

Commission Évaluation Économique et Santé Publique

12 janvier 2021

TRANSCRIPTION DES DÉBATS

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire.

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du code de la sécurité sociale.

Avis économique ECO-EFFI 519 : HEPCLUDEX

Un chef de projet du SEESP.- Bonjour à tous. Nous allons vous présenter bulévirtide. Il s'agit d'un traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite delta, donc le VHD, chez les patients avec une maladie hépatique compensée, testés positifs pour la présence d'ARN du VHD dans le plasma ou le sérum. Nos rapporteurs sont Valérie Clément et Nicolas Vinay, que nous remercions pour leur implication.

Nous allons dans un premier temps très brièvement vous présenter le contexte et l'objectif. Le bulévirtide a bénéficié d'une AMM conditionnelle associée à la mise en place d'un registre et à la réalisation de deux essais cliniques évaluant le bulévirtide sur un plus long terme. La population est superposable à la demande de remboursement. L'industriel revendique une ASMR III, un prix de [REDACTED] administrés chaque jour par injection cutanée, ce qui nous donne une dépense moyenne d'environ [REDACTED]. La population cible, selon l'industriel, est comprise entre 600 et 830 patients, avec un [REDACTED] d'euros.

L'infection par le VHD implique la présence du VHB, puisque le VH delta a besoin de la protéine d'enveloppe du VHB pour se répliquer, et cela représente 2 % à 5 % des porteurs du VHB en France. Cette surinfection delta se caractérise par des lésions hépatiques sévères et une évolution rapide vers une hépatite D chronique. L'infection par le VHD est considérée aujourd'hui comme la forme la plus grave d'hépatite virale chronique en raison d'une évolution rapide vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire.

Actuellement, aucun traitement ne dispose d'AMM dans l'indication. Cependant, le PEG-Interféron alpha, qui a l'AMM dans le VHB, est recommandé et utilisé hors AMM dans le traitement du VH delta. Cependant, seuls 50 % des patients y sont éligibles. Le dossier économique va donc reposer sur ces deux sous-populations, l'une éligibles au PEG-Interféron et l'autre, non éligible au PEG-Interféron.

L'objectif énoncé par l'industriel 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 a présenté deux analyses en sous-populations, comme je vous l'ai dit. Nous vous proposons ici une restriction de l'objectif, puisque l'analyse fournie ne permet pas de comparer les différentes options d'association de bulévirtide avec un anti-VHB ou en monothérapie seule. Ainsi, l'objectif de l'évaluation proposée dans le cadre de ce dossier est d'analyser l'efficacité de l'introduction de bulévirtide versus la prise en charge standard incluant un anti-VHB seul, en émettant deux suppositions. La première est que l'introduction de

bulévirtide n'a aucun impact sur le VHB et sa prise en charge, et la seconde est que le PEG-Interféron est ici utilisé uniquement au titre de son action anti-VHB.

Nous vous proposons donc une réserve importante sur ce point, puisque l'analyse ne répond pas à l'objectif tel que défini par l'industriel. La supposition faite, qui est que l'introduction de bulévirtide n'a aucun impact sur le VHB et sa prise en charge, est une hypothèse forte qui ne semble pas cohérente ni avec les recommandations, puisque dans les recommandations une étude utilisait le PEG-Interféron pour le traitement du VH delta, ni avec le RCP, qui ne prévoit pas d'association au PEG-Interféron, ni avec les données disponibles, puisque les données disponibles laissent présager un possible effet rebond de l'hépatite B à l'arrêt du traitement par bulévirtide. L'objectif de l'analyse est donc restreint et cela limite la portée de ses conclusions.

Passons désormais à l'analyse critique de l'avis. Avant de commencer la présentation, je vous donne un petit avant-goût en vous mentionnant les résultats, donc la conclusion de cet avis d'efficacité. Cela va permettre de vous alerter sur certains points.

Dans les deux sous-populations, le dossier ne permet pas d'aboutir à une conclusion sur l'efficacité. Pour la première sous-population, celle des patients inéligibles au PEG-interféron, une réserve majeure a été émise, contrairement à la seconde sous-population, pour laquelle il n'y a pas de réserve majeure mais une incertitude majeure liée au nombre de réserves importantes que je vais vous présenter juste après, qui génère une instabilité du RDCR qui, par conséquent, n'est pas interprétable.

L'objectif de cette présentation est donc vraiment de vous faire part de cette réserve majeure dans un premier temps, et des huit réserves importantes pour la sous-population des patients éligibles au PEG-Interféron, afin de vous de vous expliquer pourquoi nous nous orientons vers une incertitude majeure.

Le modèle est alimenté principalement par deux essais cliniques distinguant l'éligibilité au PEG-interféron. Nous avons dans un premier temps MYR202, qui considère les patients non éligibles au PEG-interféron, et MYR203, où les patients sont éligibles au PEG-interféron. L'objectif de ces deux essais est différent puisque dans la première étude, l'objectif est de démontrer la supériorité de 3 doses de bulévirtide à 24 semaines alors que dans la seconde, l'objectif est de démontrer la supériorité de bulévirtide en monothérapie ou en association avec le PEG-interféron 24 semaines après la fin du traitement.

Ce qui est important à souligner ici, c'est que les durées de traitement entre les deux essais sont différentes. Pour le premier essai, nous avons 24 semaines de traitement versus 48 semaines. Bien évidemment, les bras comparés sont également différents, puisque pour les patients non éligibles au PEG-Interféron, on va comparer le bulévirtide en association au TDF seul. Pour

information, parce que je ne l'ai pas mentionné avant, le TDF est un analogue nucléotidique. C'est un anti-VHB, il ne va donc agir que sur cette première pathologie. Les bras comparés dans MYR203 sont bulévirtide plus PEG versus PEG.

Les recueils du critère de jugement principal sont également différents, puisque dans le premier essai on va recueillir la réponse virologique définie par la proportion de patients présentant une charge virale indétectable à 24 semaines, donc à l'arrêt de traitement, alors que pour MYR203, on va recueillir la proportion de patients avec une charge virale indétectable 24 semaines après l'arrêt du traitement.

Je donne une petite information concernant la durée de traitement. Dans le modèle, ils ont supposé que les patients répondeurs au traitement allaient poursuivre leur traitement jusqu'à la guérison. Nous vous proposons donc une réserve importante, puisque les données cliniques ne sont pas cohérentes avec ce que cherche à documenter le modèle, ici le choix des données de MYR203 à 72 semaines après 24 semaines d'arrêt, alors que dans le modèle, comme je vous l'ai expliqué, les patients répondeurs sont supposés poursuivre leur traitement jusqu'à guérison. Ce choix est probablement conservateur si le maintien de l'effet traitement est conforté.

Concernant la sous-population des patients inéligibles au PEG-Interféron, les données d'efficacité comparative introduites dans le modèle se fondent sur une comparaison naïve entre les deux bras issus de différents essais. Comme vous pouvez ici l'apercevoir, l'efficacité du bras bulévirtide va reposer sur l'essai MYR203 à 72 semaines, tandis que l'efficacité du bras TDF va reposer sur l'essai MYR202 à 24 semaines. Ils ont donc poolé ces deux bras issus de différents essais pour comparer ces deux traitements concernant les patients inéligibles au PEG-interféron, alors que ces deux essais ne sont pas comparables et ont des populations différentes.

Nous vous proposons donc une réserve majeure pour cette sous-population, puisque les données cliniques utilisées reposent sur une comparaison naïve entre le bras « prise en charge standard de MYR202 », donc les patients sous TDF, et le bras bulévirtide en monothérapie de MYR203, avec deux populations non comparables.

Ce choix, qui visait à rendre cohérentes les deux analyses en sous-populations, n'est ici pas méthodologiquement conforme et ne permet pas la comparaison annoncée de bulévirtide plus la prise en charge standard versus la 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.

Nous vous proposons également une réserve importante sur la population simulée, puisque la représentativité de la population simulée à la population française n'est pas garantie compte tenu des données disponibles. Peu de caractéristiques étaient comparables. De plus, les

d'exclusion de l'essai limitent la portée de l'évaluation à des groupes de patients qui seraient éligibles au traitement. Par exemple, la présence de co-infections telles que le VIH ou le VHC étaient des critères d'exclusion. Pourtant, en regardant un peu les données d'ATU, nous avons vu que cela représentait 16 % des patients environ. Les consommateurs de psychotropes et les patients de moins de 18 ans étaient également exclus, alors qu'ils représentaient une part non négligeable lorsque l'on regardait les données d'ATU.

Nous vous proposons également une réserve importante sur la durée de simulation, trop longue au regard des données cliniques et de l'incertitude générée. En effet, dans une analyse en scénario à dix ans, pour la sous-population des patients éligibles au PEG-Interféron, le RDCR augmente de 326 % si l'on prend un horizon temporel de dix ans. L'incertitude générée est donc favorable au produit évalué et a un impact majeur sur les résultats dans la sous-population d'analyse éligible au PEG-interféron.

Concernant le modèle, il s'agit d'un Markov à 10 états de santé. Ici, nous avons les stades de fibrose, cirrhose compensée, cirrhose décompensée, carcinome hépatocellulaire, et la greffe. La trajectoire de ces patients entre les différents états de santé va dépendre du statut de l'infection. Ici, ce sont les statuts de l'infection. C'est vraiment en fonction du statut de l'infection que l'on aura des probabilités plus ou moins importantes entre les états de santé.

Concernant le statut ARN+, il s'agit de patients avec un ARN VHD détectable, ce qui signifie que l'infection ici est active, avec une réplication du virus. Le statut ARN- sous traitement ou de patients qui ont arrêté leur traitement, cela signifie que l'on a une interruption de la réplication virale. Le statut AgHBs- signifie que l'on est en état de séroconversion, et donc ces patients sont considérés comme guéris.

L'impact de bulévirtide sur l'histoire naturelle de la maladie est mal connu, puisqu'aucunes données directes, et donc issues des essais, n'ont été récoltées pour renseigner ces différentes transactions dans le modèle, et les données provenaient essentiellement de la littérature et notamment de l'étude Romeo pour renseigner les probabilités de transition entre les différents états de santé. Pour information, l'étude Romeo était une étude observationnelle italienne qui comportait environ 300 patients.

Il y a donc un point à soulever, avec une réserve importante ici sur les probabilités de transition pour les patients ayant une charge virale indétectable, puisque deux odds ratios ont été appliqués, l'un associé au statut de l'infection et l'autre au traitement pour estimer ces probabilités de transition, et qu'il n'est selon nous pas suffisamment justifié et ne permet pas de s'affranchir d'un risque d'effet cumulatif compte tenu de la méthode d'estimation de ces deux odds ratios et des populations concernées.

Concernant la durée de traitement, nous vous proposons ici une réserve importante puisque dans le modèle, les patients sont supposés poursuivre leur traitement jusqu'à atteindre la séroconversion, donc le statut agit AgHBs -, où les patients sont considérés comme guéris, sauf que le RCP précise un arrêt de traitement six mois après séroconversion. Par conséquent, cette modélisation des arrêts de traitement pourrait ainsi sous-estimer les coûts de traitement.

Nous vous proposons également une réserve importante au niveau des utilités, puisqu'il a été fait le choix d'appliquer un gain de 0,05 dès lors que la charge virale devenait indétectable, donc pour les statuts ARN VHD- ou AgHBs -. Or, ce choix repose sur une hypothèse non corroborée et dont la mesure est arbitraire. Ce choix a un impact majeur sur le RDCR, puisque si on ne prend pas en compte ce gain d'utilité, le RDCR augmente de 308 % pour les patients éligibles au PEG-Interféron.

Par ailleurs, nous vous proposons également une réserve importante sur les analyses probabilistes, qui donnaient des résultats complètement incohérents avec ceux de l'analyse principale, puisqu'une différence importante était observée entre ces deux analyses, et cet écart était principalement expliqué par un choix des intervalles de confiance et de leur distribution pour les probabilités de transition associée à l'évolution de la maladie. De ce fait, les résultats des analyses probabilistes ne peuvent pas ici être exploités.

Les analyses en scénario permettent de se rendre compte que les différents choix faits en analyse principale génèrent beaucoup d'incertitudes. Nous vous avons récapitulé les principaux key drivers sur cette diapositive, et c'est aussi sur ces différents choix que des réserves importantes ont été émises.

Passons désormais à l'analyse d'impact budgétaire. L'impact budgétaire estimé par industriel est de [REDACTED] d'euros sur 3 ans, et cet impact est probablement sous-estimé en raison d'une sous-estimation de la population cible. Nous pouvons également percevoir que le coût d'acquisition représente ici [REDACTED] % du coût total.

L'évaluation de l'impact budgétaire de bulévirtide a soulevé cinq réserves importantes, dont trois spécifiques à l'AIB, que je vais vous présenter ici. La première réserve importante porte sur l'estimation de la population cible, qui repose sur des sources incertaines et notamment sur l'avis d'experts, sans oublier que la population simulée n'est pas représentative de la population française et qu'elle semble également sous-estimée, puisque nous pouvions nous apercevoir que les propos d'experts n'étaient quelquefois pas cohérents, notamment avec des données de la cohorte DELTAVIR.

DELTAVIR est une cohorte française qui regroupe quand même environ 1 112 patients infectés par le VHD. Nous étions donc assez confiants sur ces données, et donc sur cette sous-estimation

de la population cible, et nous avons trouvé regrettable que l'industriel ne se soit pas servi de cette cohorte, avantageant plutôt les propos d'experts.

La seconde réserve importante concerne le choix de considérer une population cible constante dans le temps, qui est donc une simplification importante considérant l'impact potentiel de bulévirtide sur les patients prévalents d'une année sur l'autre et la pathologie modélisée.

La troisième réserve importante porte sur les données d'efficacité utilisées pour estimer les coûts associés à la prise en charge dans le scénario avec bulévirtide. En effet, pour le bras bulévirtide, l'industriel a poolé les données d'efficacité des deux essais cliniques MYR202 et MYR203, sauf que ce pool n'a pas de sens selon nous puisque ces deux essais ne portent pas sur le même traitement. Ils ne mesurent pas la même chose et ils ne portent pas sur la même population, donc 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 ici à accorder peu d'importance aux données modélisées sur les coûts de prise en charge du scénario avec bulévirtide.

Un chef de projet du SEESP.- Bonjour, je vais reprendre sur la proposition d'avis. Je vais essayer d'être brève, puisque le fond des réserves qui nous a conduits aux conclusions que nous allons vous proposer vient de vous être expliqué.

Je ne reviens pas sur le contexte, mais je vais peut-être vous préciser que nous avons une contribution de patients dans le cadre de cet avis. C'est le collectif interassociatif TRT-5 CHV qui nous a transmis une contribution. Cette contribution s'appuie sur toutes les informations recueillies lors de réunions diverses avec des agences, mais aussi avec le laboratoire et sur les sites sur lesquels il y avait des informations portant sur le bulévirtide.

En synthèse, cette contribution rappelle le besoin médical, qui est très important dans le cadre de l'hépatite delta. Ils expliquent que bulévirtide est le traitement qui est aujourd'hui le plus avancé et qui a des résultats prometteurs et une tolérance bonne, mais que ce traitement est aussi très contraignant et que tous les résultats le concernant ne sont pas encore obtenus et que l'on attend encore des données.

Cette contribution évoque un certain nombre de points concernant les données non disponibles ou inconnues, la possibilité notamment d'augmenter la dose à 10 milligrammes en cas de non-réponse — ces 10 milligrammes n'ayant pas été retenus dans le cadre de l'AMM -, de compléter le traitement par PEG-interféron alpha, tout ce qui est contre-indication en cas d'hépatite décompensée ou l'absence de données sur la disponibilité pour la prise en charge des patients co-infectés VIH et VHC, avec un VHB et un VHD.

La contribution mentionne aussi le risque de rebond de l'hépatite B lorsque l'on traite l'hépatite D. Par ailleurs, elle mentionne l'attente de résultats de l'observatoire BuleDelta, qui intégrait un questionnaire qualité de vie.

La conclusion de cette synthèse mentionne que le collectif souhaite que la prise en charge de bulévirtide par la solidarité nationale puisse être mise en œuvre et que le traitement soit accessible à tous les patients dont l'état de santé nécessite la mise en place de ce traitement dont il rappelle qu'il est contraignant.

Concernant l'efficience, nous avons choisi de ne pas vous présenter l'avis in extenso, mais plutôt de décortiquer les points importants et la structure de cette première partie de l'avis. Nous avons un premier paragraphe qui va vraiment poser le problème de l'objectif. Nous avons un objectif qui est très restreint par rapport à celui qui a été posé par l'industriel.

Le premier paragraphe de l'avis expose dans le détail cette première réserve importante qui portait sur l'objectif et les raisons qui font que l'on a finalement une portée de conclusion très limitée, puisque nous sommes sous une hypothèse où la prise en charge de l'hépatite D, pourtant complètement dépendante de celle de l'hépatite B, est occultée de l'analyse.

Nous avons ensuite le rappel des réserves qui portent sur la conformité méthodologique, avec deux distinctions qui sont faites selon les sous-populations, la réserve majeure qui est rappelée pour le PEG-interféron pour la population non éligible au PEG-interféron alpha, et les huit réserves importantes qui concernent la sous-population éligible au PEG-interféron alpha. Nous mentionnons, lorsqu'il est question de la sous-population non éligible au PEG-Interféron alpha, que si seule la réserve majeure est exposée, la plupart des réserves importantes s'appliquent également à cette sous-population.

En ce qui concerne l'efficience dans la population non éligible au PEG-Interféron, nous rappelons le RDCR estimé par l'industriel à 483 748 euros par QALY, en mentionnant clairement qu'il est invalidé en raison de la réserve majeure qui porte sur les données d'efficacité comparative qui ont été introduites dans le modèle. Nous rappelons dans le détail quelle est cette réserve majeure, le fait que les données utilisées reposent sur une comparaison naïve entre les deux bras de deux essais cliniques distincts, qui ne mesurent pas les mêmes résultats et qui ne portent pas sur les mêmes populations. Nous réexpliquons que le choix de l'industriel était motivé par la volonté de rendre cohérentes deux analyses en sous-population, mais qu'il n'est méthodologiquement pas conforme. Voilà pour ce qui est de cette première sous-population.

Concernant la seconde sous-population, où il n'y a pas de réserve majeure, nous mentionnons le RDCR estimé par l'industriel, qui est de 821 528 euros par QALY, en précisant tout de suite que l'incertitude autour de ce résultat est majeure. Nous allons aller dans le détail pour présenter

quatre sources d'incertitude et essayer de les expliciter pour expliquer en quoi cette incertitude est qualifiée de majeure.

Il y a d'abord un premier paragraphe qui porte sur l'incertitude associée aux données qui sont disponibles. Elles portent sur un très faible effectif de patients avec une courte durée de traitement, et elles vont être extrapolées sur tout l'horizon temporel, en considérant qu'il n'y a pas de perte d'efficacité au cours du temps.

Nous mentionnons l'incertitude liée à cette donnée disponible, en précisant quelques exemples chiffrés :

- l'impact majeur lorsque l'on réduit l'horizon temporel à dix ans, avec un RDCR qui augmente de 326 %,
- la variation du RDCR qui se situe entre - 85,2 % et +432,2 % si l'on considère l'intervalle de confiance lié au taux de séroconversion.

Par ailleurs, nous précisons qu'avec une hypothèse plus conservatrice qui impliquerait des taux de séroconversion identiques et des probabilités de rechute aux deux bras, le RDCR est augmenté de 163 %.

Concernant toujours les données cliniques, nous précisons à ce niveau-là également que les données qui sont intégrées dans le modèle ne sont pas cohérentes avec ce que cherche à documenter le modèle, puisque nous avons des données après 24 semaines d'arrêt alors qu'on modélise une durée de traitement sans durée maximale à partir du moment où le patient est répondeur.

Concernant la deuxième source d'incertitude, elle est liée à la valorisation en gain d'utilité de l'efficacité observée. Nous rappelons qu'un gain de 0,05 est intégré dès lors que le patient a une charge virale indétectable et une séroconversion, et que si l'on peut argumenter le choix de cette hypothèse, la mesure est arbitraire et a quand même un impact majeur sur le RDCR, avec une augmentation attendue de 308 % lorsqu'elle n'est pas appliquée.

La troisième source évoquée est la modélisation de l'effet traitement sur l'histoire de la maladie. Tout le modèle repose sur le fait qu'une diminution de la charge virale va permettre une évolution différente dans les états de santé liée à l'aggravation de la fibrose hépatique chez les patients et que le différentiel d'évolution entre le parcours d'un patient qui a une charge détectable et celui dont la charge est indétectable repose sur l'application de deux odds ratios sur laquelle nous avons posé une réserve importante, le fait étant que le choix d'appliquer les deux effets pourrait avoir des effets cumulatifs. Sans l'application de l'un des deux effets, nous avons un RDCR qui augmente de 32 %.

Concernant la durée de traitement, la durée de traitement modélisée attendue est sous-estimée par rapport au choix de l'hypothèse retenue, avec un impact favorable sur l'estimation des coûts des traitements évalués. Le fait d'enlever un certain temps de traitement par rapport au RCP va forcément générer des moindres coûts pour le produit.

Enfin, il est rappelé dans le cadre de cette partie de l'avis qu'en raison des choix retenus pour construire les analyses de sensibilité probabiliste, les RDCR sont très divergents de ceux des analyses principales et ne sont pas exploitables.

Pour ce qui est de l'analyse d'impact budgétaire, la structure de l'avis comprend d'abord comme attendu la précision sur la restriction de l'objectif, le rappel de la conformité méthodologique avec les cinq réserves importantes dont trois spécifiques à l'analyse d'impact budgétaire, et en ce qui concerne l'impact budgétaire, vont être rappelés le niveau estimé de [REDACTED] d'euros sur 3 ans pour traiter [REDACTED] de la population cible, et un RDCR sans doute sous-estimé en premier lieu en lien avec la sous-estimation de la population cible.

Nous précisons par ailleurs que les parts de marché ne sont pas justifiées et qu'elles semblent faibles et qu'à trois ans, en tout cas, l'impact budgétaire ne me permet pas une estimation en pleine utilisation du produit, puisqu'on attend une augmentation de la pénétration du produit au-delà de 3 ans.

Nous précisons par ailleurs que l'impact budgétaire est à interpréter au regard du choix de la structure du modèle, qui est très simplifié et qui ne prend pas du tout en compte la dynamique de population ce qui, le cas échéant, permet ici finalement que les données cliniques aient aussi peu d'impact. Si nous précisons ici qu'il y a une réserve importante sur les données d'efficacité utilisées qui ne sont pas conformes, cela n'invalide pas complètement le résultat en lien avec cette structure très simplifiée où l'on est sûr de l'impact budgétaire en patient/année, et où finalement chaque patient qui arrête son traitement est automatiquement remplacé par un autre pour avoir un taux de patients traités chaque année en lien avec les parts de marché définies.

Pour ce qui est de la conclusion, ici nous vous avons remis la conclusion proposée in extenso.

« Compte tenu de ce qui précède, la CEESP conclut que :

- *Dans la population des patients non éligibles au PEG-Interféron alpha, les données d'efficacité comparative intégrées dans le modèle ne reposent pas sur une méthode acceptable. Le choix des données retenues par l'industriel invalide les résultats de l'analyse.*
- *Dans la population des patients éligibles au PEG-interféron 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 du bulévirtide versus la prise en charge standard.

- *L'impact budgétaire, estimé à [REDACTED] d'euros sur 3 ans pour [REDACTED] traités, soit [REDACTED] de la population cible, est certainement sous-estimé.*

Considérant les réserves méthodologiques énoncées, la CEESP conclut que l'impact budgétaire de bulévirtide dans le traitement des patients adultes atteints d'une hépatite delta chronique est attendu très élevé pour une inefficacité non démontrée. »

Concernant les données complémentaires attendues, il y a d'abord :

- une précision forte qui serait souhaitée sur la place des anti-VHB dans la prise en charge d'un patient co-infecté VHD-VHB, avec l'introduction d'un anti-VHD pour l'hépatite delta ;
- l'efficacité sous traitement et son évolution dans des conditions de prescription en accord avec le RCP, c'est-à-dire pour l'instant sans durée maximale précisée, donc avec un traitement tant que l'efficacité se maintient ;
- des données complémentaires sur les durées de traitement effectives en vie réelle ;
- des données sur l'impact du statut de l'infection sur l'évolution des complications hépatiques ;
- enfin, des données sur les scores d'utilité associés au statut de l'infection.

Nous avons vu que ces scores d'utilité avaient un impact majeur et qu'à ce jour, leur mesure ne repose que sur des hypothèses arbitraires.

Je vous remercie de votre attention.

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup. Les rapporteurs sont Valérie Clément et Nicolas Vinay. Qui souhaite commencer ?

M. le D^r VINAY.- Je ne sais pas si tu es là, Valérie.

M^{me} CLÉMENT.- Comme tu veux.

M. le D^r VINAY.- Je t'en prie.

M^{me} CLÉMENT.- Merci à nos chefs de projet ainsi qu'à Nicolas pour les échanges dans le travail d'évaluation du dossier, qui a abouti aux réserves qui vous ont été présentées. Je vais faire trois commentaires ou mettre en avant trois points qui ont déjà été mentionnés pour souligner leur importance.

Sur le premier commentaire, je voudrais souligner que dans ce dossier la difficulté ne tient pas tant à la complexité de la modélisation qu'à la bonne compréhension de la stratégie de prise en charge de l'hépatite D, ou bien, et c'est le point ici, à la bonne compréhension de la prise en charge des hépatites B et D, puisque comme cela a été rappelé, pour le dire avec mes mots, l'hépatite D vient avec la B. Cela a été l'un des points cruciaux, notamment sur la population des patients éligibles à l'interféron.

Juste pour illustrer les conséquences de ces relations complexes entre les deux, sur la population des patients éligibles à l'interféron, la logique qui préside au choix des comparateurs est qu'ils prennent un anti-VHB, donc en l'occurrence l'interféron, et qu'ils introduisent ensuite dans l'autre bras bulévirtide plus interféron. Ils introduisent donc bulévirtide au titre du traitement de l'hépatite D.

Le point, comme cela a été clairement rappelé en introduction de la présentation, c'est que même si l'interféron est hors AMM, puisqu'il est hors AMM pour l'hépatite D, il est mis en avant par les recommandations en vigueur et il est considéré comme un traitement contre l'hépatite D. Du coup, ce double chapeau de l'interféron, si je puis m'exprimer ainsi, va rendre extrêmement problématique la seule comparaison de bulévirtide plus interféron versus interféron pour documenter l'efficacité de bulévirtide dans le traitement de l'hépatite D.

Face à ce point paradoxal et un peu complexe de la relation entre hépatites B et D pour l'évaluation de bulévirtide, pour trouver une cohérence dans l'analyse d'efficacité proposée par l'industriel, et pour que les comparaisons qu'il proposait puissent trouver un sens et puissent être acceptés, il a été nécessaire de recourir à des hypothèses fortes.

En l'occurrence, c'est le premier point et la première réserve importante, et c'est quand même une des caractéristiques du dossier selon moi. Cette hypothèse-là, qui a été rappelée en début de présentation, est que bulévirtide va être considéré exclusivement dans son objectif de traitement de l'hépatite D, et son efficacité sur la D est indépendante des traitements anti-VHB.

Ce point, cet enjeu, correspond à la modification de l'objectif d'efficacité qui est énoncée dans le début de l'avis et qui est ensuite rappelé. Pour le lever, il faudrait aller un peu plus loin dans l'étude de ce que les industriels appellent d'ailleurs dans leur rapport, je cite, « l'effet synergique d'interféron avec bulévirtide sur l'hépatite D ». Je dirais qu'ils ne sont pas allés jusqu'au bout des conséquences de l'étude de cet effet synergique sur le choix des comparateurs. C'était mon premier commentaire.

Mon deuxième commentaire, et cela a été largement évoqué mais il faut le souligner, est que la réserve majeure qui est posée sur l'analyse d'efficacité de la population non éligible à l'interféron sanctionne vraiment une comparaison naïve. Il n'y a donc pas d'ambiguïté sur cette réserve

majeure. En fait, ils comparent deux bras de deux essais complètement différents, où les durées de traitement ne sont pas les mêmes. Le RDCR de bulévirtide est donc vraiment invalidé pour cette sous-population de patients qui sont non éligibles à l'interféron.

Dernier point, dans la population des patients qui sont éligibles nous avons de très nombreuses sources d'incertitude. Elles sont très clairement expliquées et développées dans l'avis. Je vais peut-être revenir sur une qui est un peu incompréhensible dans le traitement qui a été fait par l'industriel, sur l'utilité. Ils développent un travail assez conséquent de revue pour trouver des scores d'utilité conformes méthodologiquement. Or, comme il n'y en a pas pour le virus de l'hépatite D, ils vont s'inspirer de ce qui a été fait pour l'hépatite C et finalement, ils arrivent à sélectionner les scores d'utilité qui sont utilisés par le modèle Deuffic-Burban de 2018, qui sont valides. C'était donc recevable.

Paradoxalement, ils vont choisir un gain d'utilité dont la valeur est complètement ad hoc, un surcroît de gain d'utilité qu'ils vont appliquer aux états où le virus n'est pas détectable, soit le D soit le B. Le choix de cette mesure ad hoc va avoir des conséquences très importantes sur le RDCR puisque, comme cela a été rappelé, si on enlève cette pondération, toutes choses égales par ailleurs, le RDCR peut augmenter de 300 %. Du coup, ce type d'incertitudes dont j'ai pris un exemple ici va venir grever quand même considérablement la confiance que nous pouvons accorder à l'analyse d'efficience, même dans le cas où nous avons restreint l'objectif, et pour la sous-population des patients éligibles.

Je crois que je vais m'arrêter là. Merci.

M^{me} PARIS.- Merci. Nicolas ?

M. le D^r VINAY.- Je commencerai par remercier nos chefs de projet pour leur travail sur un dossier qui était assez complexe, comme l'a rappelé Valérie. La principale difficulté était liée à la physiopathologie propre à cette infection au virus de l'hépatite D, virus qui s'appuie sur l'hépatite B. Nous avons bien compris qu'il y avait une intrication particulière entre ces deux infections avec des traitements concomitants à la fois contre l'hépatite D et contre l'hépatite B, et c'est ce qui a entraîné beaucoup d'incompréhension. On a mis beaucoup de temps pour savoir si ce médicament devait être prescrit systématiquement en association à l'interféron chez les patients éligibles ou un autre anti-VHB, ou si c'est un médicament qui pouvait être prescrit en monothérapie. Ce sont des points qui n'ont pas été clairs dès le début.

Je voulais noter également la contribution de patients, qui a souligné le fait que c'était un traitement à la fois très attendu et en même temps très contraignant, et dont on ne connaissait pas encore tous les résultats cliniques.

Je rappelle aussi l'échange technique, l'audition de l'industriel, qui a quand même permis de clarifier certains points. Cela a notamment permis de lever une potentielle réserve majeure sur l'impact budgétaire qui avait été envisagée à un moment donné.

Malgré tout, il reste beaucoup d'incertitudes, beaucoup de points non élucidés et non éclaircis, pour une efficacité qui n'est absolument pas démontrée, avec une réserve méthodologique majeure sur l'efficacité en rapport avec ce choix méthodologique de présenter une analyse en deux sous-populations, éligible et non éligible à l'interféron.

Nous arrivons donc en fin de course à des valeurs de RDCR qui certes sont invalidées, mais qui sont très élevées, à 400 000, 800 000 euros, et un impact budgétaire très élevé également et très probablement fortement sous-estimé, pour une efficacité non démontrée.

Par conséquent, je vais vraiment dans le sens de l'avis, qui est très bien rédigé et qui conclut de manière très claire.

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup. Y a-t-il d'autres questions ou réactions sur ce dossier ? Celui-ci n'était effectivement pas très facile à apprivoiser, avec cette histoire de co-infection et de traitement. Non ? Il n'y a pas de commentaire ? Je suppose que tout le monde est d'accord avec les conclusions, alors. Votons-nous tout de suite ?

(La commission n'exprime pas d'objection.)

M^{me} PARIS.- J'imagine que nous pouvons donc voter. Allons-y.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

M^{me} FERRETTI, pour la HAS.- Il y a 15 votes pour.

(L'avis est adopté à l'unanimité.)