, ou la stabilité de diffusion sur le marché, cependant elle limite l'incertitude des parts de marché estimés.

### Comparateurs

Le choix de ne pas rendre en compte PEG IFN $\alpha$  dans l'analyse est cohérent avec l'AMM obtenue. Mais il n'est pas cohérent avec la perspective choisie par l'industriel dans l'analyse de l'efficacité. Pour l'industriel, il s'agit d'une simplification. L'impact de cette simplification n'en reste pas moins difficile à évaluer puisque la structure très simplifiée de l'AIB ne permet pas de prendre en compte l'impact de l'efficacité des traitements sur la dynamique de la population traitée.).

### Population cible

Deux sources utilisées semblent sous-estimer la population cible : d'une part, l'estimation de la prévalence des anticorps anti-VHD parmi les patients porteurs de l'AgHBs provenant d'une étude réalisée chez des donneurs de sang, pourrait ne pas être représentative de la prévalence en population générale. D'autre part, l'estimation des patients testés positifs à l'ARN VHD avec une maladie hépatique compensée se base sur l'avis d'expert et elle n'est pas cohérente avec les données de la cohorte DELTAVIR, dans laquelle 86% des patients sont concernés *versus* 65-75% selon les experts.

Le choix de considérer une population cible constante dans le temps est une simplification qui ne permet pas de rendre compte de l'impact de l'introduction de bulévirtide. Une modélisation prenant en compte une incidence stable et une évolution de la prévalence compte tenu de l'évolution des patients dans les états de santé aurait été préférable considérant la pathologie à modéliser. La dynamique de l'évolution de l'infection n'est pas modélisée

La représentativité de la population simulée à la population de l'indication est limitée

## 4.4.3. Méthode et hypothèses

### Description générale du modèle

Le modèle d'impact budgétaire a été développé sous Microsoft Excel. Le modèle simule une cohorte intégrant une proportion stable de patients incidents chaque année.

La cohorte est répartie à travers différents états de santé de la maladie en fonction du traitement reçu en se fondant sur les résultats du modèle d'efficacité sur les 3 premières années. Les états de santé considérés sont ceux du modèle d'efficacité.

Considérant la structure du modèle, les traces de Markov du CEM ont été appliquées pour déterminer le nombre de décès et de guérisons fonctionnelles (séroconversions AgHBs). Chaque année, les patients décédés et guéris arrêtent le traitement et sont remplacés par des patients incidents, dont une partie est traitée selon les parts de marché.

Ainsi, tous les patients considérés comme traités le sont pour une année complète. Par simplification, la population rejointe d'une année sur l'autre intègre implicitement des patients individuels traités une

année entière et des groupes de patients traités pendant une durée moindre et dont la somme des durées de traitement est égale à 1 (patient-année).

**Tableau 61. Distribution des patients dans les différents états du modèle pour chaque bras de traitement, par année de traitement**

	F0 – F3	CC	CD	CHC	TH	P-TH	Mort	Traité par PEG IFN $\alpha$	AgHBs (-)
<b>Bulévirtide</b>									
<b>1<sup>e</sup> année</b>	63,9%	36,1%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%
<b>2<sup>e</sup> année</b>	61,1%	35,7%	1,2%	1,2%	0,0%	0,1%	0,8%	0,0%	15,2%
<b>3<sup>e</sup> année</b>	58,6%	35,0%	2,2%	2,1%	0,2%	0,1%	1,8%	0,0%	19,2%
<b>Bulévirtide + PEG IFN<math>\alpha</math></b>									
<b>1<sup>e</sup> année</b>	63,9%	36,1%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%
<b>2<sup>e</sup> année</b>	61,6%	35,6%	1,0%	1,0%	0,0%	0,0%	0,7%	0,0%	22,8%
<b>3<sup>e</sup> année</b>	59,7%	34,9%	1,8%	1,8%	0,2%	0,0%	1,7%	0,0%	28,2%
<b>Prise en charge standard</b>									
<b>1<sup>e</sup> année</b>	63,9%	36,1%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
<b>2<sup>e</sup> année</b>	57,8%	34,6%	1,6%	1,5%	0,1%	0,0%	4,4%	0,0%	4,4%
<b>3<sup>e</sup> année</b>	54,6%	34,1%	2,8%	2,7%	0,2%	0,1%	5,6%	0,0%	5,6%
<b>PEG IFN<math>\alpha</math></b>									
<b>1<sup>e</sup> année</b>	63,9%	36,1%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%
<b>2<sup>e</sup> année</b>	60,0%	35,9%	1,6%	1,5%	0,0%	0,1%	0,9%	0,0%	0,9%
<b>3<sup>e</sup> année</b>	56,6%	35,3%	2,9%	2,8%	0,2%	0,1%	2,1%	0,0%	2,1%

Le pas de temps retenu est l'année calendaire.

Le modèle calcule le budget total des deux scénarios comparés de manière indépendante. Le coût total de prise en charge d'une cohorte de patients est estimé en considérant le coût total moyen de traitement, la durée de traitement, le coût de la prise en charge dans les différents états de santé et les parts de marchés de chaque régime thérapeutique dans chacun des scénarii.

Les coûts sont calculés pour l'ensemble de la population cible, par année et sur un horizon temporel de 3 ans.

L'impact budgétaire annuel correspond à la différence entre les dépenses des scénarios avec et sans bulévirtide pour les années 1 à 3. L'impact budgétaire total correspond à la somme des impacts budgétaires pour les années 1 à 3.

### Parts de marché

Les parts de marché ont été déterminées à partir de prévisions internes.

Tableau 62. Parts de marché de bulévirtide

Traitement	2021	2022	2023
Bulévirtide	■	■	■

Tableau 63. Population cible dans le scénario SANS bulévirtide

Scénario SANS bulévirtide			
Traitement	2021	2022	2023
Bulévirtide	0	0	0
Prise en charge standard	834	834	834
Total	834	834	834

Tableau 64. Population cible dans le scénario AVEC bulévirtide

Scénario AVEC bulévirtide			
Traitement	2021	2022	2023
Bulévirtide	■	■	■
Prise en charge standard	■	■	■
Total	■	■	■

### Efficacité

En analyse de référence, les sources disponibles pour documenter l'efficacité du bulévirtide sont les résultats agrégés des deux études cliniques MYR 202/203.

### Durée de traitement

Les patients traités par le bulévirtide ont été considérés comme étant sous traitement continu sans prise en compte de la durée de traitement.

Une durée d'un 1 an a été considérée pour les patients traités par le PEG IFN $\alpha$ .

Tableau 65. Durée de traitement par PEG IFN $\alpha$

Semaines	Durée de traitement du PEG IFN $\alpha$	Source
Bulévirtide (2mg) + PEG IFN $\alpha$	45,6	MYR203
PEG IFN $\alpha$	44,3	MYR203

## Tolérance

Les événements indésirables retenus dans l'analyse d'impact budgétaire sont identiques à ceux de l'analyse de l'efficacité, soit les EI de grade 3-5 avec une incidence d'au moins 5% et/ou un impact significatif sur les coûts et la qualité de vie.

Tableau 66. Évènements indésirables de grade 3 à 5 modélisés, par bras de traitement

EI	Bulévirtide	Bulévirtide + PEG IFN $\alpha$	PEG IFN $\alpha$	Prise en charge standard
Leucopénie	0,0%	26,7%	20,0%	0,0%
Neutropénie	0,0%	40,0%	26,7%	0,0%
Thrombocytopénie	0,0%	6,7%	13,3%	0,0%
Anémie	0,0%	0,0%	6,7%	0,0%
Proctalgie	0,0%	6,7%	0,0%	0,0%
Fistule anale	0,0%	6,7%	0,0%	0,0%
Proctite	0,0%	6,7%	0,0%	0,0%
Lymphopénie	2,3%	0,0%	0,0%	0,0%
Augmentation des transaminases	5,8%	16,7%	6,7%	0,0%
Augmentation des acides biliaires	0,0%	0,0%	6,7%	0,0%
Augmentation de la gamma-glutamyl transférase	2,3%	13,3%	6,7%	0,0%
Augmentation de la lipase	2,3%	0,0%	0,0%	0,0%
Douleur thoracique	2,3%	0,0%	0,0%	0,0%
Source	MYR202/203	MYR203	MYR203	Hypothèse

### Analyse HAS

#### Les données cliniques

L'analyse d'impact budgétaire n'est pas cohérente avec l'analyse de l'efficacité. En effet, les données cliniques utilisées dans les deux analyses sont différentes.

Les mises à jour n'ont pas été faites post-échange technique pour harmoniser les hypothèses retenues dans les 2 analyses soumises. Pour le bras bulévirtide, les données d'efficacité retenues sont les données agrégées de MYR203/MYR202. Ce pool de données n'a pas de sens. En effet, MYR 202 et MYR 203 ne porte pas sur le même traitement (bulévirtide monothérapie vs en adjonction à un anti VHB), ne mesure pas la même chose (efficacité sous traitement à 24 semaines vs efficacité à 72 semaines après 24 semaines d'arrêt) et ne porte pas sur la même population.

Cependant, le choix de la structure du modèle d'AIB revient à accorder peu d'importance aux données modélisées sur les coûts de prise en charge du scénario avec bulévirtide.

Une hypothèse de durée de traitement sous bulévirtide sans durée maximale est faite (similaire à l'analyse de l'efficacité) et reste à confirmer en vie réelle.

## Les parts de marché

Les hypothèses qui fondent les choix de modélisation quant à la pénétration du marché ne sont pas explicitées. Aucun argument n'est avancé pour justifier les choix proposés. Considérant l'absence d'alternative, la pénétration pourrait être plus importante que celle envisagée par l'industriel.

## Mesure et valorisation des coûts

Les ressources consommées et les coûts unitaires permettant de les valoriser correspondent à ceux estimés dans le cadre de l'analyse d'efficacité mais dans une perspective assurance maladie obligatoire.

Pour rappel, les coûts intégrés dans l'AIB correspondent aux :

- Coûts d'acquisition des traitements
- Coûts de suivi des traitements
- Coûts de suivi liés de la maladie (pour les différents états de santé)
- Coûts de prise en charge des événements indésirables
- Coûts du décès

### Coût d'acquisition des traitements

Le coût d'acquisition dépend du PPTTC, de la fréquence d'utilisation et du RCP ou dose administrée dans l'essai clinique. Le coût par mg de bulévirtide est de [REDACTED] € par mg, soit un coût annuel de [REDACTED] par patient.

Le coût du PEG INF $\alpha$  est de 852,22€ par mg, soit 7 363,20€ le coût annuel par patient (48 semaines de traitement).

### Coût de suivi de la pathologie

Pour rappel, l'ensemble des coûts liés aux différents états de santé du modèle sont issus de l'étude Deuffic-Burban et al (Deuffic-Burban S H. A., 2018), conduite chez des patients atteints de VHC. Cette étude a considéré les soins ambulatoires et hospitaliers de courte durée des patients mono-infectés par le VHC.

Afin d'adapter les coûts à la perspective AMO, un coefficient de pondération a été appliqué aux coûts de suivi, pour les états de santé MC, CC, CD, CHC.

Ce coefficient a été déterminé à partir des écarts entre les coûts (déterminés à partir de l'ENCC) actualisés en € 2020 et les tarifs de l'année 2020, pour les secteurs publics (ex-DG) et privés (ex-OQN), des séjours hospitaliers pour lesquels le diagnostic principal (DP) était B180 "Hépatite virale chronique B avec agent delta" et B181 "Hépatite virale chronique B sans agent delta".

Tableau 67. Estimation du coefficient de pondération des coûts hospitaliers pour le suivi de la maladie

GHM	N 2019 public	N 2019 privé	TOTAL	Coût public (€2020)	Coût privé (€2020)	Coût total (€2020)	Tarif public (€2020)	Tarif privé (€2020)	Tarif total (€2020)	Coefficient	
07M09T	206	12	218	676,33	- €	639,10	326,00	189,00	318,46	49,8%	62,9%
07M091	88	0	88	1 202,68	- €	1 202,68	697,43	347,22	697,43	58,0%	

<b>07M092</b>	35	0	35	2 221,90	- €	2 221,90	3 478,90	1 113,78	3 478,90	156,6%
---------------	----	---	----	-------------	-----	-------------	-------------	-------------	-------------	--------

Un coefficient de 62,9% est donc appliqué.

Tableau 68. Estimation du coût annuel de suivi de la maladie au sein des différents états de santé considérés

Coûts par état de santé	Perspective collective	Perspective AMO
MC	273,02 €	171,71 €
CC	1 271,80 €	799,85 €
CD	14 762,75 €	9 284,45 €
CHC	11 534,63 €	7 254,25 €

Pour la greffe hépatique et le suivi post-greffe, un coût moyen de prise en charge associé a été déterminé en sélectionnant les séjours hospitaliers avec un diagnostic principal lié à l'évènement.

Tableau 69. Estimation du coût d'une greffe hépatique

GHM	Description	2019 public	2019 privé	Tarif public (€2020)	Tarif privé (€2020)	Tarif (€2020)	total
27C021	Transplantations hépatiques, niveau 1	14	0	20 768,46 €	#N/A	37 653,59 €	
27C022	Transplantations hépatiques, niveau 2	53	0	29 523,35 €	#N/A		
27C023	Transplantations hépatiques, niveau 3	93	0	37 547,14 €	#N/A		
27C024	Transplantations hépatiques, niveau 4	90	0	45 177,98 €	#N/A		

Tableau 70. Estimation du coût annuel de suivi post-greffe hépatique

GHM	Description	2019 public	2019 privé	Tarif public (€2020)	Tarif privé (€2020)	Tarif (€2020)	total
07M121	Suivis de greffe de foie et de pancréas, niveau 1	3 429	0	326,00 €	224,00 €	585,98 €	
07M122	Suivis de greffe de foie et de pancréas, niveau 2	178	0	3 198,54 €	803,74 €		
07M123	Suivis de greffe de foie et de pancréas, niveau 3	63	0	5 135,66 €	1 045,98 €		
07M124	Suivis de greffe de foie et de pancréas, niveau 4	25	0	6 178,77 €	1 524,84 €		

Pour le suivi lié à la greffe hépatique, un autre coefficient a été déterminé à partir des écarts entre les coûts (déterminés à partir de l'ENCC) actualisés en € 2020 et les tarifs de l'année 2020, afin de valoriser dans une perspective AMO.

Tableau 71. Estimation du coefficient de pondération des coûts hospitaliers pour le suivi de la greffe

GHM	2019 public	2019 privé	Coût public (€2020)	Tarif public (€2020)	Coefficient
07M121	3 429	0	873,41 €	326,00 €	37,3% 40,8%

<b>07M122</b>	178	0	7 084,30 €	3 198,54 €	45,1%
<b>07M123</b>	63	0	11 563,34 €	5 135,66 €	44,4%
<b>07M124</b>	25	0	12 815,84 €	6 178,77 €	48,2%

Ainsi, en appliquant le coefficient de 40,8% au coût identifié dans l'étude de Deuffic-Burban et al. 2018 (Deuffic-Burban S H. A., 2018) de 5 347,47 €, on obtient un coût AMO estimé de 2 182,62 €, qui correspond à environ 4 fois le tarif moyen de 585,98 €.

Un coût annuel de prise en charge de 2 343,93€ (=4\*585,98 €) a donc été considéré pour les années de suivi de la greffe hépatique. Pour l'année de la greffe, trois séjours de suivi ont été considérés en plus de la greffe, soit un coût annuel de 39 411,54 € [= 37 653,59 € + (4-1) \*585,98 €].

### Coût de de suivi des traitements

L'estimation des ressources consommées dans le cadre du suivi des traitements se fonde sur les même hypothèses et source que pour l'évaluation de l'efficacité.

La valorisation de certaines de ces ressources diffère de l'évaluation de l'efficacité en restreignant la perspective à l'assurance maladie obligatoire.

Ainsi, le coût moyen des consultations est valorisé à 28,75 € en considérant le tarif d'une consultation médicale pour un médecin généraliste est de 25 € et celle pour un médecin spécialiste est de 30 €.

### Coût de pris en charge des événements indésirables

Le coût moyen de prise en charge associé aux événements indésirables de grade 3 à 5 a été déterminé en sélectionnant les séjours hospitaliers avec un diagnostic principal lié à l'évènement. Tous les diagnostics principaux (DP) identifiés ont été considérés, tandis que seuls les GHM représentant au moins 5% des séjours associés au DP ont été retenus. Le coût des séjours hospitaliers a été valorisé à partir des tarifs 2020 associés aux GHS selon la distribution des séjours entre les établissements publics et privés.

Un coût additionnel de transport sanitaire (aller-retour) été considéré et ajouté au coût moyen de prise en charge de chaque EI.

Tableau 72. Estimation du coût moyen de prise en charge des EI

EI	Coût moyen actualisé (€ 2020)	Coût moyen actualisé (€ 2020) + Transport AR
<b>Leucopénie</b>	3 091,60 €	3 200,25 €
<b>Neutropénie</b>	3 091,60 €	3 200,25 €
<b>Thrombocytopénie</b>	2 054,60 €	2 163,25 €
<b>Anémie</b>	2 222,48 €	2 331,14 €
<b>Proctalgie</b>	677,47 €	786,12 €
<b>Fistule anale</b>	1 027,64 €	1 136,29 €
<b>Proctites</b>	715,48 €	824,13 €
<b>Lymphopénie</b>	2 325,15 €	2 433,80 €
<b>Augmentation des transaminases</b>	- €	- €

Augmentation des acides biliaires totaux	- €	- €
Augmentation de la gamma-glutamyl transférase	- €	- €
Augmentation de la lipase	- €	- €
Douleur thoracique	783,19 €	891,84 €

## Transport

Dans une perspective AMO, le coût de transport est estimé à 39,11€ selon les données de l'IGAS.

### Coût de soins de fin de vie

Le GHM 23Z02Z « soins palliatifs, avec ou sans acte » est retenu pour la valorisation des coûts de prise en charge de la fin de vie. Il a été valorisé à partir des tarifs 2020 associés aux GHS selon la distribution des séjours entre les établissements publics (ex-DG) et privés (ex-OQN).

Le coût moyen pondéré entre les secteurs public et privé s'élève à 5 372,81 € en 2020.

En revanche, la valorisation des actes de biologie médicale n'est pas modifiée par rapport à l'évaluation de l'efficacité.

### Analyse HAS

Concernant les coûts de suivi de la maladie, il repose sur une étude de la littérature. Les détails fournis concernant cette étude ne permettent pas d'assurer que chaque estimation reprise est cohérente avec les données les plus récentes et la méthode recommandée.

L'estimation d'un coefficient pour permettre de passer d'une perspective collective à une perspective AMO est en accord avec la perspective de l'AIB. La méthode pour l'estimer reste toutefois discutable en l'absence de précision sur les coûts mesurés dans l'étude utilisée.

L'hypothèse de similitude entre PEG IFN $\alpha$  et bulévirtide pour les coûts de suivis de traitement à confirmer en vie réelle (acceptable en l'état des connaissances)

## 4.5. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

### 4.5.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

#### Populations rejointes simulées par le modèle

Tableau 73. Distribution des patients dans l'analyse principale

Traitements	Scénario SANS bulévirtide			Scénario AVEC bulévirtide		
	2021	2022	2023	2021	2022	2023
Recevant bulévirtide	█	█	█	█	█	█
Recevant PEG IFN $\alpha$	█	█	█	█	█	█
Prise en charge standard	█	█	█	█	█	█
Recevant PEG IFN $\alpha$	█	█	█	█	█	█
Total	█	█	█	█	█	█

#### Coûts totaux et désagrégés par poste

Tableau 74. Résultats par poste de coûts et par année, pour le scénario « SANS bulévirtide » chez les patients atteints d'une infection chronique par le VHD avec une maladie hépatique compensée (analyse principale)

Résultats SANS bulévirtide	2021	2022	2023	Total
<b>Bulévirtide</b>				
Coût d'acquisition	■	■	■	■
Coût de suivi	■	■	■	■
Coût de prise en charge des EI	■	■	■	■
MC	■	■	■	■
CC	■	■	■	■
CD	■	■	■	■
HCC	■	■	■	■
GH	■	■	■	■
Post-GH	■	■	■	■
Décès	■	■	■	■
Total	■	■	■	■
<b>Prise en charge standard</b>				
Coût d'acquisition	■	■	■	■
Coût de suivi	■	■	■	■
Coût de prise en charge des EI	■	■	■	■
MC	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
CC	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
CD	■	■■■■	■■■■	■■■■
HCC	■	■■■■	■■■■	■■■■
GH	■	■■■■	■■■■	■■■■
Post-GH	■	■■■■	■■■■	■■■■
Décès	■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Total	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
<b>TOTAL</b>				
Coût d'acquisition	■	■	■	■
Coût de suivi	■	■	■	■
Coût de prise en charge des EI	■	■	■	■
MC	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
CC	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
CD	■	■■■■	■■■■	■■■■
HCC	■	■■■■	■■■■	■■■■
GH	■	■■■■	■■■■	■■■■

Post-GH	■	■	■	■
Décès	■	■	■	■
Total	■	■	■	■

Tableau 75. Résultats par poste de coûts et par année, pour le scénario « AVEC bulévirtide » chez les patients atteints d'une infection chronique par le VHD avec une maladie hépatique compensée (analyse principale)

Résultats AVEC bulé- virtide	2021	2022	2023	Total
<b>Bulévirtide</b>				
Coût d'acquisition	■	■	■	■
Coût de suivi	■	■	■	■
Coût des EI	■	■	■	■
MC	■	■	■	■
CC	■	■	■	■
CD	■	■	■	■
HCC	■	■	■	■
GH	■	■	■	■
Post-GH	■	■	■	■
Décès	■	■	■	■
Total	■	■	■	■
<b>Prise en charge standard</b>				
Coût d'acquisition	■	■	■	■
Coût de suivi	■	■	■	■
Coût de prise en charge des EI	■	■	■	■
MC	■	■	■	■
CC	■	■	■	■
CD	■	■	■	■
HCC	■	■	■	■
GH	■	■	■	■
Post-GH	■	■	■	■
Décès	■	■	■	■
Total	■	■	■	■
<b>TOTAL</b>				
Coût d'acquisition	■	■	■	■
Coût de suivi	■	■	■	■

Coût des EI	██████	██████	██████	██████
MC	██████	██████	██████	██████
CC	██████	██████	██████	██████
CD	██	██████	██████	██████
HCC	██	██████	██████	██████
GH	██	██████	██████	██████
Post-GH	██	██	██████	██████
Décès	██	██████	██████	██████
Total	██████	██████	██████	██████

## Impact budgétaire

Tableau 76. Résultats de l'impact budgétaire (analyse principale)

Résultats AVEC bulévirtide	2021	2022	2023	Total
<b>Bulévirtide</b>				
Coût d'acquisition	██████	██████	██████	██████
Coût de suivi	██████	██████	██████	██████
Coût des EI	██████	██████	██████	██████
MC	██████	██████	██████	██████
CC	██████	██████	██████	██████
CD	██	██████	██████	██████
HCC	██	██████	██████	██████
GH	██	██████	██████	██████
Post-GH	██	██	██████	██████
Décès	██	██████	██████	██████
Total	██████	██████	██████	██████
<b>Prise en charge standard</b>				
Coût d'acquisition	██	██	██	██
Coût de suivi	██	██	██	██
Coût des EI	██	██	██	██
MC	██████	██████	██████	██████
CC	██████	██████	██████	██████
CD	██	██████	██████	██████
HCC	██	██████	██████	██████
GH	██	██████	██████	██████
Post-GH	██	██████	██████	██████

Décès	■	■	■	■ €
Total	■	■	■	■
<b>TOTAL</b>				
Coût d'acquisition	■	■	■	■
Coût de suivi	■	■	■	■
Coût de prise en charge des EI	■	■	■	■
MC	■	■	■	■
CC	■	■	■	■
CD	■	■	■	■
HCC	■	■	■	■
GH	■	■	■	■
Post-GH	■	■	■	■
Décès	■	■	■	■
Total	■	■	■	■

#### 4.5.2. Analyses de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire

##### Analyse de sensibilité déterministe

Variation de  $\pm 10\%$  sur les coûts et les paramètres du modèle.

Tableau 77. Résultats associés à la variabilité des 10 paramètres ayant le plus d'impact sur l'impact budgétaire de bulévirtide vs. prise en charge standard dans l'ASD de l'analyse de référence

Paramètre	IB total	Variation %	IB total	Variation %
	Borne basse		Borne haute	
Référence	■			
Taille de la population cible (594 - 917)	■	-28,78%	■	10,00%
Parts de marché bulévirtide ( $\pm 10\%$ )	■	-10,00%	■	10,00%
Patients éligibles au PEG IFN $\alpha$ (0% - 50%)	■	0,00%	■	0,49%
Coût de décès ( $\pm 10\%$ )	■	-0,02%	■	0,02%
Coûts des consultations ( $\pm 10\%$ )	■	-0,01%	■	0,01%
Coût de suivi : ARN VHD ( $\pm 10\%$ )	■	-0,01%	■	0,01%
Coût de l'état « Cirrhose décompensée » ( $\pm 10\%$ )	■	-0,01%	■	0,01%
Coût de suivi : ADN VHD ( $\pm 10\%$ )	■	-0,01%	■	0,01%
Coût de suivi : Hémogramme / NFS ( $\pm 10\%$ )	■	0,01%	■	-0,01%
Coût de l'état « Carcinome Hépatocellulaire » ( $\pm 10\%$ )	■	0,00%	■	0,00%

Figure 18. Figure 18. Diagramme en tornade pour l'ASD sur l'impact budgétaire total sur 3 ans de bulévirtide dans l'analyse de référence (€)

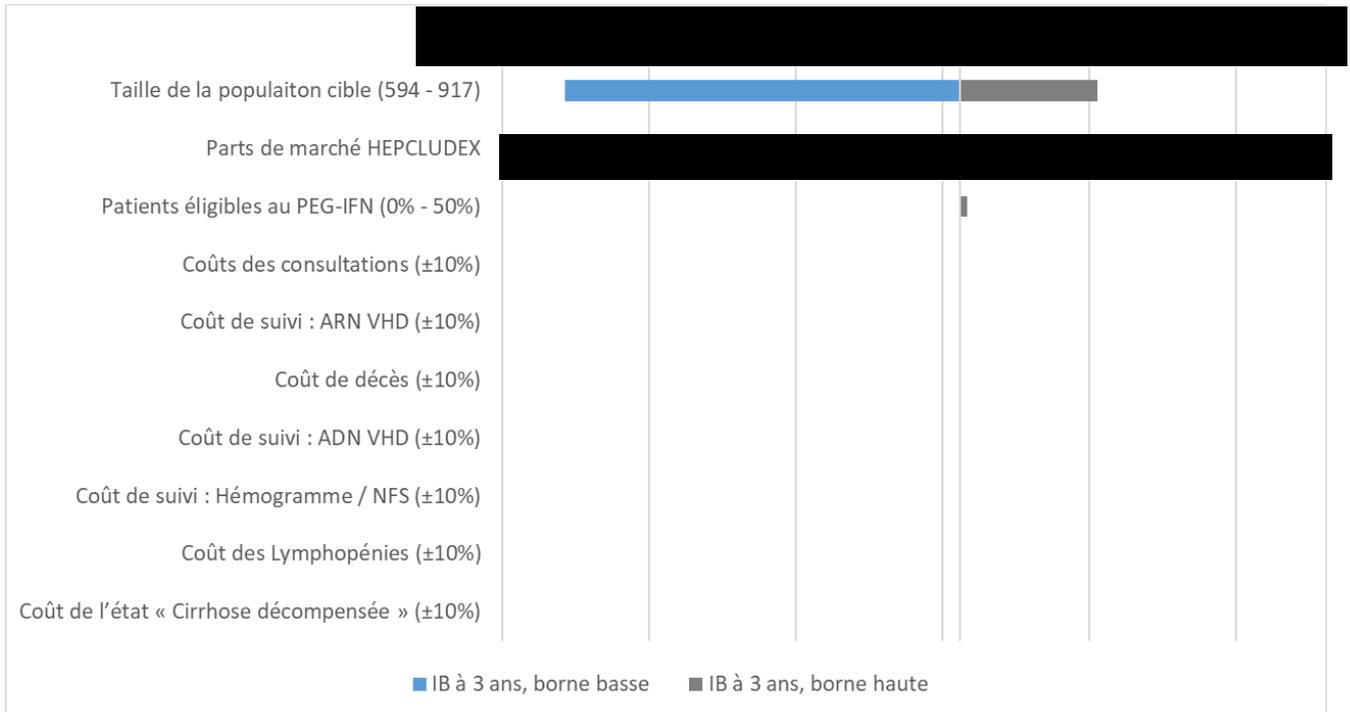


Figure 19. Diagramme en tornade pour l'ASD sur l'impact budgétaire total sur 3 ans de bulévirtide dans l'analyse principale

### Analyses en scénario

Tableau 78. Résultats des analyses en scénario

Référence : 187 446 859	Impact budgétaire	Variation
<b>Coût d'acquisition du bulévirtide</b>		
Prix bulévirtide [REDACTÉ]	[REDACTÉ]	[REDACTÉ]
Prix bulévirtide [REDACTÉ]	[REDACTÉ]	[REDACTÉ]
Prix bulévirtide [REDACTÉ]	[REDACTÉ]	[REDACTÉ]
Non prise en compte des EI	[REDACTÉ]	-0,1%
<b>Population cible</b>		
594 patients	[REDACTÉ]	-28,8%
917 patients	[REDACTÉ]	10,0%
<b>Parts de marché</b>		
[REDACTÉ]	[REDACTÉ]	-10,0%
[REDACTÉ]	[REDACTÉ]	10,0%
<b>Parts des patients traités par PEG INFα</b>		
25%	[REDACTÉ]	0,2%
50%	[REDACTÉ]	0,5%
75%	[REDACTÉ]	0,8%
100%	[REDACTÉ]	1,1%

Horizon temporel : 5 ans	██████████	90,5%
Substitution du bulévirtide par le PEG INF $\alpha$ chez 50% des patients	██████████	0,1%

### Analyse HAS

L'exploration de l'incertitude est acceptable. Les principales sources d'incertitudes semblent explorées. Il est noté que la variation de la population cible simulée pourrait être insuffisante pour tester l'impact d'une sous-estimation importante de la population cible.

## 4.6. Discussion et conclusion

L'impact budgétaire estimé par l'industriel est de ██████████ d'euros sur trois ans pour ██████ patients-années.

Le montant d'impact budgétaire est certainement sous-estimé en raison de la sous-estimation de la population cible. Les analyses de sensibilité montrent qu'une variation de +10% de la population cible augmente l'impact budgétaire de 10%.

Par ailleurs, les parts de marché ne sont pas justifiées et semblent faibles en l'absence d'alternative disponible. Après trois ans, les parts de marché simulées sont supposées continuer d'augmenter. La pénétration du marché envisagée ne permet donc pas d'estimer l'impact budgétaire effectif en pleine utilisation.

Enfin, le montant de l'impact budgétaire est à interpréter au regard du choix de la structure du modèle d'analyse d'impact budgétaire. Le modèle choisi est une simplification de la réalité supposant une constante de la population à traiter chaque année. La dynamique de l'évolution de la population prévalente n'est pas modélisée (patients guéris ou décédés ajustés par les nouveaux entrants). Ce choix permet d'estimer l'impact budgétaire pour traiter chaque année une certaine proportion de patient indépendamment de leur évolution. Dans cette perspective, les données d'efficacité impactent peu l'estimation.

Il est noté que, bien qu'elles aient peu d'impact, les données d'efficacité utilisées sont des données poolés issues de deux sources différentes non cohérentes entre elles. Le mixte de données sous traitement par bulévirtide + TDF à 24 semaines (MYR 202) avec des données à 72 semaines (MYR 203) comprenant 48 semaines de traitement par bulévirtide en monothérapie et 24 semaines d'arrêt n'est pas conforme.

# Table des annexes

---

Annexe 1.	Documents supports.....	111
Annexe 2.	Échange technique avec l'industriel.....	112

## Annexe 1. Documents supports

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

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

- Rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (dépôt le 28/08/2020) ;
- Rapport technique « modèle efficience » (version 28/08/2020) ;

Version électronique du modèle économique au format Excel (version 28/08/2020)

Réponses aux questions techniques adressées le 30/10/2020.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Rapport soumis à la Commission de la transparence ;
- Bibliographies du rapport de présentation et du rapport technique.
- Documents supports

## Annexe 2. Échange technique avec l'industriel

La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel. L'industriel a adressé des réponses écrites à la HAS et a sollicité un échange lors du groupe technique du 16/12/2020

### Analyse d'efficience

Les questions développées plus loin invitent les auteurs à expliquer ou justifier certains choix méthodologiques et, le cas échéant, à les modifier faute d'arguments solides – notamment concernant les points synthétisés dans le tableau ci-dessous.

Les questions posées peuvent amener l'industriel à proposer d'autres modifications non spécifiées par le service, dès lors qu'elles sont dûment argumentées.

#### Principaux éléments d'attention

Choix de l'industriel	Modification recommandée	Question
Deux analyses de sous population selon l'éligibilité à l'interféron : <ul style="list-style-type: none"> <li>– PEG-IFN<math>\alpha</math> vs PEG IFN<math>\alpha</math> + bulévirtide;</li> <li>– Prise en charge sans traitement contre VHD vs bulévirtide en monothérapie.</li> </ul>	Deux analyses en sous population avec : <ul style="list-style-type: none"> <li>– PEG IFN<math>\alpha</math> vs bulévirtide en monothérapie</li> <li>– Prise en charge sans traitement contre le VHD vs bulévirtide en monothérapie</li> </ul> Bulévirtide en association à PEG IFN $\alpha$ ne fait pas l'objet d'une demande de remboursement. Une justification de l'absence d'une analyse sur la population d'analyse.	Q13
Structure du modèle : 4 statuts de l'infection de la maladie (ARN – traité ou non traité, ARN + et AgHBs -).	3 statuts de l'infection de la maladie (ARN -, ARN + et AgHBs -).	Q20
Données cliniques utilisées : <ul style="list-style-type: none"> <li>– MYR 202 à 24 semaines pour la sous population non éligible à l'interféron</li> <li>– MYR 203 à 72 semaines pour la sous population éligible à l'interféron</li> </ul> Avec une analyse agrégeant ces données.	Cohérence dans le choix des données d'efficacité entre les sous-populations analysées. Choix à justifier.	Q21
Sous-population éligible à PEG IFN $\alpha$ , modélisation d'une probabilité de transition vers le statut séroconversion AgHBs(-) pouvant conduire à un arrêt de traitement et à l'absence d'évolution de la pathologie sur tout l'horizon temporel.	Probabilité de séroconversion à modéliser uniquement sur la base de données cliniques solides et sur la période observée (ne pas extrapoler), ne pas associer à un arrêt de traitement (aucune preuve d'un effet curatif ou durable de la réponse au traitement).	Q22
Absence de lésion dégradation de la fonction hépatique si AgHBs(-).	Risque de progression des atteintes hépatiques et progression vers la cirrhose non éliminée.	Q23
Différentiel de coût de suivi de traitement entre bulévirtide et PEG IFN $\alpha$ fondé sur l'avis d'un expert	Pas de différentiel de coût de suivi	Q50

Certaines analyses de sensibilité supplémentaires pourraient améliorer l'exploration de l'incertitude au regard de l'évaluation déposée initialement, notamment celles qui sont reportées dans le Tableau 2 ci-dessous. Les questions posées peuvent amener l'industriel à proposer d'autres analyses de sensibilité que celles proposées, s'il le juge pertinent.

## Analyses de sensibilité supplémentaires (liste non exhaustive)

Principales analyses de sensibilité souhaitées : Analyse de l'efficience	Question
Analyse exploratoire sur la population d'analyse	Q13
Variation de la répartition initiale des patients dans les stades de fibroses.	Q16
Efficacité de bulévirtide en monothérapie et avec PEG IFN $\alpha$ estimer à partir des données de MYR 202 et MYR 203 après 24 semaines d'arrêt ou sous traitement (selon choix retenu en analyse de référence).	Q21
Taux d'arrêt de traitement avec perte d'efficacité	Q23
Pondération visant à ajuster les fréquences totales simulées sur les fréquences observées d'EI pour chaque comparateur	Q34
Scores d'utilité provenant des sources non retenues en analyse de référence pour les états de santé associés à la pathologie sont attendues.	Q42
Non prise en compte de l'hypothèse d'un gain d'utilité de 0,05 pour une RVS	Q43

## Description de la pathologie

1. Pouvez-vous préciser dans quelle mesure le fait d'être coinfecté ou surinfecté à une incidence sur l'évolution de la pathologie une fois le caractère chronique de l'hépatite D avéré ?

Explication : Dans la figure 3 p. 16, le pronostic défavorable d'évolution d'une surinfection en termes de chronicité apparaît clairement, mais il n'est pas précisé si l'évolution d'une hépatite D chronique diffère selon le mode de transmission co-infection ou surinfection à une hépatite B. Il est attendu que l'impact du mode d'infection sur l'évolution de la maladie hépatique, une fois le stade chronique atteint, soit précisé. Si une différence d'évolution est probable, la représentativité de la population simulée et des données d'entrée par rapport aux patients à traiter en France devra être discutée.

2. Pouvez-vous estimer la proportion de patients coinfectés et de surinfectés en vie réelle ?
3. Dans les essais cliniques, il est mentionné que l'ensemble des patients sont coinfectés VHD-VHB, pouvez-vous préciser si cela fait référence à la présence des 2 infections indépendamment du mode d'infection (coinfecté ou surinfecté) ou si cela signifie qu'aucun patient surinfecté n'a été inclus ?
4. Le rapport technique ne définit pas suffisamment certains critères en lien avec leur impact sur l'histoire naturelle de la maladie, indépendamment des résultats des essais cliniques (c'est-à-dire quel que soit le traitement). Trois critères semblent déterminants dans l'évolution des patients :
  - L'ARN VHD négative ou positive ;
  - La réponse virologique soutenue ;
  - La séroconversion HBs.

Il est attendu que ces critères soient définis, que leurs liens soient explicités et que leur signification quant à l'évolution de la maladie soit clarifiée.

Pouvez-vous clarifier quelle est la place des PEG IFN $\alpha$  dans la prise en charge de l'hépatite D en précisant quels sont les critères d'inéligibilités à PEG IFN $\alpha$  ?

Explication : Le choix de deux analyses en sous-population complètement distinctes repose sur l'argument selon lequel une partie de la population est inéligible au traitement. Cette inéligibilité devrait être précisément définie afin d'apprécier son caractère discriminant.

5. Pouvez-vous préciser à quoi il est fait référence quand il est mentionné que l'efficacité de PEG IFN $\alpha$  sur l'hépatite D est de 10% ? Une réponse virologique soutenue après arrêt du traitement, une diminution de la charge virale, une charge virale indétectable ou une séroconversion ? Merci d'indiquer quelles sont les connaissances disponibles quant à la durée de l'efficacité à long terme de l'arrêt de PEG IFN $\alpha$ .
6. Pouvez-vous nous renseigner sur la façon dont le modèle prend en compte le devenir des patients en cas de rejet à la greffe et discuter de l'impact des éventuelles simplifications faites dans le modèle par rapport à la vie réelle ?

### Données sources

7. Concernant l'essai clinique MYR 202 :
  - Pouvez-vous discuter le fait que sur 171 patients sélectionnés 51 aient été exclus principalement en raison du taux d'ALAT eu égard à la transposabilité des données par rapport aux patients à traiter en vie réelle ?
  - Pouvez-vous présenter les résultats bruts de l'essai clinique à 24 semaines et à 48 semaines selon les statuts à l'inclusion dans le modèle et d'évolution d'infection utilisés dans le modèle : ARN VHD - ; ARN VHD + et AgHBs - pour les 2 bras d'intérêt de l'essai clinique (TNF et bulévirtide 2 mg) ?
8. Concernant l'essai clinique MYR 203 :
  - Pouvez-vous confirmer que vous n'avez pas démontré d'impact significatif sur la variation de l'antigène HBs dans cet essai ?
  - Pouvez-vous présenter les résultats bruts de l'essai clinique à 24 semaines, à 48 semaines et à 72 semaines selon les statuts de l'infection utilisés dans le modèle : ARN VHD - ; ARN VHD + et AgHBs - pour les bras d'intérêts pour le modèle ?
9. Pouvez-vous discuter de la robustesse des résultats de ces deux essais cliniques, de leur comparabilité et des limites qu'ils présentent pour documenter une évaluation de l'efficacité ?
10. Concernant la méta-analyse :
  - Pouvez-vous expliquer la différence entre les résultats bruts de l'étude MYR-203 et ceux de la méta-analyse qui n'intègre pas l'effet observé des interférons pégylés sachant que seul l'essai MYR 203 pris en compte ?
  - Pouvez-vous expliciter les estimations issues de la MAR ?

Explication : Il est attendu que soit explicitée la façon dont les résultats intégrant l'effet de l'interféron pégylé calculé dans la méta-analyse monobras (23% de RVS) ont été inclus dans la méta-analyse. Les estimations des probabilités de RVS à 4,6% pour PEG-IFN, 16,4% pour bulévirtide et 76,9% PEG-IFN + bulévirtide sont attendues détaillées. L'annexe 2 ne permet pas non plus de comprendre ce qui est fait et qu'est ce qui justifie ce choix.

- Pouvez-vous présenter les résultats qui peuvent être extraits de la méta-analyse selon les statuts de l'infection utilisés dans le modèle : ARN VHD - ; ARN VHD + et AgHBs - pour les bras d'intérêts pour le modèle ?

## CHOIX STRUCTURANTS DE L'EVALUATION

### Objectif

11. Selon les réponses et les modifications apportées dans le cadre de cet échange technique, merci de préciser une éventuelle redéfinition de l'objectif de l'évaluation économique.

### Comparateurs et population d'analyse

12. Il est attendu des arguments montrant que les sous-populations sont bien exclusives au sein de l'indication de bulévirtide. Si ce n'est pas le cas, une analyse portant sur la population dans son ensemble incluant l'ensemble des comparateurs semble pertinente (prise en charge actuelle sans peg-IFN, prise en charge avec peg-IFN, et bulévirtide en monothérapie).

Explication : L'absence d'une analyse réalisée sur l'intégralité de la population d'analyse n'a pas été justifiée. L'évaluation proposée se décompose en deux sous-populations distinctes : population éligible à peg-IFN ou inéligible à peg-IFN. Considérant les questions soulevées autour de la possibilité d'identifier en amont de l'instauration d'un traitement deux populations distinctes selon leur éligibilité à peg-IFN, la question de la pertinence d'une analyse incluant l'ensemble des comparateurs se pose., Par ailleurs, il apparaît que la robustesse des données disponibles est insuffisante pour alimenter une telle analyse. Merci de discuter de la pertinence et de la faisabilité de cette analyse et de la possibilité de conduire une analyse de sensibilité en scénario exploratoire, le cas échéant de la présenter. Les choix concernant les sources de données et la construction des probabilités de transition, tout comme ceux relatifs à tous les paramètres différents de ceux retenus dans les analyses en sous-population sont attendus être clairement présentés et justifiés.

13. Sauf argument contraire, dans les analyses en sous population, le choix des comparateurs doit être cohérents avec la demande de remboursement et donc ne pas inclure bulévirtide en association à Peg-IFN. Si vous justifiez son inclusion, il est attendu que bulévirtide en monothérapie soit également pris en compte en tant que comparateur.

Explication : Les deux analyses proposées dans le rapport technique ne semblent pas répondre à l'objectif de l'évaluation considérant la demande de remboursement. Sont attendues : deux analyses fondées sur l'éligibilité ou non à Peg-IFN en tant que comparateur avec dans l'analyse portant sur la sous population éligible à Peg IFN seulement bulévirtide en monothérapie comme traitement évalué. L'association bulévirtide + Peg-IFN ne fait pas partie de la demande de remboursement. Peg IFN, contrairement à TDF, est inclus dans l'analyse au titre d'anti VHD et non seulement pour son impact attendu sur le VHB. Il s'agit donc bien d'une association de deux anti VHD non proposée dans le cadre de la demande de remboursement. En outre, les analyses en sous-population doivent être cohérentes avec les données disponibles. Les données sources et les critères de résultats retenus pour alimenter ces analyses sont attendus être justifiés et cohérents entre eux (cf. question sur les probabilités de transition).

## CHOIX DE MODELISATION

14. Population simulée
  - Pouvez-vous justifier le choix de retenir les caractéristiques démographiques de la population de l'essai MRY 203 dans l'évaluation ?

Explication : Les données d'efficacité de l'essai MYR 202 étant également utilisée et ce dernier essai portant sur une population plus importante.

15. Pouvez-vous valider la répartition entre les stades de fibrose à l'inclusion par des données françaises ? Les données de l'essai ne permettent-elles pas de fournir cette répartition ? Une analyse de sensibilité est attendue afin d'analyser l'impact de la répartition initiale des patients.

Explication : L'introduction de cette répartition doit être cohérente avec les données d'efficacité modélisées d'une part et cohérente avec les patients à traiter en France d'autre part. L'impact de la répartition entre les stades est attendu discuter au regard d'analyse de sensibilité.

16. Pouvez-vous discuter la représentativité de la population simulée par rapport à la population qui sera traitée en France :
- au regard des critères d'exclusion des essais cliniques et notamment concernant l'antécédent d'abus d'alcool, de consommation de psychotropes, de co-infection au VIH/VHC ?
  - en termes de surpoids, d'antécédents d'alcoolisme et de cirrhose et de l'éventuel impact sur l'efficacité des traitements

Explication : Des différences importantes sur ces caractéristiques sont observées entre les essais cliniques et les données françaises issues de l'étude Roulot et al.

17. Pouvez-vous donner plus de précision sur les études françaises utilisées pour discuter la représentativité de la population simulée ?

Explication : Merci d'indiquer et d'utiliser ces études si elles contiennent des éléments susceptibles de valider certains choix de modélisation, notamment quant à l'histoire naturelle de la maladie ou la répartition des patients à l'entrée du modèle (statut de l'infection sans bulévirtide, stades et présence ou non de cirrhose) ?

18. Il est fait l'hypothèse dans le modèle que l'ensemble des patients sont HBeAg (-). Pouvez-vous justifier le choix de cette hypothèse et discuter son impact attendu sur les résultats du modèle ?

Explication : Dans l'essai MYR 203, 93% et 80% respectivement des patients dans le bras PEG-IFN et bulévirtide étaient HBeAg (-).

### Choix et structure du modèle

19. Pouvez-vous définir les statuts de l'infection précisément et expliciter les conditions qui caractérisent la répartition des patients dans ces différents statuts ? Une description du processus de la maladie quant au statut de l'infection et les hypothèses qui sont faites quant au maintien de l'effet traitement eu égard aux données cliniques disponibles sont attendues. Sauf argument contraire, il ne semble pas justifier de distinguer les états ARN- traités ou non traités. L'impact du traitement étant pris en compte via la répartition des patients dans les statuts ARN – ou ARN +.

Explication : Les statuts de l'infection distingués ne sont pas explicitement définis et la répartition des patients à travers ces statuts n'est pas claire. ARN+ (selon notre compréhension qui englobe les patients sous prise en charge actuelle ARN+ dans l'essai et en échec de traitement), les patients ARN- non traités (ce statut n'est pas clair, est ce qu'il englobe les patients n'ayant pas été traité par bulévirtide mais avec un ARN - ? les patients sous Peg-IFN ?). Aucun argument n'est avancé pour justifier d'une distinction entre ARN – traité ou non traité ; les données disponibles ne semblent pas suffisantes pour alimenter de façon robuste des probabilités distinctes selon ces 2 statuts.

### Probabilités de transition

20. Les choix des données utilisées pour les différentes analyses, population globale et sous population sont attendus cohérents entre eux et justifiés. Or, il semble que les données issues des deux essais cliniques qui sont agrégés ne sont pas de même nature :
- MYR 202 effet traitement sur le VHD à 24 semaines de patients sous traitement
  - MRY 203 effet traitement sur le VHD à 72 semaines alors que les patients ne sont plus sous traitement depuis 24 semaines.

- Méta-analyse RVS après 24 semaines de traitement calibré sur la base de comparaisons naïves entre essais.

Sauf argument contraire, l'agrégation de ces données n'a pas de sens. Cela soulève également la question de la comparabilité des analyses en sous-population. Une analyse fondée sur des données dont l'agrégation a du sens pour estimer le taux de patients ARN – sous bulévirtide en monothérapie par rapport à la prise en charge actuelle est attendue en prenant les données MYR 202 et MYR 203 à 24 semaines ou en prenant les données MYR 202 et MYR 203 après 24 semaines d'arrêt (l'option non retenue en AR étant attendu testée en AS).

Explication : Deux possibilités sont à envisager selon ce que cherche à estimer le modèle, si l'évaluation porte sur les patients traités par bulévirtide sous traitement actif alors il semble logique d'appliquer les taux d'efficacité observés pendant la période de traitement. Si l'évaluation porte sur la réponse après 24 semaine d'arrêt alors cette donnée doit être retenue pour les deux essais cliniques. Il est attendu une interprétation des données cliniques et une justification des choix qui sont fait pour les utiliser dans le modèle. Merci de présenter, si elles sont disponibles, les données détaillées de l'essai clinique MYR 203 à 24 et 48 semaines pour tous les comparateurs.

#### 21. Concernant la prise en compte de la séroconversion :

- Sauf argument contraire, la répartition des patients après arrêt de traitement devrait rejoindre celle des patients sans traitement. Le choix de considérer que les patients peuvent atteindre la séroconversion AgHBs et arrêter le traitement sans risque de récurrence n'est pas soutenu par les données cliniques.
- Sauf données cliniques solides, en analyse de référence, la séroconversion ne devrait pas être prise en compte.

**Explication : Il semble que ce choix relève d'une extrapolation très optimiste des résultats de l'essai qui n'ont pas montré de persistance d'une différence d'efficacité significative après arrêt du traitement.** Il est mentionné que 23,1% de patients étaient AgHBs (-) à 72 semaines dans l'essai MYR 203, ce résultat n'apparaît pas dans les conclusions de l'essai clinique reporté.

#### 22. Pouvez-vous justifier les hypothèses d'extrapolation de l'effet traitement au-delà du suivi dans l'essai qui sont retenues considérant les choix des probabilités de transition entre les statuts de l'infection retenues ? Merci de présenter en analyse de sensibilité deux analyses extrêmes quant à l'extrapolation des données dont on dispose à ce jour sur l'impact du produit sur la maladie.

Explication : Les hypothèses qui sous-tendent l'évolution du statut de l'infection considérant les connaissances disponibles sur la pathologie et leur implication sur l'évolution de la pathologie sont à clarifier, à justifier et à tester en analyse de sensibilité. Les essais cliniques montrent que sous traitement pendant une durée courte d'utilisation bulévirtide permet de réduire la charge virale. Le passage de la réduction de cette charge virale à une évolution du statut de l'infection dans le temps et, a fortiori, de la pathologie ne semble pas démontré et doit être argumenté. Le parallèle entre l'hépatite C et D ne semble pas valide, notamment considérant la différence des données cliniques qui ont montré dans l'hépatite C une réponse soutenue et une négativation de l'infection, non démontrée pour bulévirtide. En outre, le recul sur les traitements de l'hépatite C ont montré que les dégâts occasionnés peuvent ne pas être réversibles. Sauf argument contraire, l'atteinte de la séroconversion pourrait ne pas éliminer le risque de progression des atteintes hépatiques et progression vers la cirrhose. Des hypothèses plus conservatrices sont attendues en analyse de référence. Par ailleurs, considérant la difficulté de lier le résultat clinique observé de réduction de la charge virale à un impact sur la trajectoire des patients, deux analyses de sensibilité extrêmes pourraient être proposées l'une pessimiste et l'autre optimiste sur l'évolution des patients restant sous traitement par bulévirtide.

23. Pouvez-vous présenter les données brutes de l'étude de Roméo et al. 2009 quant à l'évolution de la pathologie pour les patients ARN + et préciser davantage la façon dont elles ont été calibrées ? Il est attendu également que vous précisiez si la définition retenue dans Roméo et al. de « VHD non présente » est cohérente avec les données cliniques disponibles dans MYR 202 et 203 (durée de la réponse au traitement).

Explication : Les données de cette étude sont utilisées pour estimer l'évolution de la maladie en distinguant le statut de l'infection. Plusieurs éléments sont présentés dans le rapport technique, des courbes d'évolution calibrées, des odds ratio en cas d'ARN-, un tableau de probabilité de transition pour les ARN+. Les liens entre les différents éléments ne sont pas suffisamment explicités. Il est attendu que soit davantage explicité ce à quoi correspond les courbes d'évolution obtenues par calibration, comment elles sont utilisées en tant que probabilités de transition dans le modèle. La façon dont les odds ratio ont été utilisés n'est pas suffisamment décrite non plus.

24. Sauf argument contraire, de l'étude de Roméo, seuls les Odds ratio lié au statut de l'infection, indépendamment du traitement reçu, sont attendus être utilisés dans le modèle.

Explication : L'impact du traitement est pris en compte à partir des données disponibles dans les essais cliniques. Dans l'étude de Roméo, le fait d'être sous traitement ou ARN – ne sont pas des situations discriminantes. Par ailleurs, il ne s'agit pas d'une étude assurant la comparabilité des résultats entre la population qui a reçu ou non un traitement.

25. Concernant l'estimation des probabilités transition, certains choix manquent de clarté. Il est attendu des tableaux reprenant explicitement les données utilisées en analyse de référence et celles éventuellement testées en analyse de sensibilité. Notamment, il est attendu :

- une présentation des probabilités de transition de la maladie appliquées lorsque le statut de l'infection est ARN- et AgHBs(-) sous le même format que le tableau présenté pour les ARN + en explicitant les sources et les hypothèses ;
- des précisions sur la façon dont a été calculée : la probabilité de séroconversion sous bulévirtide de 0,043. L'intégralité des étapes de calcul est attendu présenter.
- un tableau présentant la répartition des patients sur le statut de l'infection en fonction de la population et du traitement à différents points de temps.

A titre d'exemple,

	ARN+	ARN-	AgHBs(-)	Source
Sous population Peg-IFN				
Peg-IFN				
Bulévirtide				
Sous population non éligible Peg-IFN				
Prise en charge usuelle (sans Peg-IFN)				
Bulévirtide				

- des tableaux représentant les probabilités de transition entre statut de l'infection pour chaque bras de traitement selon la population.

A titre d'exemple,

## Sous-population éligible Peg-IFN prise en charge usuelle

	ARN+	ARN-	AgHBs(-)	Source (en précisant ce qui provient de chaque étude si plusieurs sont mentionnées et en la justifiant si le choix repose sur une hypothèse)
ARN+				
ARN- sous traitement				
ARN – après traitement				
AgHBs(-)				

26. Pouvez-vous expliquer l'ensemble des hypothèses et discuter leur implication sur la modélisation ainsi que sur les résultats (conservateur ou non) ?

Explication : les hypothèses suivantes notamment ne sont pas claires :

- « Les patients atteints de cirrhose sont susceptibles de connaître une progression de la maladie similaire à celle observée chez les patients ARN-. »
  - « les patients ARN+ ne peuvent pas rejoindre le statut ARN- ou bénéficier d'une séroconversion spontanée en analyse de référence » (contradictoire avec le tableau 29 p. 64 mentionnant un taux de 0,002 de séroconversion spontanée.
  - La prise en compte d'une possible séroconversion en analyse de référence pour les patients ARN- sans traitement par bulévirtide présentée comme de 0,03 dans le tableau 29 p. 64 du rapport technique et à 0 dans le tableau 89 p. 118.
27. Pouvez-vous confirmer l'absence de surrisque de mortalité appliquée dans les états de maladie chronique quel que soit le stade de la fibrose ?
28. Pouvez-vous présenter le surrisque appliqué dans les états « cirrhose compensé », « cirrhose décompensé » et « carcinome hépatocellulaire » par rapport à la population générale obtenu via la calibration et discuter la cohérence avec les données françaises ? Merci de présenter également les surrisque appliqué dans les états « greffe » et « post-greffe » par rapport à la population générale.
29. Pouvez-vous discuter de la validité des sorties du modèle, notamment quant à la durée de vie ? Dans le modèle, 44,2% des patients sont encore en vie après 20 ans, est ce que cela est cohérent avec les données disponibles ?

### Évènement intercurrent

30. Pouvez-vous préciser quels sont les événements indésirables non pris en compte car considérés comme non liés au traitement ?
31. Pouvez-vous expliciter la cohérence entre les hypothèses du modèle quant à l'instauration du traitement et sa poursuite par rapport à l'indication de bulévirtide ?

Explication : bulévirtide est indiqué dans le traitement de l'infection chronique par le VHD chez les patients adultes présentant une maladie hépatique compensée. Signifie-t-il qu'il est attendu être administré dès le début du stade chronique de l'hépatite ? Et s'il peut être également administré pendant une cirrhose décompensée, un carcinome hépatocellulaire, pendant la greffe et en cas de rejet à la

greffe. Des précisions sont attendues sur ces différentes interrogations afin de se rendre compte à partir de quand et pour qui bulévirtide intervient.

32. Les hypothèses quant aux arrêts de traitements sont attendus clarifiées :
  - Pouvez-vous préciser quelle est la durée de traitement pour les patients non répondeurs à bulévirtide et expliciter ce qu'il advient de ces patients quant à l'histoire de la maladie ?
  - Pouvez-vous préciser et justifier à quel stade de la maladie le traitement est arrêté ?
  - Pouvez-vous documenter la durée moyenne de traitement par bulévirtide considérant les différents choix et hypothèses appliqués dans le modèle concernant les arrêts de traitements ?
33. Pouvez-vous simuler en analyse de sensibilité un taux d'arrêt de traitement progressif associé à un arrêt de l'effet du traitement (ex. simuler un taux par cycle pour atteindre un taux d'arrêt de 0,05 par an) ?
34. Concernant la durée de traitement sous Peg-IFN, quelles sont les hypothèses d'extrapolation proposées pour modéliser la poursuite du traitement après arrêt de l'essai clinique ?
35. Pouvez-vous préciser comment sont appliqués les coûts et désutilités associés aux événements indésirables (prise en compte sur le 1<sup>er</sup> cycle en tenant compte de leur récurrence ou taux par cycle sur tout l'horizon temporel) ? Si la 2<sup>e</sup> option a été mise en œuvre, merci d'indiquer le taux par cycle appliqué.
36. Dans le tableau 89 p. 118, il semble que les désutilités appliquées dans le modèle pour EI soient de 0. Ce point est à expliciter et à corriger.
37. Concernant le choix de sélectionner les EI dont la fréquence est supérieure à 5%, il est attendu une justification indiquant que cette borne n'élimine pas la prise en compte d'EI d'intérêt ?

## **IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES UTILITES**

38. Les sources retenues pour documenter l'analyse de référence concernant les utilités sont attendues davantage présentées et faire l'objet d'une analyse critique. La provenance et la méthode utilisées pour estimer les scores d'utilité dans chaque étude utilisée (notamment, l'étude de Deuffic-Burban et al.2018, l'étude de Whright et al 2006, l'avis Cabometyx, l'étude de Kauf) sont à détailler.

Explication : concernant l'étude de Deuffic-Burban, il est fait référence au questionnaire EQ5D et au time trade off sans fournir suffisamment de détails sur le nombre de questionnaires, le type de questionnaire 3L/5L, les répondants, la méthode de valorisation. L'origine et la méthode utilisées pour estimer les désutilités dans l'avis Cabometyx ne sont pas présentées ni discutées. Pour les états cirrrose décompensée, carcinome hépatocellulaire, greffe hépatique et post greffe, il est fait référence à des données observées dans une autre étude mise en œuvre en France, au Royaume-Uni et en Allemagne sans plus de précision sur la nature de cette étude, la méthode de recueil, les questionnaires recueillis et la façon dont ils ont été valorisés. Il est attendu que les suppléments des études citées permettant de comprendre la méthode d'estimation des scores d'utilité soient fournis (notamment, supplément S5 de l'étude de Deuffic-Burban).

39. L'hypothèse d'une désutilité nulle pour certains événements indésirables est attendue davantage argumentée en référence à la littérature et à l'impact attendu de ce choix sur les résultats. D'autres sources sont-elles disponibles pour documenter l'utilité associée aux événements indésirables, comme par exemple la publication de Sullivan (Sullivan PW, Slejko JF, Sculpher MJ, Ghushchyan V. Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom. Med Decis Mak Int J Soc Med Decis Mak. déc 2011;31(6):800-4.)?

40. Pouvez-vous indiquer le total de désutilité associée aux évènements indésirables appliqué à chaque bras de traitement dans les différentes analyses
41. Une analyse de sensibilité utilisant les données d'utilité non retenues en analyse de référence pour les états de santé associés à la pathologie sont attendues.
42. L'application d'un gain de 0,05 d'utilité pour une réponse virologique soutenue est à expliciter. A quel moment ce gain est appliqué et en se fondant sur qu'elles données cliniques ? A minima, une analyse de sensibilité ne prenant pas en compte l'hypothèse d'un gain d'utilité de 0,05 pour une RVS est attendue.

## IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COÛTS

43. Pouvez-vous justifier l'absence de coût d'apprentissage pour les auto-injections dans le modèle ?
44. Pouvez-vous justifier que l'ensemble des patients aient recours à un transport médicalisé et précisé si les coûts de transport s'appliquent seulement en cas d'évènements indésirables nécessitant une hospitalisation ou/et à chaque consultation ?
45. Comme pour la partie résultats de santé, l'étude de Deuffic-Burban est attendue détaillée afin de comprendre précisément quelle méthode elle applique pour documenter les coûts de suivi de la maladie. Il est attendu que l'adéquation de cette dernière à l'objectif de l'évaluation et aux recommandations de la HAS soit discutée. Les ressources consommées prises en compte dans chaque état par cette étude sont à préciser. L'estimation de ces ressources est attendue faire l'objet d'une validation (autre source, discussion par rapport aux recommandations en vigueur...). Il est attendu que les suppléments des études citées permettant de comprendre la méthode d'estimation des scores d'utilité soient fournis (notamment, supplément S4 de l'étude de Deuffic-Burban ainsi que les tableaux référencés).
46. Concernant le calcul du coût de suivi lié à la maladie, pouvez-vous fournir :
  - Une clarification concernant la phrase suivante : « Pour les soins hospitaliers, la base de données nationale française de 2008-2010 [...] a été exploitée. [...] Pour estimer les coûts, des coûts unitaires ont été attribués à chaque ressource utilisée et attribuable aux soins des maladies du foie. L'estimation des coûts de suivi des traitements du VHC se sont basés sur les recommandations françaises de traitement (c'est-à-dire les consultations externes, les tests en laboratoire, etc.). La provenance de l'estimation des coûts des suivi n'est pas claire : base de données françaises (non communiquée dans le rapport), de l'étude Deuffic-Burban ou des recommandations françaises ? Il est attendu des précisions sur la méthode utilisée pour calculer les coûts de suivi.
  - Une explication concernant l'observation dans le tableau 46 d'écart-type très élevés par rapport à la moyenne (coefficient de variation de l'ordre de 4 pour l'état de santé MC) ? Il est attendu des précisions quant aux lois statistiques utilisées pour calibrer les fréquences et les coûts associées.
  - Un graphique permettant de se rendre compte de la distribution des coûts pour chaque état de santé
  - Une explication détaillée sur la façon dont les coûts de suivi de la maladie de Deuffic-Burban sont traités pour ne pas avoir de double-compte avec le coût de suivi des traitements pour peg-IFN.
  - Un détail quant à la valorisation du coût de la greffe hépatique, afin de se rendre compte de ce qui présent dans ce coût total (55 017,57€), et si le coût de rejet a été pris en compte dans la greffe.

47. Des incohérences sont observées entre le tableau résumant la fréquence des examens de suivi dans le modèle (tableau 47) et les différentes recommandations citées.

Explication : Pour le suivi de la transaminase, il est mentionné qu'une surveillance tous les mois était nécessaire pour les patients traités par le PEG-IFN (dans le tableau il est écrit 9) et une surveillance au maximum de 7 par an pour HEPCLUDEX (4 dans le tableau).

48. Toutes les fréquences de suivi concernant bulévirtide reposent sur l'avis d'un seul expert. Pouvez-vous nous confirmer que le RCP ne permet pas renseigner les fréquences de suivi lié au traitement ?
49. Concernant les coûts de suivi des traitements, les choix retenus introduisant un différentiel de prise en charge entre les traitements par Peg-IFN et bulévirtide repose sur l'avis d'un seul expert. Sauf argument solide permettant de justifier un moindre suivi sous bulévirtide, une hypothèse de suivi équivalent est attendue.
50. Pouvez-vous justifier la prise en compte dans le modèle d'un coût moyen de visite pour toutes les spécialités confondues ? Si des données permettent de connaître la répartition des visites selon les spécialités, il est attendu une distinction des coûts de visite en fonction des spécialités.
51. Pouvez-vous nous fournir le coût total des EI par bras de traitement dans les différentes analyses (globale et sous-population) ?
52. Pouvez-vous étayer l'argumentaire soutenant que certains événements indésirables ne sont pas accompagnés d'une hospitalisation, et que leurs imputabilités au traitement sont incertaines ? Pour cette raison, aucun coût n'a été appliqué à ces EI tels que l'augmentation des transaminases, l'augmentation des acides biliaires etc. Il est attendu une analyse en scénario incluant ces coûts.

## ANALYSES DE SENSIBILITE

53. Pouvez-vous justifier le choix des lois retenues dans les analyses de sensibilité probabiliste et indiquer quelle sont les variations testées autour des valeurs centrales ?
54. Pouvez-vous expliquer précisément ce qui est testé dans l'analyse de sensibilité portant sur le statut de l'infection VHB ? Il est attendu que soit préciser les sources utilisées pour estimer les OR.
55. Pouvez-vous confirmer que l'analyse de sensibilité portant sur la durée de traitement porte uniquement sur les coûts imputés à la durée de traitement mais n'inclut pas une prise en compte de perte d'efficacité après 48 semaines ?

## Analyse d'impact budgétaire

Lorsque l'analyse d'impact budgétaire est liée à l'analyse de l'efficacité, toute modification de l'analyse d'efficacité entraîne une modification adaptée de l'AIB. En particulier, il est attendu que les modifications quant aux données cliniques utilisées dans le modèle soient appliquées.

Résumé des analyses de sensibilité souhaitées

Principales analyses de sensibilité souhaitées : Analyse d'impact budgétaire	
Variation de la proportion de patients incidents	Q59
Impact budgétaire de bulévirtide sur 5 ans	Q66
Prise en compte du Peg-IFN en tant que comparateur substituable au bulévirtide	Q67

## CHOIX STRUCTURANTS

## Population cible

56. Concernant la population cible :

- Pouvez-vous nous apporter des éléments permettant de justifier l'hypothèse d'une constante au cours du temps, notamment à partir des données en vie réelle (cohorte DELTAVIR par exemple) ?
- L'implication de cette hypothèse est à expliciter.

Explication : Il n'est pas clair de savoir si cela implique que le pourcentage de patient incidents est identique chaque année ou si le pourcentage de patients incidents annuel dépend des données cliniques (nombres de patients nécessaires pour obtenir une cohorte constante dans le temps en fonction des décès observés et des patients guéris spontanément) ? Le choix retenu est attendu justifier et la présentation de la population cible sur les différentes années en distinguant dans la cohorte les patients incidents des patients prévalents est à présenter.

Il est mentionné dans le rapport de l'analyse : « En année 1 (2021), le nombre de patients incidents dans la population est déterminé selon les résultats d'une population de patients traités par la prise en charge standard uniquement (8,83%, cf. Tableau 21) », or il est impossible d'identifier la provenance de ce pourcentage dans le tableau cité, ni même dans le rapport. Pouvez-vous nous expliquer d'où provient ce pourcentage ? Merci de tester en analyse de sensibilité l'impact d'une variation de la proportion de patients incidents.

## CHOIX DE MODELISATION

57. Pouvez-vous justifier le choix d'un horizon temporel de 3 ans considérant vos perspectives de pénétration de marché entre 3 et 5 ans et la durée de traitement moyenne d'un traitement par bulévirtide ?
58. Pouvez-vous discuter les parts de marché modélisées en analyse de référence en essayant de justifier la place attendue être prise par bulévirtide en fonction des connaissances sur la pathologie et sa prise en charge actuelle ?

Explication : Les taux de pénétration semblent faibles par rapport à l'absence d'alternative. Il est fait l'hypothèse d'une absence de substituabilité avec l'interféron qui est à discuter considérant la présentation qui a été faite de ce produit (usage hors AMM en tant qu'anti VHD). Aucune information n'est apportée sur la vitesse de pénétration du marché, est-il attendu que les parts de marché augmentent après 3 ans ?

59. En analyse de référence, il est considéré dans le modèle que les patients traités par le PEG-INF le seront pendant 1 an. Cependant, selon les recommandations de l'EASL, les patients doivent être sous traitement pendant 48 semaines, et il est observé dans l'essai MYR203 une durée de traitement de 44,3 semaines. Pouvez-vous prendre en compte une durée de traitement pour le PEG-INF cohérente avec les recommandations émises et ce qui est observée dans les essais cliniques ?

## IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COÛTS

60. Comme mentionné plus haut dans la partie efficacité, l'étude de Deuffic-Burban est attendue détaillée afin de comprendre précisément quelle méthode elle applique pour documenter les coûts de suivi de la maladie. Il est également attendu des précisions sur la perspective utilisée pour la valorisation des coûts et quelles sont les ressources consommées prises en compte dans cette étude afin d'apprécier la pertinence de l'utilisation du coefficient de pondération afin de capturer les coûts de l'assurance maladie.

61. Concernant le coût de la greffe, pouvez-vous justifier l'application d'un coefficient de 40,8% au coût identifié dans l'étude de Deuffic-Burban ?
- Pouvez-vous discuter de la validité de l'estimation de Deuffic-Burban pour documenter l'état de suivi post-greffe en mettant en perspective l'estimation des tarifs des GHM pour suivi de greffe, les recommandations pour suivi de greffe et les ressources consommées prises en compte dans l'étude de Deuffic-Burban ?
  - Concernant le coût de transport, merci de clarifier dans l'AIB le montant valorisé et à quelle dépense il s'applique. Le coût de transport estimé pour les EI diffère de celui présenté dans la section coût de transport.

## ANALYSES DE SENSIBILITE

62. Pouvez-vous présenter en analyse de scénario l'impact budgétaire de bulévirtide sur 5 ans ?
63. Pouvez-vous en analyse de scénario, distinguer le traitement par PEG-INF et bulévirtide, et les considérer comme substituables et non complémentaire ?

Explication : Dans les analyses de sensibilité proposées, il est toujours fait l'hypothèse que l'introduction de bulévirtide n'impactera pas la proportion de patient sous le PEG-INF dans le bras prise en charge standard, et que le PEG-INF peut se coadministrer à bulévirtide. Dans cette perspective, Peg-INF est seulement considéré en tant qu'anti VHB et non pour son utilisation hors AMM anti VHD. S'il est fait l'hypothèse qu'il est prescrit comme anti VHD, l'arrivée de bulévirtide pourrait limiter ces prescriptions hors AMM et se substituer au Peg IFN. Il peut donc être considéré que bulévirtide prenne des parts de marché aux patients sous PEG-INF, malgré l'absence d'AMM dans le traitement de l'hépatite D, puisqu'il s'agit d'une alternative hors AMM du fait de l'absence de traitement dans cette indication. Considérant l'AMM de bulévirtide et les données disponibles, il est souhaité que l'association Peg-INF + bulévirtide ne soit pas modélisée dans cette analyse de sensibilité.

## RESULTATS

64. Pouvez-vous nous présenter la répartition des patients traités par bulévirtide en fonction de l'année d'initiation du traitement sur les différentes années (exemple de tableau ci-dessous) ?

Population d'intérêt	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
Population cible					
<b>Population rejointe pour le scénario sans bulévirtide, scénario 1</b>					
Bulévirtide	0	0	0	0	0
Prise en charge standard					
<b>Population rejointe pour le scénario avec bulévirtide, scénario 2</b>					
Bulévirtide traité en année n					
Rejointe en n-1					
Rejointe en n-2					
Rejointe en n-3					
Rejointe en n-4					
Prise en charge standard					



# Table des illustrations et des tableaux

---

## Table des figures

Figure 1. Structure du modèle (source : rapport technique aout 2020).....	43
Figure 2. Statuts de l'infection.....	44
Figure 3. Etude MYR202 – Diminution $\geq 2$ log <sub>10</sub> IU/mL de l'ARN VHD au cours du temps (population ITTm) .....	51
Figure 4. Taux de survie sans complications majeures modélisés et observés dans Niro et al. 2010 pour les patients atteints de maladie chronique, de cirrhose et les patients traités (de gauche à droite) .....	72
Figure 5. (de gauche à droite) Taux de survie sans cirrhose décompensée, taux de survie sans CHC et taux de survie global modélisé et observé dans Wranke et al. 2016 pour (haut, bas) les patients traités par IFN et les patients non traités. ....	73
Figure 6. (de gauche à droite) Taux de CD et de CHC modélisé et observé dans Yurdaydin et al. 2018 pour (haut, bas) patients ARN indétectable/ARN + .....	73
Figure 7. Frontière d'efficacité de l'analyse de référence chez les patients inéligibles au PEG IFN $\alpha$ .....	77
Figure 8. Frontière d'efficacité de l'analyse de référence chez les patients éligibles au PEG IFN $\alpha$ ..	78
Figure 9. Réseau de la méta-analyse .....	83
Figure 10. Relation prix bulévirtide/ RDCR chez les patients inéligibles au PEG IFN $\alpha$ .....	84
Figure 11. Relation prix bulévirtide/ RDCR chez les patients inéligibles au PEG IFN $\alpha$ .....	85
Figure 12. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe chez les patients inéligibles au PEG IFN $\alpha$ .....	86
Figure 13. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe chez les patients éligibles au PEG IFN $\alpha$ .....	87
Figure 14. Plan coût efficacité population inéligible au PEG IFN $\alpha$ .....	88
Figure 15. Courbe d'acceptabilité pour l'analyse de référence dans la population non éligible au PEG IFN $\alpha$ .....	89
Figure 16. Résultats des 500 ASP réalisées pour l'analyse de référence .....	90
Figure 17. Courbe d'acceptabilité pour l'analyse de référence dans la population non éligible au PEG IFN $\alpha$ .....	90
Figure 18. Diagramme en tornade pour l'ASD sur l'impact budgétaire total sur 3 ans de bulévirtide dans l'analyse de référence (€).....	108
Figure 19. Diagramme en tornade pour l'ASD sur l'impact budgétaire total sur 3 ans de bulévirtide dans l'analyse principale.....	108

## Table des tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience.....	9
Tableau 2. Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire.....	11
Tableau 3. Contexte administratif .....	13
Tableau 4. Contexte clinique .....	14
Tableau 5. Choix structurant de l'analyse de référence .....	34
Tableau 6. Caractéristiques des patients modélisés .....	37
Tableau 7. Caractéristiques des patients de l'étude MYR202, 203 et de la population française (population ITT, tous patients et patients français).....	38
Tableau 8. Répartition des stades de fibrose dans la population de patients inscrits au programme d'ATU de cohorte.....	39
Tableau 9. Présentation des résultats bruts de MYR202 à 24 et 48 semaines selon les statuts à l'inclusion dans le modèle pour les bras TNF et bulévirtide2mg .....	47
Tableau 10. Etude MYR 203 – Charge virale indétectable à 72 semaines (FAS).....	48
Tableau 11. : Présentation des résultats bruts de MYR203 à 24 et 48 semaines selon les statuts à l'inclusion dans le modèle .....	48
Tableau 12. Négativisation de l'AgHBs avec apparition d'anticorps anti-AgHBs à la semaine 72. ....	49
Tableau 13. Distribution des patients selon le statut de l'infection à l'inclusion dans le modèle.....	49
Tableau 14. Probabilités de transition vers les différents statuts liés aux statuts d'infection et de traitement .....	50
Tableau 15. Mortalité des patients greffés hépatiques issus du rapport 2018 de l'agence de biomédecine .....	53
Tableau 16. OR appliqués aux probabilités de transitions pour les patients ARN (-).....	54
Tableau 17. Mortalité générale et spécifique appliquées dans le modèle.....	54
Tableau 18. Probabilités de transition appliquées aux patients dont le statut est ARN VHD (+).....	55
Tableau 19. Probabilités de transition appliquées aux patients dont le statut est ARN VHD (-) traité .....	55
Tableau 20. Probabilités de transition appliquées aux patients dont le statut est ARN VHD (-) non traité* .....	56
Tableau 21. Probabilités de transition appliquées aux patients dont le statut est AgHBs - .....	56
Tableau 22. Taux des EI sélectionnés par bras de traitement.....	57
Tableau 23. Durée du traitement du PEG IFN $\alpha$ selon les bras considérés dans le modèle.....	58
Tableau 24. Utilités par état de santé dans le modèle.....	60
Tableau 25. Désutilités associées aux EI dans le modèle.....	61
Tableau 26. Total de désutilités associée aux événements indésirables selon le traitement.....	62
Tableau 27. volumes consommés et coûts unitaires .....	64
Tableau 28. Durée du traitement par PEG IFN $\alpha$ considérée dans le modèle .....	65
Tableau 29. Posologie des traitements .....	65

Tableau 30. Coûts de suivi annuels de la maladie .....	66
Tableau 31. Résumé des fréquences (par année) des examens de suivi réalisés dans le modèle ...	67
Les coûts sont présentés dans le Tableau 32. Tableau 32. Coût unitaire des visites .....	68
Tableau 33 : Coût des actes et consultations de suivi des traitements.....	68
Tableau 34. Coût de la prise en charge des évènements indésirables.....	69
Tableau 35. Description des études utilisées pour valider les résultats du modèle (source rapport technique).....	72
Tableau 36. Valeurs d'utilité associée aux états de santé Whright et al. 2006 .....	75
Tableau 38. Valeurs d'utilité dans le modèle développé par Deuffic-Burban et al. 2014 .....	75
Tableau 39. Estimation du coût d'une greffe hépatique.....	76
Tableau 40. Estimation du coût annuel de suivi post-greffe hépatique.....	76
Tableau 41. Résultats de l'analyse coût-résultats pour les patients inéligibles au PEG IFN $\alpha$ (analyse principale).....	77
Tableau 42. Résultats de l'analyse coût-résultats pour les patients éligibles au PEG IFN $\alpha$ (analyse principale).....	77
Tableau 43. Résultats de coûts dans l'analyse principale pour les patients inéligibles au PEG IFN $\alpha$ .....	78
Tableau 44. Résultats de coûts dans l'analyse principale pour les patients éligibles au PEG IFN $\alpha$ ...	79
Tableau 45. Répartition des patients selon le statut de l'infection au cours du temps .....	79
Tableau 46. Résultats de santé dans l'analyse principale pour les patients inéligibles au PEG IFN $\alpha$ .....	79
Tableau 47. Résultats de santé dans l'analyse principale pour les patients éligibles au PEG IFN $\alpha$ ..	80
Tableau 48. Répartition des patients selon le statut de l'infection au cours du temps .....	80
Tableau 49. Analyses de sensibilité sur les choix structurants de l'évaluation population non éligible au PEG IFN $\alpha$ .....	80
Tableau 50. Analyses de sensibilité sur les choix structurants de l'évaluation population éligible au PEG IFN $\alpha$ .....	81
Tableau 51. Analyses de sensibilité sur les choix de modélisation population non éligible au PEG IFN $\alpha$ .....	81
Tableau 52. Analyses de sensibilité sur les choix de modélisation population éligible au PEG IFN $\alpha$ .....	82
Tableau 53. Résultats de la MAR selon les statuts à l'inclusion dans le modèle .....	83
Tableau 54. Analyses de sensibilité sur les choix de modélisation population non éligible au PEG IFN $\alpha$ .....	83
Tableau 55. Analyses de sensibilité sur les choix de modélisation population éligible au PEG IFN $\alpha$ .....	84
Tableau 56. Résultats des ASD pour les 10 paramètres ayant le plus d'impact sur le RDCR chez les patients inéligibles au PEG IFN $\alpha$ .....	85

Tableau 57. Résultats des ASD pour les 10 paramètres ayant le plus d'impact sur le RDCR chez les patients éligibles au PEG IFN $\alpha$ .....	87
Tableau 58. Distribution des paramètres dans les analyses de sensibilité probabiliste .....	88
Tableau 59. Résultats moyens des ASP pour 500 itérations de l'analyse de référence .....	88
Tableau 60. Résultats moyens des ASP pour 500 itérations de l'analyse de référence .....	89
Tableau 61. Patients incidents et prévalents déterminés dans le modèle d'impact budgétaire.....	95
Tableau 62. Distribution des patients dans les différents états du modèle pour chaque bras de traitement, par année de traitement .....	97
Tableau 63. Parts de marché de bulévirtide.....	98
Tableau 64. Population cible dans le scénario SANS bulévirtide .....	98
Tableau 65. Population cible dans le scénario AVEC bulévirtide .....	98
Tableau 66. Durée de traitement par PEG IFN $\alpha$ .....	98
Tableau 67. Évènements indésirables de grade 3 à 5 modélisés, par bras de traitement .....	99
Tableau 68. Estimation du coefficient de pondération des coûts hospitaliers pour le suivi de la maladie.....	100
Tableau 69. Estimation du coût annuel de suivi de la maladie au sein des différents états de santé considérés .....	101
Tableau 70. Estimation du coût d'une greffe hépatique.....	101
Tableau 71. Estimation du coût annuel de suivi post-greffe hépatique.....	101
Tableau 72. Estimation du coefficient de pondération des coûts hospitaliers pour le suivi de la greffe .....	101
Tableau 73. Estimation du coût moyen de prise en charge des EI .....	102
Tableau 74. Distribution des patients dans l'analyse principale.....	103
Tableau 75. Résultats par poste de coûts et par année, pour le scénario « SANS bulévirtide » chez les patients atteints d'une infection chronique par le VHD avec une maladie hépatique compensée (analyse principale) .....	104
Tableau 76. Résultats par poste de coûts et par année, pour le scénario « AVEC bulévirtide » chez les patients atteints d'une infection chronique par le VHD avec une maladie hépatique compensée (analyse principale) .....	105
Tableau 77. Résultats de l'impact budgétaire (analyse principale).....	106
Tableau 78. Résultats associés à la variabilité des 10 paramètres ayant le plus d'impact sur l'impact budgétaire de bulévirtide vs. prise en charge standard dans l'ASD de l'analyse de référence .....	107
Tableau 79. Résultats des analyses en scénario .....	108

# Références bibliographiques

---

- Alavian S-M, T. S. (2012). Standard and pegylated interferon therapy of HDV infection: A systematic review and meta- analysis. *J Res Med Sci*, 17(10):967-74.
- ANSM. (2020). Rapport périodique de synthèse d'ATU avec PUT.
- Biomédecine., A. d. ( 2011). Rapport annuel Saint-Denis La Plaine.
- Brazier J, R. J. (2002). The estimation of a preference-based measure of health from the SF-36. . *J Health Econ.* , 21(2):271-92. .
- Brown RE, S. S. (2013). Lenalidomide for multiple myeloma: cost-effectiveness in patients with one prior therapy in England and Wales. . *Eur J Health Econ*, 14(3):507-14.
- Cossais S, S. M.-B. (2018). EQ-5D utility index in french patients with chronic hepatitis C (CHC) infection: severe comorbidities and perceived progression of CHC infection matter more than actual liver disease stage. *J. Hepatol*, 69(4) : 785-92.
- D.Roulot. (2015). Traitement des hépatites chroniques Delt : Actualités et Perspectives.
- Deuffic-Burban S, H. A. ( 2018). Assessing the cost-effectiveness of hepatitis C screening strategies in France. *J Hepatol.* , 69(4):785-92.
- Deuffic-Burban S, S. M.-P. ( 2014). Should we await IFN-free regimens to treat HCV genotype 1 treatment-naive patients? A cost-effectiveness analysis (ANRS 95141). . *J Hepatol*, 61(1):7-14.
- Dhumeaux. (2014). *Rapport de recommandations*. Récupéré sur Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales: [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport\\_Prise\\_en\\_charge\\_Hepatites\\_2014.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Prise_en_charge_Hepatites_2014.pdf)
- EASL. (2017). Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. European Association for the Study of the Liver. *Clinical Practice Guidelines. J Hepatol. 67th ed.*, 370–98.
- Gordien. (2015). L'infection par le virus de l'hépatite Delta. Données françaises récentes. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire. n°.* 19-20., 347-52.
- Goyal A, M. J. ( août 2016). Cost-Effectiveness of Peg-Interferon, Interferon and Oral Nucleoside Analogues in the Treatment of Chronic Hepatitis B and D Infections in China. . *Clin Drug Investig.*, 36(8):637-48. .
- HAS. (2017). *Avis d'efficience de CABOMETYX (Cabozantinib)*.
- Heidrich B, Y. C. (2014). Late HDV RNA relapse after peginterferon alpha-based therapy of chronic hepatitis delta. *Hepatology.*, 60(1):87-97.
- Kamal H, W. G.-S. ( 2020). Long-term study of hepatitis D infection at secondary care centers: the impact of viremia on liver-related outcomes. . *Hepatology. 7 mars 2020;*.
- Kauf TL, R. N. (2008). A predictive model of health state utilities for HIV patients in the modern era of highly active antiretroviral therapy. *Value Health.* , 11(7):1144-53.
- Loglio A, F. P. (2019). Excellent safety and effectiveness of high-dose myrcludex-B monotherapy administered for 48 weeks in HDV-related compensated cirrhosis: A case report of 3 patients. *J Hepatol*, 71(4):834-9.

- Nelder JA, M. R. ( 1965). A Simplex Method for Function Minimization. *The Computer Journal.*, 7(4):308-13. .
- Niro GA, S. A. (2016). HBsAg kinetics in chronic hepatitis D during interferon therapy: on-treatment prediction of response. *Aliment Pharmacol Ther.* , 44(6):620-8.
- Niro GA, S. A. (nov 2010). Outcome of chronic delta hepatitis in Italy: a long-term cohort study. . *J Hepatol.* , 53(5):834-40.
- Romeo R, D. N. (2009). A 28-year study of the course of hepatitis Delta infection: a risk factor for cirrhosis and hepatocellular carcinoma. . *Gastroenterology*, 136(5):1629-38.
- Roulot. (2015). Predictive factors of cirrhosis, hepaticdecompensation and hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis delta. *Journal of Hepatology.* , 62e .
- Roulot, a. (2015). Predictive factors of cirrhosis, hepaticdecompensation and hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis delta. . *Journal of Hepatology.* , 62.
- Saboni L, B. C. (2016). Prévalence des hépatites chroniques C et B, et antécédents de dépistage en population générale en 2016 : contribution à une nouvelle stratégie de dépistage. *Baromètre de Santé publique France.*
- Servant-Delmas A, L. G. ( 2014). Increasing prevalence of HDV/HBV infection over 15 years in France. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.*, 59:126–8.
- Siebert U, A. O. (2012). State-transition modeling: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--3. . *Value Health*, 15(6):812-20. .
- Snoeck E, C. P. ( juin 2010). A comprehensive hepatitis C viral kinetic model explaining cure. . *Clin Pharmacol Ther.*, 87(6):706-13.
- Su C-W, H. Y.-H.-I.-J.-W. (2006). Genotypes and viremia of hepatitis B and D viruses are associated with outcomes of chronic hepatitis D patients. . *Gastroenterology.* , 130(6):1625-35.
- Swinburn P, L. A. (2010). Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma. . *Curr Med Res Opin.* , 26(5):1091-6.
- van Agthoven M, S. C.-d. (2004). A cost-utility analysis comparing intensive chemotherapy alone to intensive chemotherapy followed by myeloablative chemotherapy with autologous stem-cell rescue in newly diagnosed patients with stage II/III. *Eur J Cancer*, 40(8):1159-69.
- Wedemeyer H, Y. C. (2011). Peginterferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta. . *N Engl J Med.* , 364(4):322-31.
- Wranke A, S. B. ( 2017). Antiviral treatment and liver-related complications in hepatitis delta. . *Hepatology.*, 65(2):414-25.
- Wranke A, S. B. (2017). Antiviral treatment and liver-related complications in hepatitis delta. . *Hepatology*, 65(2):414-25.
- Wright M, G. R. (2006). Mild Hepatitis C Trial Investigators. Health benefits of antiviral therapy for mild chronic hepatitis C: randomised controlled trial and economic evaluation. *Health Technol Assess.* . 10(21):1-1.
- Yurdaydin C, K. O. (2018). Interferon Treatment Duration in Patients With Chronic Delta Hepatitis and its Effect on the Natural Course of the Disease. . *J Infect Dis.* 28 , 1184-92. .



# Abréviations et acronymes

---

ACE	Analyse coût-efficacité
ACU	Analyse coût-utilité
ADN	Acide désoxyribonucléique
Ag	Antigène
ALAT	Alanine aminotransférase
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
APE	Actif à part entière
ARN	Acide ribonucléique
ASAT	Aspartate aminotransférase
ASD	Analyse de sensibilité déterministe
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
ASP	Analyse de sensibilité probabiliste
ATC	Anatomique, thérapeutique et chimique
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
ATUc	Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte
AVG	Année de vie gagnée
BDM	Base de données des médicaments
CC	Cirrhose compensée
CCAM	Classification commune des actes médicaux
CD	Cirrhose décompensée
CHC	Carcinome hépatocellulaire
CHU	Centre hospitalier universitaire
EASL	European Association for the Study of the Liver
EI	Evènement indésirable
EIG	Evènement indésirable grave
ENC	Etudes nationales de coûts
ERC	Essai randomisé contrôlé
ET	Ecart-type
FAS	Full analysis set
GH	Greffe hépatique
GHM	Groupe homogène de malades
HAS	Haute Autorité de santé

HT	Horizon temporel
HTA	Health technology assessment - Évaluation des technologies de la santé
IC	Intervalle de confiance
IFN	Interféron
Ig	Immunoglobuline
IGAS	Inspection Générale des Affaires Sociales
IPC	Indice des Prix à la Consommation
ISPOR	International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research
ITT	Intention-to-treat – Intention de traiter
MAR	Méta-analyse en réseau
MC	Maladie chronique
NABM	Nomenclature des actes de biologie médicale
NFS	Numération de la formule sanguine
OR	Odds-ratio
PCR	Polymerase Chain Reaction - Réaction en chaîne par polymérase
PEG- IFN	Interféron pégylé
P-GH	Post-greffe hépatique
PUT	Protocole d'utilisation thérapeutique
QALY	Quality-adjusted life year - Année de vie pondérée par la qualité
RCP	Résumé des caractéristiques des produits
RVS	Réponse virologique soutenue
SC	Sous-cutané
SLR	Systematic Literature Review – Revue de littérature systématique
SMR	Service Médical Rendu
TDF	Ténofovir disoproxil fumarate
TTT	Traitement
VHB	Virus de l'hépatite B
VHC	Virus de l'hépatite C
VHD	Virus de l'hépatite D
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VSL	Véhicule sanitaire léger



---

Retrouvez tous nos travaux sur

[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

---

