



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS D'EFFICIENCE

Tivicay[®] (Dolutégravir)

Date de validation par la CEESP : 27 mai 2014

Sommaire

Liste des abréviations	4
1. Avis de la CEESP	6
1.1 Objectif et contexte de l'étude	6
1.2 Conformité de l'évaluation économique aux recommandations méthodologiques de la HAS	6
1.2.1 Analyse coût-efficacité.....	6
1.2.2 Analyse d'impact budgétaire	6
1.3 Conclusion de la CEESP sur l'efficience.....	7
1.4 Données complémentaires.....	7
2. Annexe 1 – Contexte de la demande	8
2.1 Objet de la demande	8
2.2 Produit et indication concernés par la demande.....	8
2.3 Historique d'autorisation de mise sur le marché	8
2.4 Historique du remboursement.....	8
2.5 Documents support de l'analyse critique	9
3. Annexe 2 - Analyse critique détaillée du modèle d'efficience	10
3.1 Objectif de l'évaluation économique proposée	10
3.1.1 Objectif tel que proposé par les auteurs.....	10
3.1.2 Analyse critique de l'objectif	10
3.2 Choix structurants concernant l'évaluation	10
3.2.1 Les choix structurants tels que présentés par les auteurs	10
3.2.2 Analyse critique concernant les choix structurants.....	11
3.3 La modélisation	12
3.3.1 La modélisation telle que présentée par les auteurs	12
3.3.2 Analyse critique concernant la modélisation	16
3.4 Mesure et valorisation des états de santé.....	19
3.4.1 Evaluation des résultats de santé telle que présentée par les auteurs	19
3.4.2 Analyse critique de l'estimation des résultats de santé	21
3.5 Mesure et valorisation des coûts.....	22
3.5.1 Evaluation des coûts telle que présentée par les auteurs	22
3.5.2 Analyse critique de l'évaluation des coûts.....	24
3.6 Présentation des résultats et analyses de sensibilité	26
3.6.1 Présentation par les auteurs.....	26
3.6.2 Analyse critique de la présentation des résultats et de l'analyse de sensibilité	29
4. Annexe 4 – Synthèse de l'analyse critique	31
5. Annexe 5 – Echange avec l'industriel	32
Bibliographie	35

Liste des abréviations

ADN	Acide désoxyribonucléique
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament
ARV	Antirétroviraux
ASMR	Amélioration du service médical rendu
ATC	Système de Classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
CD4	Cluster de différenciation 4
CEESP	Commission Evaluation Economique et Santé Publique
CEPAC	Cost effectiveness of preventing AIDS complications
CEPS	Comité Économique des Produits de Santé
EAP	Expanded access program
ENC	Echelle nationale des coûts
FHDH	French hospital database on HIV
HAART	Highly Active antiretroviral therapy
HAS	Haute Autorité de Santé
HT	Hors taxe
INI	Inhibiteurs de l'intégrase
INSEE	Institut national de la statistique et des études économiques
INSERM	Institut national de la santé et de la recherche médicale
IO	Infection opportuniste
MACS	Multicenter AIDS Cohort Study
MOS-HIV	Medical outcome study-HIV health survey
QALY	Quality-Adjusted Life-Year
PMSI	Programme de medicalisation des systèmes d'information

RDCR	Ratio différentiel coût-résultat
RICE	Retour d'informations clinico-épidémiologiques
SIDA	Syndrome de l'immunodéficience acquise
TFO	Traitement de fond optimisé
TTC	Toutes taxes comprises
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

1. Avis de la CEESP

1.1 Objectif et contexte de l'étude

L'examen de l'évaluation économique relative à dolutégravir (Tivicay®) s'inscrit dans le cadre du décret n°2012-1116 du 2 octobre 2012.

Le dolutégravir est indiqué dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, chez les adultes et adolescents à partir de 12 ans. L'évaluation économique soumise par le laboratoire ViiV Healthcare porte sur une indication plus restreinte : en association avec d'autres traitements antirétroviraux, chez les patients adultes infectés par le VIH, prétraités par antirétroviraux (ARV), en échec virologique et naïfs d'inhibiteurs de l'intégrase (INI).

Le dolutégravir est administré par voie orale. Dans l'indication concernée par l'évaluation économique, le dosage recommandé est de 50 mg par jour en une prise.

Le dolutégravir dispose d'une ATU nominative depuis le 14 janvier 2011 et son utilisation est soumise à un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'information validé par l'ANSM depuis le 14 février 2012.

Cette étude soutient une demande d'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

Dans cette indication, l'industriel revendique un SMR important et une ASMR III en termes d'efficacité et de résistance par rapport à raltégravir (Isentress®) chez les patients adultes et adolescents prétraités et infectés par le VIH.

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

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

1.2.1 Analyse coût-efficacité

L'approche sur laquelle repose l'évaluation économique portant sur le dolutégravir (Tivicay®) dans l'indication « traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, chez les adultes prétraités par antirétroviraux (ARV), en échec virologique et naïfs d'inhibiteurs de l'intégrase (INI) » est acceptable au regard des recommandations de la HAS bien qu'elle soulève une réserve importante sur le choix du comparateur.

Le fait de considérer un seul comparateur, le raltégravir, est justifié au regard des données disponibles. Cependant, ce choix limite la portée des conclusions en termes d'efficience. L'ensemble des réserves est détaillé dans l'annexe de l'avis.

1.2.2 Analyse d'impact budgétaire

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

1.3 Conclusion de la CEESP sur l'efficacité

Selon une perspective collective et un horizon temporel vie entière, le RDCR de dolutégravir *versus* raltégravir est estimé à 16 526 € par QALY gagné et à 15 341 € par année de vie gagnée.

L'incertitude sur le RDCR s'explique essentiellement par le coût des traitements de 2^{ème} ligne et de sauvetage. En considérant le coût de la combinaison de traitements dans les différentes lignes le plus élevé possible, le RDCR varie de 16 526 € à 48 197 € par QALY. Au regard des données d'ATU disponibles, cette forte variabilité du RDCR semble fondée sur l'hypothèse la plus défavorable au produit. La CEESP souligne qu'un seul algorithme de traitement a été testé en analyse de référence qui ne garantit pas la prise en compte de toutes les pratiques.

Le prix de dolutégravir TTC revendiqué par l'industriel a également une forte influence sur les résultats du modèle : la stratégie de traitement par dolutégravir est dominante par rapport à la stratégie de traitement par raltégravir avec une baisse de 20% du prix et le RDCR est de 36 261 € par QALY si le prix augmente de 20%. Par ailleurs, une diminution du taux d'actualisation entraîne une diminution du RDCR.

Sur des horizons plus courts, par exemple, à 5, à 10 et à 15 ans, le dolutégravir est dominant. Ces résultats sont liés au fait que le coût du traitement mensuel par dolutégravir est moins coûteux que celui par raltégravir. Selon le modèle, si dans l'analyse de référence en vie entière le dolutégravir est plus coûteux que le raltégravir, c'est en raison des coûts de traitement additionnels induits par une espérance de vie plus longue.

Les différentes analyses de sensibilité déterministes univariées et en scénarios semblent conforter les résultats comparant dolutégravir à raltégravir. Cependant, la réalisation d'une analyse probabiliste fiable n'a pu être conduite compte tenu de la complexité de la structure du modèle. L'absence d'une analyse probabiliste fiable limite la qualité de l'exploration de l'incertitude sur les résultats du modèle.

Enfin, la CEESP souligne que sa conclusion est strictement limitée à l'indication restreinte soumise dans le cadre de cette évaluation économique (traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine en association avec d'autres traitements antirétroviraux chez les patients adultes, prétraités, en échec virologique et naïfs d'inhibiteurs de l'intégrase). La CEESP rappelle que l'AMM obtenue porte sur une indication plus large (traitement du VIH en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, chez les adultes et adolescents à partir de 12 ans).

1.4 Données complémentaires

Des données complémentaires en vie réelle sont attendues afin de conforter les résultats du RDCR en intégrant l'ensemble des comparateurs pertinents. Par ailleurs, la proportion de patients appartenant à l'indication restreinte à laquelle est effectivement prescrit le dolutégravir devra être précisée.

2. Annexe 1 – Contexte de la demande

2.1 Objet de la demande

L'évaluation économique soumise le 12 février 2014 par le laboratoire ViiV Healthcare a été réalisée dans le cadre d'une demande d'inscription de dolutégravir (Tivicay®) sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

2.2 Produit et indication concernés par la demande

Le dolutégravir est un inhibiteur d'intégrase (INI) de nouvelle génération qui empêche l'intégration de l'ADN viral dans l'ADN humain. Le dolutégravir est présenté comme pharmacologiquement et virologiquement différents des autres INI actuellement ou bientôt disponibles sur le marché (raltégravir et elvitégravir), en raison de sa demi-vie plus longue, de l'absence de booster pharmacologique (EVG), d'une faible variabilité pharmacologique intra et interindividuelle, d'un profil de résistance différent et d'une barrière génétique à la résistance plus élevée.

L'évaluation économique porte sur l'indication restreinte : « dolutégravir en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, chez les patients adultes infectés par le VIH, prétraités par antirétroviraux (ARV), en échec virologique et naïfs d'inhibiteurs d'intégrase (INI) ».

Le dolutégravir est administré par voie orale. Dans cette indication, le dosage recommandé est de 50 mg par jour en une prise. Le médicament est disponible sous la forme de boîte de 30 comprimés de 50 mg.

La population cible dans cette indication (patients prétraités en échec virologique) est estimée à 16 558 patients en 2014.

Le dolutégravir est présenté comme étant une nouvelle alternative thérapeutique. Le code ATC de dolutégravir est J05AX12.

Le laboratoire a utilisé dans l'analyse de référence du modèle un prix de [REDACTED] €TTC par boîte. A ce prix, la dépense annuelle moyenne par patient à 3 ans est estimée à [REDACTED] €TTC.

Le montant annuel remboursé est estimé à [REDACTED] €TTC en 2016.

2.3 Historique d'autorisation de mise sur le marché

L'autorisation européenne de mise sur le marché de dolutégravir dans l'indication concernée par la demande a été accordée le 20 janvier 2014. Le dolutégravir est commercialisé depuis le 27 janvier 2014.

2.4 Historique du remboursement

Ce médicament dispose d'une ATU nominative depuis le 14 janvier 2011 pour laquelle le dolutégravir est pris en charge à un prix de [REDACTED] €HT/ boîte de 30 comprimés. Son utilisation est soumise à un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'information validé par l'ANSM depuis le 14 février 2012. Dans le cadre de l'ATU, 91 patients ont été traités par dolutégravir et 175 renouvellements d'ATU ont été autorisés (7^{ème} rapport d'ATU du 24 novembre 2013). En outre, 18 patients ont été traités par dolutégravir dans le cadre d'un EAP « Expanded Access Program » autorisé par l'ANSM le 25 juillet 2012.

Ce médicament est également pris en charge en Allemagne et il est en cours d'évaluation dans la plupart des pays européens au moment de l'évaluation.

2.5 Documents support de l'analyse critique

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

- un rapport de présentation, version février 2014 ;
- un rapport technique, version février 2014;
- une version électronique du modèle économique au format Excel, version février 2014.

Une liste de questions techniques a été adressée à l'industriel le 14 mars 2014. Une réponse écrite a été fournie le 31 mars 2014. L'analyse critique tient compte de ces réponses.

L'analyse critique détaillée est jointe en annexe (annexe 2 : évaluation coût-efficacité). L'analyse critique apprécie la recevabilité de l'évaluation économique au regard du guide méthodologique en vigueur (HAS, 2011).

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- le dossier soumis à la Commission de la transparence, février 2014 ;
- le dossier soumis au CEPS, février 2014 ;
- les publications citées dans le rapport technique (version février 2014).

3. Annexe 2 - Analyse critique détaillée du modèle d'efficacité

3.1 Objectif de l'évaluation économique proposée

3.1.1 Objectif tel que proposé par les auteurs

Cette étude a pour objectif d'évaluer l'efficacité de dolutégravir (Tivicay®) *versus* raltégravir (Isentress®), chez les patients adultes infectés par le VIH, prétraités, naïfs d'inhibiteurs de l'intégrase (INI) en échec virologique, en France, à travers les conséquences cliniques et économiques sur la vie entière.

3.1.2 Analyse critique de l'objectif

L'approche choisie d'une analyse coût-résultat répond à l'objectif d'une évaluation de l'efficacité. Cependant, il est à noter que l'objectif ne permet pas de répondre à la question de l'efficacité de dolutégravir dans la totalité de l'indication et pour l'ensemble des comparateurs. L'évaluation porte sur l'efficacité de dolutégravir *versus* raltégravir uniquement dans la prise en charge des patients adultes prétraités, naïfs d'inhibiteurs de l'intégrase (INI) en échec virologique.

3.2 Choix structurants concernant l'évaluation

3.2.1 Les choix structurants tels que présentés par les auteurs

► L'analyse économique et le choix du critère de résultat

L'analyse mise en œuvre est de type coût utilité prenant le QALY comme critère de résultat de santé. Elle est complétée par une analyse de type coût-efficacité prenant l'année de vie gagnée comme critère de résultat de santé.

Les auteurs précisent qu'ils présentent d'autres résultats de santé exprimés en termes de :

- survenue d'une infection opportuniste ;
- délai avant qu'un patient n'entre en stade SIDA (défini par un nombre de CD4<200 cellules/mm³ ou suite à la survenue d'une infection opportuniste) ;
- survenue d'évènement indésirable ;
- mortalité et cause de mortalité ;
- durée de traitement pour chaque ligne de traitement ;
- nombre de lignes de traitement ;
- nombre de CD4 par an, nombre de CD4 lors du décès ;
- proportion de patients présentant un évènement indésirable sous sa 1ère ligne de traitement (par classe d'évènements indésirables) ;
- développement de résistance.

► La perspective

La perspective retenue est collective.

► L'horizon temporel et l'actualisation

L'horizon temporel choisi par les auteurs est la vie entière.

Le taux d'actualisation des résultats de santé et des coûts est de 4% par an et à 2% par an au-delà de 30 ans. Des taux d'actualisation à 0%, à 2,5%, et à 6% sont pris en compte en analyse de sensibilité.

► La population d'analyse

La population d'analyse porte sur les patients inclus dans l'essai clinique SAILING de non infériorité comparant l'efficacité de dolutégravir *versus* raltégravir. Cette étude de phase III montre la non infériorité puis la supériorité de dolutégravir + un traitement de fond optimisé *versus* raltégravir + un traitement de fond optimisé. Il s'agit de patients adultes, infectés par le VIH, prétraités par des antirétroviraux, naïfs d'inhibiteurs de l'intégrase (INI), et en échec virologique. Dans l'essai clinique SAILING, à l'inclusion, les patients présentent une résistance documentée et qui porte sur au moins deux classes d'ARV différentes.

Les données des essais cliniques ne montrent pas de différences statistiques sur les sous-groupes pré-spécifiés, de ce fait aucune analyse de sous-groupes n'est réalisée dans l'évaluation économique.

Une analyse complémentaire prenant en compte une population de patients résistants au raltégravir est également réalisée.

► Les stratégies comparées

L'étude évalue l'efficacité de dolutégravir en comparaison à raltégravir en association à un traitement de fond optimisé (TFO) chez les patients prétraités et infectés par le VIH, en échec virologique. Le choix du comparateur est fondé sur le fait que seul un essai clinique, l'essai SAILING sus-mentionné, a pu être identifié. Le choix du traitement de fond optimisé en première ligne de traitement est fondé sur l'essai SAILING.

Les auteurs utilisent un algorithme de traitement intégrant différentes lignes de traitement. Une seconde ligne de traitement est définie en fonction de la première ligne reçue, de la résistance aux ARV et du développement potentiel d'une résistance aux INI. Après la seconde ligne, deux lignes de sauvetage sont également envisageables. Ces trois lignes de traitements sont définies à partir des données de vie réelle issues de l'ATU de dolutégravir en France et d'avis d'experts. En outre, sur la base d'avis d'experts, le dolutégravir est maintenu en seconde ligne de traitement s'il n'y a pas de résistance, ce qui n'est pas le cas pour raltégravir.

Une analyse complémentaire est réalisée afin d'évaluer le coût-efficacité de dolutégravir prescrit à l'entrée du modèle et celui de dolutégravir administré après raltégravir, et l'impact de l'utilisation de dolutégravir après échec de raltégravir.

3.2.2 Analyse critique concernant les choix structurants

► L'analyse économique et le choix du critère de résultat

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

Le choix des autres critères de résultats proposés paraît cohérent avec la pathologie. Cependant, l'intérêt de leur utilisation n'est pas justifié.

► La perspective

La perspective retenue est conforme aux recommandations de la HAS.

► L'horizon temporel et l'actualisation

L'horizon temporel est conforme aux recommandations de la HAS.

Le taux d'actualisation est conforme aux recommandations de la HAS.

► La population d'analyse

La population d'analyse correspond à la population de l'indication. L'essai clinique de référence (SAILING) a été réalisé dans 156 centres d'investigations cliniques dont 46 européens incluant des centres français. Le choix de ne pas avoir distingué de sous-population est justifié. Les auteurs

précisent également que le modèle peut être adapté à la prise en compte d'analyses en sous-groupes dans des versions ultérieures si les données des essais cliniques mettent en évidence leur pertinence.

► Les stratégies comparées

Le choix de la stratégie comparée ne permet pas de prendre en compte tous les comparateurs pertinents. Ce choix est argumenté par les auteurs au regard des données disponibles. Une revue de la littérature a été mise en œuvre dans la perspective de conduire des comparaisons indirectes à partir d'une méta-analyse en réseau. Les auteurs précisent que le réseau identifié est disjoint et que les études présentent une très forte hétérogénéité dans le profil des patients inclus, notamment dans l'essai SAILING et celui comparant elvitégravir à ratelgravir, rendant difficile l'exploitation et l'interprétation des résultats de la comparaison indirecte. Par ailleurs, les auteurs précisent que l'intégration de l'elvitégravir, non commercialisé à ce jour, nécessiterait l'élaboration d'hypothèses génératrices d'incertitude. Les auteurs rappellent également qu'à ce jour elvitégravir est un des composants de la spécialité STRIBILD (EVG/cobi/TDF/FTC) qui n'est pas recommandée chez les patients prétraités. Enfin, concernant les inhibiteurs de protéase, les auteurs expliquent, qu'outre les difficultés posées par les comparaisons indirectes, le fait que ces traitements soient inclus dans le traitement de fond optimisé rendrait l'interprétation des résultats difficiles s'ils étaient également considérés comme des comparateurs de dolutégravir. Si le choix du comparateur est justifié au regard des données disponibles, la prise en compte d'un seul comparateur va nécessairement limiter la portée des conclusions du modèle par rapport aux options de traitement existantes en vie réelle.

Le choix de prendre en compte des lignes de traitement et de définir un traitement de fond optimisé est cohérent avec la pathologie. Les auteurs précisent toutefois que cet algorithme est difficile à établir en raison de la diversité des profils de patients et de la diversité des pratiques. La méthodologie de construction de l'algorithme est décrite par les auteurs. Les experts du comité scientifique sont présentés et la méthode mise en œuvre pour recueillir leur avis et obtenir un consensus est détaillée. Selon eux, la démarche garantit la représentativité des pratiques. Si la démarche est acceptable, elle ne garantit néanmoins pas la représentativité des pratiques puisqu'une seule option d'algorithme est testée (même si différentes combinaisons de traitement de fond et de lignes de sauvetage ont été prises en compte).

Par ailleurs, l'hypothèse consistant à maintenir le dolutégravir en seconde ligne de traitement ne semble pas suffisamment justifiée par rapport à son impact potentiel sur les résultats. L'exploration de l'incertitude autour de cette hypothèse mérite en ce sens une attention particulière.

3.3 La modélisation

3.3.1 La modélisation telle que présentée par les auteurs

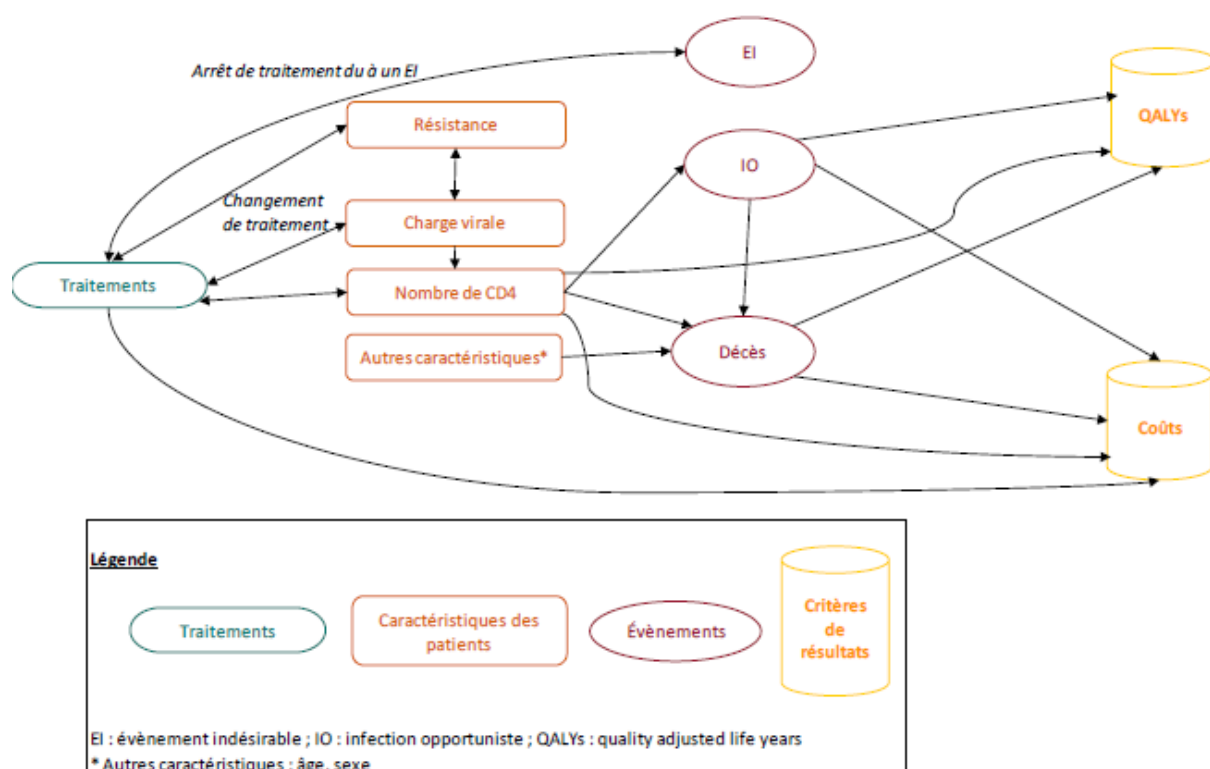
► La structure du modèle

Type de modèle

L'industriel propose l'utilisation d'un modèle nommé « ARAMIS-DTG ». Ce dernier est élaboré selon un processus de micro-simulation de Monte Carlo qui permet de tenir compte de l'hétérogénéité des caractéristiques individuelles des patients sélectionnés d'une façon aléatoire. Le logiciel Excel 2007 a été utilisé pour le développement de ce modèle.

La figure 1 permet de visualiser les interactions envisagées dans le modèle entre le traitement, les caractéristiques des patients, la survenue d'événements et leurs impacts respectifs sur les résultats.

Figure 1: Diagramme d'influence illustrant les interactions du modèle entre le traitement - Source : industriel - rapport dossier médico-économique et de santé publique - Février 2014



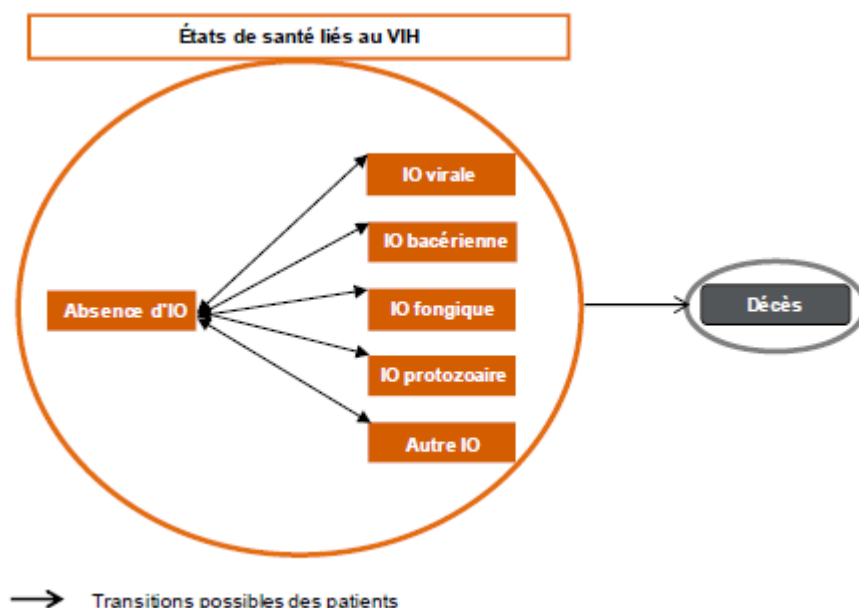
Description des états de santé

Dans le modèle, sept états de santé, dont six liés directement au VIH, sont identifiés :

- absence d'infection opportuniste (IO) ;
- présence d'une infection opportuniste laquelle peut être :
 - virale ;
 - bactérienne ;
 - fongique ;
 - protozoaire ;
 - ou « autre »
- décès.

La figure 2 permet de visualiser les transitions possibles entre les différents états de santé du modèle.

Figure 2: Les états de santé du modèle de Markov - Source : industriel - rapport dossier médico-économique et de santé publique - Février 2014



Un ensemble de variables est défini à l'inclusion dans le modèle. Certaines d'entre elles comme l'âge, la charge virale et le nombre de CD4 se modifient au fur et à mesure que le patient évolue dans le modèle. Elles sont enregistrées dans le modèle en tant que variables de suivi. Ainsi, les auteurs ne définissent pas les états de santé par niveau de CD4, ils considèrent le nombre de CD4 comme une variable continue permettant de traduire l'effet du traitement observé dans les résultats cliniques.

Principales hypothèses simplificatrices sur la structure du modèle et sur les états de santé

Les auteurs présentent un tableau synthétisant l'ensemble des hypothèses énoncées dans le modèle. Ce tableau (p.29 du rapport technique) récapitule les hypothèses structurales, celles sur les états de santé, celles concernant l'extrapolation des résultats dans le modèle, mais également les hypothèses sur lesquelles sont fondées le choix des traitements ou le calcul des probabilités (section 3.4, page 28 du rapport technique). Ainsi, les principales hypothèses récapitulées dans ce tableau sont, pour partie, mentionnées à l'occasion de la présentation des choix structurants et de la structure du modèle. Enfin, les hypothèses évoquées dans ce tableau concernant les changements de traitement pour cause de survenue d'un événement indésirable, en cas d'échec virologique et/ou en cas d'évolution du nombre de CD4 sont abordées dans le paragraphe relatif à l'estimation des probabilités.

Les principales hypothèses simplificatrices portant spécifiquement sur les états de santé et la structure du modèle sont :

- le patient peut ne présenter qu'une seule infection opportuniste (IO) à la fois ;
- une IO est supposée durer 3 mois et, seulement après cette période le patient peut revenir dans l'état de santé sans IO.

La durée des cycles

Dans le modèle, les individus restent dans un état de santé donné pendant au moins un cycle, soit un mois. Au cours de chaque cycle, pour chaque individu, le nombre de CD4 peut varier, des événements indésirables liés au traitement peuvent survenir, l'échec virologique du traitement peut être constaté et un changement de ligne de traitement peut être envisagé.

► La population simulée

La population simulée est définie à partir des caractéristiques individuelles des patients. En effet, selon l'âge, le sexe et le nombre de CD4, chaque patient, est tiré au sort parmi l'ensemble des patients issus de l'étude clinique de phase III, de non infériorité (démontrant également la supériorité), SAILING portant sur les patients présentant le VIH-1, prétraités et naïfs d'INI.

Les auteurs précisent qu'un rapport portant sur le retour d'informations clinico-épidémiologiques (RICE) a été publié par l'équipe de l'INSERM-Unité 943 en février 2013. Ce rapport rend compte des résultats issus de l'analyse de la base de données hospitalières française sur l'infection par le VIH (cohorte FHDH ANRS CO4). Les auteurs justifient à partir de ce rapport l'impossibilité d'utiliser des données issues d'une cohorte française dans le modèle. En effet, si la base de données française permet de décrire l'évolution au cours du temps de la prise en charge et des caractéristiques des patients infectés par le VIH pris en charge à l'hôpital en France, elle ne permet pas d'identifier les patients prétraités, qui constituent la population d'analyse, dans la cohorte.

► Les probabilités

Les auteurs distinguent :

- les probabilités liées à l'efficacité, les probabilités de résistance et de tolérance ;
- les probabilités de transition entre les états de santé qui sont les taux d'incidence des infections opportunistes et les taux de mortalité.

Les probabilités liées à l'efficacité des traitements et les probabilités de résistance et de tolérance.

Les probabilités de rebond virologique et le taux de déclin du nombre de CD4

L'efficacité des traitements dépend du rebond virologique et du nombre de CD4. Les probabilités liées à l'efficacité des traitements sont calculées à partir des paramètres suivants : l'efficacité virologique et l'efficacité immunologique.

- L'efficacité virologique :
 - Le traitement est un succès lorsque la charge virale est indétectable (<50 cp/ml) au cours des 48 semaines suivant l'initiation d'une ligne de traitement. Les données d'efficacité relatives à la première ligne de traitement proviennent de l'essai clinique SAILING. Les données d'efficacité relatives aux lignes de traitement suivantes reposent sur les essais cliniques BENCHMRK (évaluant l'efficacité de raltégravir + traitement de fond *versus* placebo+ traitement de fond) et MOTIVATE (évaluant l'efficacité du maraviroc + traitement de fond *versus* placebo+ traitement de fond).
 - Après un succès du traitement, un rebond virologique peut survenir. Il se définit comme une charge virale ≥ 50 cp/ml au-delà de 48 semaines suivant l'initiation d'une ligne de traitement. La probabilité mensuelle de rebond virologique est calculée à partir des données de l'essai BENCHMRK. Par ailleurs, les auteurs font l'hypothèse que cette probabilité est constante et identique entre les deux stratégies entre les semaines 48 et 96 et entre les semaines 96 et 240.
- L'efficacité immunologique correspond à la restauration immunologique et se traduit par le nombre de CD4. Le gain de CD4 au cours des 11 premiers mois repose sur l'essai clinique SPRING-1 comparant dolutégravir à éfavirenz + une association fixe d'INTI ABC/3TC (KIVEXA) ou TDF/FTC (TRUVADA) chez des patients naïfs infectés par le VIH-1. Au-delà de 11 mois, le gain en CD4 se fonde sur l'essai BENCHMRK. Les auteurs précisent que le gain en CD4 des patients ayant une charge virale indétectable est supposé identique pour tous les patients quelle que soit la ligne de traitement considérée. Lorsque toutes les lignes de traitement ont été mises en œuvre, le déclin du nombre de CD4 intervient 12 mois après l'échec de la dernière ligne de traitement.

Les probabilités associées à la résistance au traitement

Le modèle prend en compte seulement la probabilité de résistance aux INI. L'apparition de résistance aux INI se traduit par une diminution du nombre de stratégies de sauvetages possibles et de l'efficacité de la stratégie suivante. La probabilité de survenue de résistance aux INI après échec de la 1^{ère} ligne de traitement se fonde sur les données de l'essai SAILING. Cette probabilité s'applique indépendamment de la période au cours de laquelle survient l'échec virologique.

Les probabilités associées à la tolérance

Les probabilités portant sur les données de tolérance prises en compte dans le modèle concernent uniquement la proportion des événements indésirables entraînant un arrêt de traitement (dolutégravir : 1,96%.vs raltégravir : 3,59%). Ces données sont issues de l'essai SAILING.

Les auteurs indiquent que les autres événements ne sont pas intégrés dans le modèle. Ils justifient ce choix en mentionnant qu'aucune différence entre les deux bras n'a été observée au cours de l'essai clinique SAILING concernant la survenue d'effets indésirables.

Les probabilités associées aux infections opportunistes et à la mortalité

Les probabilités associées aux infections opportunistes

Les probabilités associées au risque de survenue d'IO aiguë dépendent des antécédents d'IO, du nombre de CD4 et du temps écoulé depuis le début de la prise en charge par ARV et du type d'ARV reçu par le patient. L'incidence des différentes IO est estimée au cours d'une période de 3 ans à compter de l'instauration d'un traitement par ARV.

Ces probabilités sont calculées à partir de l'étude « Art Cohort Collaboration » publiée en 2005 qui regroupe les données de 13 études de cohorte réalisées à travers l'Europe et les Etats-Unis.

Les probabilités de décès

La mortalité est définie selon 3 causes de décès : la mortalité toute cause confondue hors VIH, la mortalité liée au VIH et la mortalité liée aux IO.

La mortalité toutes causes confondues est égale à la mortalité naturelle non imputable à la mortalité spécifique liée au VIH. Les données de mortalité naturelle sont issues des données françaises du centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (cépiDc-Inserm) rendant compte des taux de décès en 2010 en France métropolitaine.

Les taux de mortalité liés au VIH et aux IO utilisés par Yazdanpanah et *al.* (2003) et provenant d'une étude conduite sur une cohorte de 685 patients non traités et infectés par le VIH du centre hospitalier de Tourcoing en France sont utilisés dans le modèle. De façon plus précise, les patients inclus dans cette cohorte ont été inclus entre le 1^{er} janvier 1987 et le 1^{er} septembre 1992, et suivis jusqu'au 31 décembre 1992. Les taux de mortalité sont estimés selon le stade de gravité de la maladie (patients VIH non SIDA ; patients SIDA en phase aiguë d'une IO ; patients SIDA à distance de la survenue d'une IO). Enfin, l'étude observationnelle américaine MACS (Multicenter AIDS Cohort Study) portant sur 6 972 hommes homosexuels et bisexuels séropositifs et suivis au cours de leur infection est également utilisée pour pallier le problème des données manquantes de l'étude française en alimentant le modèle par les taux de mortalité associés à des IO autres que bactériennes, protozoaire, virale ou fongique.

3.3.2 Analyse critique concernant la modélisation

► La structure du modèle

Type de modèle

La structure du modèle reprend certaines caractéristiques du modèle CEPAC qui a été développé par les équipes d'Harvard et de Yale à partir de la fin des années 90. Le modèle CEPAC, financé

par la recherche publique, est utilisé pour résoudre divers problèmes de santé publique liés au VIH dans différents pays dont la France.

Ainsi, le modèle soumis est un modèle de micro-simulation dont le niveau de complexité et le temps de calcul sont importants. Le choix d'une modélisation construite selon un processus de micro-simulation de Monte Carlo répond à la question posée et il est compatible avec les connaissances actuelles sur l'évolution de l'histoire de la pathologie étudiée. Cependant, selon la littérature portant sur ce type de modélisation (Mauskopf et al., 2013), le choix de ce modèle ne facilite pas la réalisation d'analyses de sensibilité probabilistes.

Description des états de santé

Les états de santé retenus dans le modèle de Markov répondent à la description de l'évolution naturelle du VIH dans le contexte des patients infectés et prétraités par des associations contenant des traitements antirétroviraux. Les 5 états associés aux infections opportunistes (virale, bactériale, fongique, protozoaire et autres) ont été récemment utilisés dans différentes structures de modélisations économiques du VIH (Kuhne et al., 2010, Contreras-Hernandez et al., 2010 ; Chaudary et al., 2011). A l'instar de Kuhne et al. (2010, ARAMIS Markov state transition Diagram, p82), les principales infections opportunistes auraient pu être davantage décrites en précisant que les infections virales regroupent, par exemple, l'hépatite B et C et les pneumonies, l'herpès et le sarcome de Kaposi.

Par ailleurs, les auteurs considèrent que le nombre de CD4 est une variable continue. Ce choix permet selon eux d'inclure directement dans le modèle le gain en CD4 observé dans l'essai clinique et ses conséquences immédiates sur les résultats de santé, mais ils ne discutent pas le fait que ce choix se traduit par un niveau de complexité et un temps de calcul long. D'autres modèles définissent les états de santé selon des catégories du niveau de CD4.

Principales hypothèses simplificatrices sur les états de santé et la structure du modèle

Les auteurs mentionnent de façon explicite toutes les hypothèses sur lesquelles se fonde le modèle. Le tableau 6 (page 29 du rapport technique) reprend des hypothèses d'ordre très différent, mais il est néanmoins utile et permet plus de transparence. Ce tableau précise également les sources qui sont utilisées pour justifier le choix de la plupart des hypothèses (comité scientifique, modèle ARAMIS, modèle CEPAC, essais cliniques...). A plusieurs reprises, la source indiquée est le recours à un comité scientifique, ce choix est justifié compte tenu du manque de données cliniques disponibles. Enfin, pour certaines hypothèses, la source n'est pas mentionnée sans que cela soit justifié. Ces hypothèses concernent principalement l'estimation des probabilités, elles sont récapitulées dans l'analyse critique relative à l'estimation des probabilités.

Concernant les hypothèses propres aux états de santé et à la structure du modèle, l'hypothèse selon laquelle les patients ne présentent qu'une seule IO à la fois a également été retenue dans le modèle CEPAC. Compte tenu de la très faible probabilité associée à la présence simultanée de deux infections opportunistes en vie réelle, cette hypothèse est acceptable et ne devrait pas avoir d'impact significatif sur les résultats.

Prise en compte de la dimension temporelle et durée des cycles

La façon dont la dimension temporelle est prise en compte dans le modèle est correctement décrite. La prise en compte des cycles mensuels dans la modélisation semble cohérente avec celle proposée dans d'autres modélisations économiques portant sur le VIH.

► La population simulée

Les caractéristiques individuelles retenues de la population simulée permettent d'initialiser un modèle de micro simulation au regard de la littérature disponible sur la modélisation économique portant sur le VIH. Les variables de l'essai SAILING utilisées (age, sexe, ARN VIH-1, taux de CD4, présence de résistance associée aux classes d'ARV suivantes) ne présentent aucune donnée manquante à l'inclusion.

Le recours aux données de l'essai SAILING plutôt qu'à des données issues de la cohorte française paraît justifié. Cependant, les informations sur la prise en charge des patients traités à l'hôpital ainsi que l'évolution de leurs caractéristiques auraient pu être utilisées pour discuter la comparabilité entre les données de l'essai pivot SAILING et les données françaises en vie réelle.

► Les probabilités

Les probabilités liées à l'efficacité des traitements et les probabilités de résistance et de tolérance

D'une façon générale et quel que soit le type de données (efficacité ou tolérance), les références précisant les sources alimentant le modèle sont bien mentionnées. Cependant, deux remarques peuvent être mentionnées :

- Les auteurs ne décrivent pas les limites d'utilisation des essais cliniques BENCHMRK et MOTIVATE pour alimenter les données du modèle au-delà de la première ligne de traitement. D'une part, ces essais n'intègrent pas dolutégravir. D'autre part, la différence au niveau des designs de ces études et son impact sur la comparabilité des populations incluses avec celle de la population simulée ne sont pas discutés.
- La source justifiant l'hypothèse selon laquelle l'évolution du taux de rebond virologique et du nombre de CD4 après 5 ans est égale à celle utilisée entre la deuxième et la cinquième année n'est pas précisée.

Les probabilités de rebond virologique et le taux de déclin du nombre de CD4

Les formules de calcul des probabilités mensuelles du rebond virologique à partir de 48 semaines et le taux annuel de déclin du nombre de CD4 sont claires. Les auteurs décrivent les différentes sources de données (SAILING, MOTIVATE et BENCHMRK) en termes d'âge, de sexe, de nombre d'ARN VIH-1 et nombre de CD4. Cependant, ils ne discutent pas l'impact des différences observées entre la population des essais. On note, par exemple, une différence non négligable du pourcentage de femmes entre la cohorte du modèle (32,3%) et les populations des deux autres essais cliniques (11% pour MOTIVATE et 12,6 pour BENCHMRK).

Concernant le calcul des probabilités de rebond virologique au-delà de la première ligne de traitement, les auteurs estiment qu'en vie réelle les traitements sont moins efficaces (Mauskopf, 2012 ; Simpson, 2012). Pour tenir compte de cette moindre efficacité, ils multiplient arbitrairement par 3 le taux de rebond virologique observé lors de l'essai clinique BENCHMRK après la seconde année. En ce qui concerne l'estimation du déclin du nombre de CD4, trois remarques peuvent être mentionnées :

- L'utilisation de la valeur moyenne du taux de déclin du nombre de CD4 à partir de l'équation du taux annuel de déclin du nombre de CD4 (Mauskopf et al., 2012) dans l'analyse de référence est un choix conservateur par rapport à l'utilisation d'une valeur moyenne issue des données SAILING (cf. analyse de sensibilité en scénario).
- La méthode de calcul concernant l'ajustement de l'augmentation du nombre de CD4 pour les patients avec charge virale indétectable n'est pas suffisamment détaillée (p 35-36 du rapport technique).
- Les auteurs ne précisent pas la source justifiant l'hypothèse selon laquelle « le nombre de CD4 augmente uniquement en cas de succès virologique et est constant chez les patients en échec virologique avant la dernière ligne de traitement ».

Les probabilités associées à la résistance au traitement

Les auteurs ont retenu une hypothèse qui peut être favorable au dolutégravir en extrapolant à long terme la probabilité de survenue de résistance aux INI associées aux patients de l'essai SAILING en échec thérapeutique de 1^{ère} ligne indépendamment de la période où survient l'échec virologique. L'essai SAILING montre en effet que les patients sous dolutégravir développent moins de

résistance aux INI que ceux sous raltégravir, cependant les auteurs ne donnent pas d'argument permettant de corroborer le fait que la probabilité de résistance est constante dans le temps.

Les probabilités associées à la tolérance

L'industriel indique que seuls les événements indésirables entraînant des arrêts de traitement sont considérés dans le modèle. Cette hypothèse est plutôt en faveur de dolutégravir : les sorties dans le groupe raltégravir sont numériquement supérieures, mais il n'y a pas de différence statistiquement significative.

Les probabilités associées aux infections opportunistes et à la mortalité

Les probabilités associées aux infections opportunistes

Les auteurs n'expliquent pas les raisons pour lesquelles les données françaises sur l'incidence des infections opportunistes (en fonction du nombre de CD4 et de la durée de traitement par ARV) n'ont pas pu être utilisées. Les données étrangères utilisées (ART Cohort Collaboration) provenant de la publication d'Arminio et al. (2005) sont relativement anciennes, les auteurs auraient pu discuter leur comparabilité aux caractéristiques individuelles de la population simulée.

La probabilité de décès

Les taux de mortalité liés au VIH et aux IO sont principalement calculés à partir de données d'une cohorte française de patients inclus entre 1987 et septembre 1992 et suivis jusqu'au 31 décembre 1992, non traités et infectés par le VIH. Ce choix pourrait conduire à une surestimation des taux de mortalité liés aux infections opportunistes : les patients de la cohorte à cette époque ne sont pas traités. Les auteurs reconnaissent que ces données françaises, seules disponibles sur les taux de mortalité liés au VIH et aux infections opportunistes, sont anciennes. Pour limiter ce risque de surestimation, ils les ajustent à l'aide des données de Cole et al. (2003) pour tenir compte des effets bénéfiques des traitements ARV sur la mortalité liée au VIH. Le choix des données est correctement justifié par les auteurs au regard des données disponibles.

Les sources permettant de pallier le manque de données sur la mortalité dans l'essai SAILING et d'alimenter *in fine* le modèle sont clairement mentionnées.

Enfin, les auteurs précisent que, par hypothèse, la mortalité « autre cause » est multipliée par un ratio afin de prendre en compte la mortalité additionnelle chez les patients infectés par le VIH par rapport à la population générale. Ce point aurait pu être davantage discuté dans la mesure où il pose la question d'une éventuelle surestimation de la mortalité.

3.4 Mesure et valorisation des états de santé

3.4.1 Evaluation des résultats de santé telle que présentée par les auteurs

► Méthode et données

Analyse en coût par QALY

Les résultats de santé dépendent de l'état dans lequel se trouve le patient : l'infection par le VIH et la présence d'une infection opportuniste.

Différents niveaux d'utilité sont associés à la présence d'une infection opportuniste en fonction de la catégorie de l'infection : bactérienne, protozoaire, fongique, virale ou autres. L'infection par le VIH est stratifiée en fonction du nombre de CD4. Différents niveaux d'utilité sont envisagés en fonction du nombre de CD4 pour lequel six classes sont définies : 0-49 ; 50-99 ; 100-199 ; 200-349 ; 350-499, ≥ 500 .

Aucune relation additive ou multiplicative n'est supposée entre les différentes utilités ; l'utilité la plus faible entre celle associée à la présence d'une infection opportuniste et celle associée à l'infection par le VIH est retenue.

Les scores d'utilité associés aux différentes classes de nombre de CD4 proviennent de trois essais cliniques : SPRING-2, SINGLE et FLAMINGO. Ces trois essais testent l'utilisation de dolutégravir chez les patients naïfs de traitement en le comparant respectivement à atripla, raltégravir et à darunavir/ritonavir. Ces essais fournissent des utilités associées à chacune des six classes du nombre de CD4. Ces scores sont obtenus à partir du questionnaire EQ5-D proposé aux patients lors de leur inclusion dans ces essais cliniques. Les données de ces trois essais sont empilées sans ajustement spécifique sur le design de l'essai ou sur les caractéristiques de la population dans la mesure où le profil des patients inclus en termes d'âge, de sexe, du taux de CD4 et de charge virale est proche. Par ailleurs, les auteurs précisent que la matrice de pondération française de Chevalier et *al.* (2010) est utilisée pour générer des utilités à partir des données issues des trois essais sus-mentionnés.

Les scores d'utilité associés aux infections opportunistes sont issus de l'étude de Paltiel et *al.* 1998. Dans cette étude, un questionnaire MOS_HIV a été rempli par des patients. Leurs réponses sont transformées en scores d'utilité. La démarche retenue dans cette étude est explicitée de la façon suivante : des scores d'utilité sont attribués en fonction de la réponse au questionnaire. Ces scores représentent, par hypothèse, ceux obtenus en utilisant une échelle d'évaluation. La formule de transformation suivante est ensuite appliquée afin de passer d'une valeur d'échelle à un score TTO : $TTO = 1 - (1 - \text{score obtenu par échelle d'évaluation})$.

Les auteurs précisent que l'utilisation de l'utilité minimale surestime l'impact des infections opportunistes pour les patients avec un nombre de CD4 <100 et, inversement, le sous-estime pour les patients ayant un nombre de CD4 > 200. Une analyse complémentaire réalisée en prenant en compte seulement les utilités fondées sur l'EQ5D montre cependant que le choix d'intégrer des données issues de Paltiel et *al.* 1998 a un impact très faible sur les résultats.

Les auteurs précisent que le questionnaire EQ5D utilisé au cours des études cliniques pivotales n'a pas permis de renseigner la qualité de vie affectée par la présence d'événements indésirables. Ainsi, aucun décrétement d'utilité n'est pris en compte en cas de survenue d'effets indésirables.

Analyses sur des critères d'autres résultats de santé

Les auteurs ont réalisé une analyse en prenant les années de vie gagnées actualisées et non actualisées comme critère comme résultat de santé.

D'autres résultats de santé sont présentés dans le rapport technique (cf. p. 8 choix structurants).

► Résultats

Analyse en coût par QALY

Les scores d'utilité liés à chaque état d'infection opportuniste et selon la classe de nombre de CD4 sont mentionnés ; ils sont récapitulés dans le tableau 2.

Tableau 2. Données d'utilité fonction du nombre de CD4 et des infections opportunistes aiguës (source : rapport technique, février 2014)

Utilité	
Nombre de CD4	
0-50	0,830
50-100	0,860
100-200	0,870
200-350	0,900
350-500	0,900
>500	0,900
IO	
Bactérienne	0,561
Protozoaire	0,652
Virale	0,561
Fongique	0,652
Autres	0,561

En termes de différentiel d'années de vie pondérées par la qualité de vie, les auteurs estiment que le traitement incluant dolutégravir représente un gain en termes de QALY de 0,345 par rapport à celui incluant raltégravir. Le différentiel d'utilité n'est pas modifié lorsque seules les données d'utilité issues des trois essais cliniques et fonction du nombre de CD4 sont prises en considération.

Analyses sur des critères d'autres résultats de santé

En termes de différentiel d'années de vie, les auteurs estiment que le traitement incluant dolutégravir représente un gain de 0,758 année de vie non actualisée et 0,372 année de vie actualisée par rapport à celui incluant raltégravir.

3.4.2 Analyse critique de l'estimation des résultats de santé

► Méthode et données

Les sources de données pour valoriser les utilités associées aux états de santé sont présentées de façon claire.

Le choix de prendre en compte l'utilité associée d'une part de la présence du VIH et d'autre part d'une infection opportuniste paraît cohérent avec la pathologie. Ces deux éléments sont susceptibles d'impacter la qualité de vie. Le choix de ne pas avoir combiné ces utilités semble cohérent avec les données disponibles et le risque important de double compte entre l'utilité associée à chacun de ces deux paramètres. En outre, le fait que les données intégrées dans le modèle proviennent de deux sources distinctes utilisant des méthodes de révélation des préférences différentes a très peu d'impact sur les résultats.

Concernant les scores d'utilités associés aux différentes classes de nombre de CD4, le choix de ne pas avoir utilisé SAILING est justifié par le fait que les résultats sont incohérents avec la littérature scientifique. Pour les auteurs, les incohérences dans les données obtenues s'expliquent par le faible nombre de patients appartenant à certaines classes de nombre de CD4. Les auteurs se réfèrent à trois autres essais, portant sur des populations différentes à celle de la population simulée, qui proposaient un questionnaire EQ5D.

Concernant les scores d'utilités associés aux infections opportunistes, la méthode de recueil des utilités et de leur valorisation est peu décrite. Les auteurs justifient le choix de la référence au motif qu'elle a déjà été utilisée dans un autre modèle en France. Cependant, la méthode utilise une transformation qui n'est pas recommandée par le guide HAS et qui repose sur une double transformation : transformation de réponse aux questionnaires MOS_HIV en valeur d'utilité correspondant à celles d'échelle d'évaluation et de ces valeurs à celles qui auraient été obtenues à partir de la méthode TTO. Enfin, cette étude repose sur des données étrangères dont la transposabilité au contexte français n'est pas discutée par les auteurs. La prise en compte des données issues de cette étude a cependant peu d'impact sur les résultats du modèle et les auteurs proposent une analyse ne les incluant pas.

En analyse de sensibilité, une autre étude est utilisée pour définir des utilités associées aux différentes classes de nombre de CD4. Cette étude se fonde sur le questionnaire SF36 qui n'est pas recommandé par la HAS ; le fait de ne pas l'avoir prise en compte en analyse de référence est justifié. Cependant, les auteurs ne précisent pas quelles sont les autres sources qui auraient pu être utilisées, notamment en ce qui concerne l'utilité associée aux différents types d'infections.

Les auteurs justifient de ne pas avoir considéré de désutilité associée à la survenue d'événements indésirables au motif qu'aucune différence entre les deux bras n'a été observée au cours de l'essai clinique SAILING concernant les effets indésirables des traitements. Pour les auteurs, cette hypothèse est conservatrice puisque la proportion de patients ayant eu un événement indésirable entraînant un arrêt de traitement est plus élevée dans le groupe raltégravir (3,59%) que dans le groupe dolutégravir (1,96%) dans l'essai SAILING. Les arguments mentionnés par les auteurs ne garantissent pas que cette hypothèse soit conservatrice. En effet, seuls les pourcentages d'événements indésirables sont mentionnés, le type d'événements indésirables n'est pas précisé. Or, différents événements n'ont pas le même impact en termes d'utilité. Si les événements indésirables relatifs à dolutégravir entraînent des pertes d'utilité plus importantes que celles associées aux événements indésirables de raltégravir, alors l'hypothèse n'est pas nécessairement en défaveur du produit évalué.

► Résultats

Analyse en coût par QALY

Les scores d'utilité associés à chaque classe de nombre de CD4 et à chaque type d'infection sont clairement présentés.

Analyses sur d'autres critères de résultats de santé

Les résultats de santé exprimés en termes d'années de vie gagnées actualisées et non actualisées sont clairement présentés.

Pour les autres critères, les différences entre dolutégravir et raltégravir sont présentées généralement sous forme de pourcentage. Seule la différence d'événements constatés est exprimée, sans que les coûts associés à ces résultats ne soient pris en compte. L'interprétation de ces résultats n'est pas évidente.

3.5 Mesure et valorisation des coûts

3.5.1 Evaluation des coûts telle que présentée par les auteurs

► Coûts pris en compte

Les différentes catégories de coûts prises en considération sont les suivantes :

- coûts des soins effectués en routine incluant les coûts
 - d'hospitalisations et de visites ambulatoires ;
 - des tests effectués en routine en laboratoire (à l'exception des mesures de CD4, de la charge virale et des tests génotypiques de résistance) ;
 - de procédures cliniques ;
 - de traitements prophylactiques d'infections opportunistes ;
 - de traitements du VHB et du VHC ;
 - liés à la prise en charge d'anomalies lipidiques et métaboliques.
- coûts de la prise en charge des infections opportunistes aiguës ;
- coûts des antirétroviraux ;
- coûts des tests incluant les coûts de :
 - la numération des CD4 ;
 - la mesure de la charge virale ;

- des tests génotypiques de résistance.
- coûts d'initiation et de changement de ligne de traitement (consultations auprès d'un infirmier et d'un médecin spécialiste) ;
- coûts des décès (mois précédant le décès).

Seuls les coûts directs sont pris en compte dans l'analyse. Il est précisé qu'aucune donnée fiable renseignant les pertes de productivité liées au taux de CD4 n'a été identifiée dans la littérature.

Les coûts associés aux événements indésirables des traitements ne sont pas pris en compte.

► **Mesure, valorisation et calcul des coûts**

Mesure des coûts

L'étude française de Sloan *et al.* (2012) est utilisée pour mesurer les ressources consommées dans le cadre des coûts des soins effectués en routine, de la prise en charge des différents types d'infection opportuniste et du mois précédant le décès.

Le coût des traitements antirétroviraux dépend en partie de la posologie usuelle de chaque traitement. Ces posologies sont récapitulées dans un tableau pour chaque molécule prise en compte dans une des lignes de traitement du modèle et par classe thérapeutique.

L'essai SAILING est utilisé pour estimer les traitements consommés dans le cadre du traitement de fond optimisé en première ligne de traitement.

Le rapport d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative pour dolutégravir et l'avis des experts sont les principales sources utilisées pour mesurer les coûts de traitement associés à la deuxième ligne avec et sans résistance et en fonction de la première ligne de traitement ainsi que ceux associés aux lignes de sauvetage.

Les auteurs considèrent que les tests de résistance sont pratiqués à l'entrée des patients dans le modèle et avant un changement de ligne de traitement. Les tests de la charge virale et du taux de CD4 sont considérés comme étant pratiqués tous les mois les trois premiers mois suivant l'initiation d'un traitement puis tous les trois mois.

Chaque changement de ligne de traitement est supposé induire une visite chez un spécialiste et le recours à un infirmier.

Valorisation des coûts

La valorisation des ressources est fondée sur des données françaises. Les coûts unitaires des traitements, d'une visite chez un spécialiste et du recours à un infirmier proviennent des données de l'Assurance maladie. Les tarifs conventionnels de 2012 sont utilisés. Les prix des tests sont basés sur la nomenclature des actes. Les coûts issus de la littérature scientifique sont exprimés en euros 2012. Les données ont été mises à jour à partir de l'indice des prix à la consommation de l'INSEE.

Calcul du coût

Les coûts mensuels obtenus à partir de l'étude de Sloan *et al.* 2012 sont présentés. Ainsi, sont précisés :

- les coûts mensuels de prise en charge stratifiée en fonction du nombre de CD4 et en fonction de la présence ou non d'antécédents d'infection opportuniste ;
- les coûts mensuels par infection opportuniste ;
- le coût du mois précédant le décès en fonction de la cause de décès (avec ou sans antécédent d'infection opportuniste et présence d'une infection opportuniste).

Concernant les coûts des traitements, l'algorithme de traitement considéré dans le modèle et la proportion d'utilisation des différentes combinaisons thérapeutiques envisagées sont utilisés pour

calculer le coût des différentes lignes de traitement. Les coûts associés à chaque ligne de traitement sont présentés.

Les coûts unitaires des tests pris en compte dans le modèle sont également présentés.

Les coûts sont appliqués aux états ainsi qu'à chacun des traitements évalués en fonction de la ligne de traitement. Selon l'état de santé du patient, les coûts des soins effectués en routine s'additionnent aux coûts des infections opportunistes, aux coûts de décès, aux coûts des traitements, aux coûts des tests et/ou de changement de ligne de traitement. Les auteurs indiquent que ce mode de calcul peut générer deux sources potentielles de double compte. La première concerne l'addition entre les coûts des soins en routine et les coûts liés au décès et/ou ceux liés à une infection opportuniste. La seconde porte sur la somme entre les coûts des soins en routine et ceux associés à un changement de traitement. L'impact d'un éventuel double compte sur les résultats est testée, il est faible (cf. résultats de l'analyse de coût).

► Résultats de l'analyse de coût

A partir du modèle, le coût total associé à chaque stratégie de traitement est estimé. La stratégie avec dolutégravir est estimée à 391 273 € celle avec raltégravir est estimée à 385 568 €. Sur la vie entière, le différentiel de coût est de 5 705 €. Les auteurs précisent que ce différentiel s'explique par l'allongement de la durée de vie avec dolutégravir. Les coûts additionnels d'une prise en charge plus longue ne sont pas compensés par les économies liées aux prix de dolutégravir qui est inférieur à celui de raltégravir.

Les différents coûts liés aux deux stratégies comparées sont présentés dans le tableau 3.

Tableau 3. Détail des coûts par stratégie Source Rapport technique, février 2014

	TIVICAY		ISENTRESS		Différence
ARV (coût total)	324 932	83,0%	318 339	82,6%	6 593
1 ^{ère} ligne	57 533	-	54 523	-	3 010
Lignes suivantes (2 à 4)	267 398	-	263 816	-	3 582
Soins effectués en routine	53 721	13,7%	54 583	14,2%	-862
Décès	4 477	1,1%	4 618	1,2%	-141
Tests	4 344	1,1%	4 196	1,1%	148
IO	2 493	0,6%	2 643	0,7%	-150
Changement de traitement	1 306	0,3%	1 188	0,3%	118

L'analyse réalisée afin de mesurer l'impact d'un éventuel double compte montre que le retrait des coûts liés aux changements de ligne de traitement se traduit par une légère diminution du différentiel de coût entre dolutégravir et raltégravir : le différentiel passe de 5 705 € à 5 699 €.

3.5.2 Analyse critique de l'évaluation des coûts

► Coûts pris en compte

Les coûts intégrés dans le modèle sont présentés de façon claire et détaillée par les auteurs. La prise en compte des seuls coûts directs satisfait aux recommandations de la HAS.

Les coûts associés à la prise en charge en routine, à la prise en charge des infections et des décès proviennent d'une étude française. Le rapport détaille les postes de coûts pris en compte dans le cadre de la prise en charge en routine dans cette étude, mais ne précise pas ceux associés au mois précédant le décès.

Les auteurs précisent qu'en l'absence de visibilité sur les coûts intégrés au titre de la prise en charge en routine dans l'étude de Sloan et al. 2012, les dépassements d'honoraires et les coûts de transport n'ont pas été pris en compte afin d'éviter un éventuel double compte. Les auteurs indiquent par ailleurs que les dépassements d'honoraires sont rarement pratiqués dans la prise en charge du VIH et que les patients se rendent aux consultations par leurs propres moyens pour la plupart d'entre eux. Ces précisions laissent supposer qu'une éventuelle non prise en compte des

dépassements d'honoraires ne devrait pas impacter fortement les résultats. En revanche, les éléments apportés concernant les coûts de transport ne sont pas suffisants pour garantir que l'impact de leur non prise en compte est faible.

Comme pour la mesure des résultats de santé, les auteurs justifient de ne pas avoir considéré les coûts associés à la survenue d'évènement indésirable en se basant sur le fait qu'aucune différence entre les deux bras n'a été observée au cours de l'essai clinique SAILING concernant les effets secondaires. Cependant, le type d'évènement et la concordance des coûts associés aux effets indésirables des deux traitements ne sont pas discutés.

► **Mesure, valorisation et calcul des coûts**

Mesure des coûts

Les sources de référence sont précisées de façon claire par les auteurs pour l'ensemble des ressources.

La méthode d'estimation des ressources consommées est globalement bien décrite pour les coûts estimés directement dans le cadre de cette évaluation. Les auteurs précisent que le détail des coûts utilisés dans l'étude de Sloan et *al.* 2012 est confidentiel. Un membre du comité d'expert ayant connaissance des données sources a fait part de l'absence de double compte dans la mesure des coûts associés aux soins en routine, aux infections opportunistes et au décès. Par ailleurs, les auteurs précisent que l'étude de Sloan et *al.*, 2012 mentionne explicitement que les coûts liés aux traitements et aux tests ne sont pas pris en compte. La mesure des différents postes de coût, pris indépendamment, ne devrait donc pas présenter de double compte. Cependant, cela ne permet pas de garantir l'absence d'un double compte lors du calcul du coût par état de santé.

Concernant le choix de la fréquence des tests, les auteurs précisent que ce choix relève d'une hypothèse proposée par le comité scientifique en raison de sa conformité à la pratique clinique. Les auteurs précisent en outre que le coût de l'ensemble des tests représente une part très faible du coût global et donc que cette hypothèse n'a qu'un faible impact sur les résultats.

Concernant la prise en charge des infections opportunistes bactériennes, il est précisé que le coût de leur prise en charge pourrait être surestimé par rapport aux nouvelles recommandations de prise en charge des infections opportunistes bactériennes. L'impact de cette surestimation sur les résultats du modèle n'est pas testé en analyse de sensibilité, ni discuté par les auteurs.

Valorisation des coûts

La méthode de valorisation des coûts est conforme aux recommandations de la HAS. Les sources utilisées pour valoriser les coûts qui ne sont pas issus de la littérature sont clairement mentionnées. Cependant, la façon dont les coûts dans l'étude de Sloan et *al.* sont valorisés n'est pas mentionné par les auteurs dans le rapport technique. L'étude de référence a permis de vérifier que les coûts mensuels mentionnés sont fondés sur l'ENCC pour ce qui est des hospitalisations (données 2004-2005) et des tarifs en vigueur pour les actes (données 2008). Les auteurs ont actualisé ces coûts à partir de l'indice des prix à la consommation. Par ailleurs, ils indiquent que sur l'année 2010-2011 le coût moyen des maladies dues à une infection par le VIH estimé par l'ATIH a augmenté plus que l'inflation. La prise en compte de cette évolution serait en faveur du dolutégravir dans la mesure où les coûts de prise en charge en routine sont plus importants pour raltégravir.

Calcul du coût

Le calcul des coûts est clairement explicité. En outre, les auteurs mentionnent les éventuelles sources de double compte et proposent des analyses afin d'en mesurer l'impact. Une remarque de forme, le tableau présentant les coûts associés aux différentes lignes de traitement ne précise pas l'unité de temps dans laquelle ces coûts sont exprimés.

► **Résultats de l'analyse de coût**

Les résultats de l'analyse sont présentés de façon claire et détaillée par les auteurs.

Le différentiel de coût associé à l'analyse testant un éventuel double compte entre les coûts associés à la prise en charge en routine et ceux associés aux décès et aux infections opportunistes ne sont pas présentés. La modification observée sur le RDCR (cf. partie 3.6.1) indique que son impact sur le différentiel de coût est plus important que celui relatif au retrait des coûts associés aux changements de ligne.

La répartition des coûts entre les financeurs n'est pas discutée.

3.6 Présentation des résultats et analyses de sensibilité

3.6.1 Présentation par les auteurs

► Résultats de l'étude économique

Concernant l'analyse de référence, le ratio différentiel coût/résultat (RDCR) de la stratégie évaluant dolutégravir par rapport à raltégravir est de 16 526 € par QALY gagné et de 15 341 € par année de vie gagnée.

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

Analyse de sensibilité déterministe

Les analyses de sensibilité déterministes sont effectuées en utilisant le même échantillon que l'analyse de référence (500 000 patients) afin de comparer les résultats des différentes analyses de sensibilité à ceux de l'analyse de référence. Les bornes inférieures et supérieures des différents paramètres étudiés sont définies par les estimations de la variance (Ex. intervalle de confiance à 95%) et reposent, pour certaines, sur des hypothèses.

Les analyses de sensibilité réalisées portent sur les paramètres suivants :

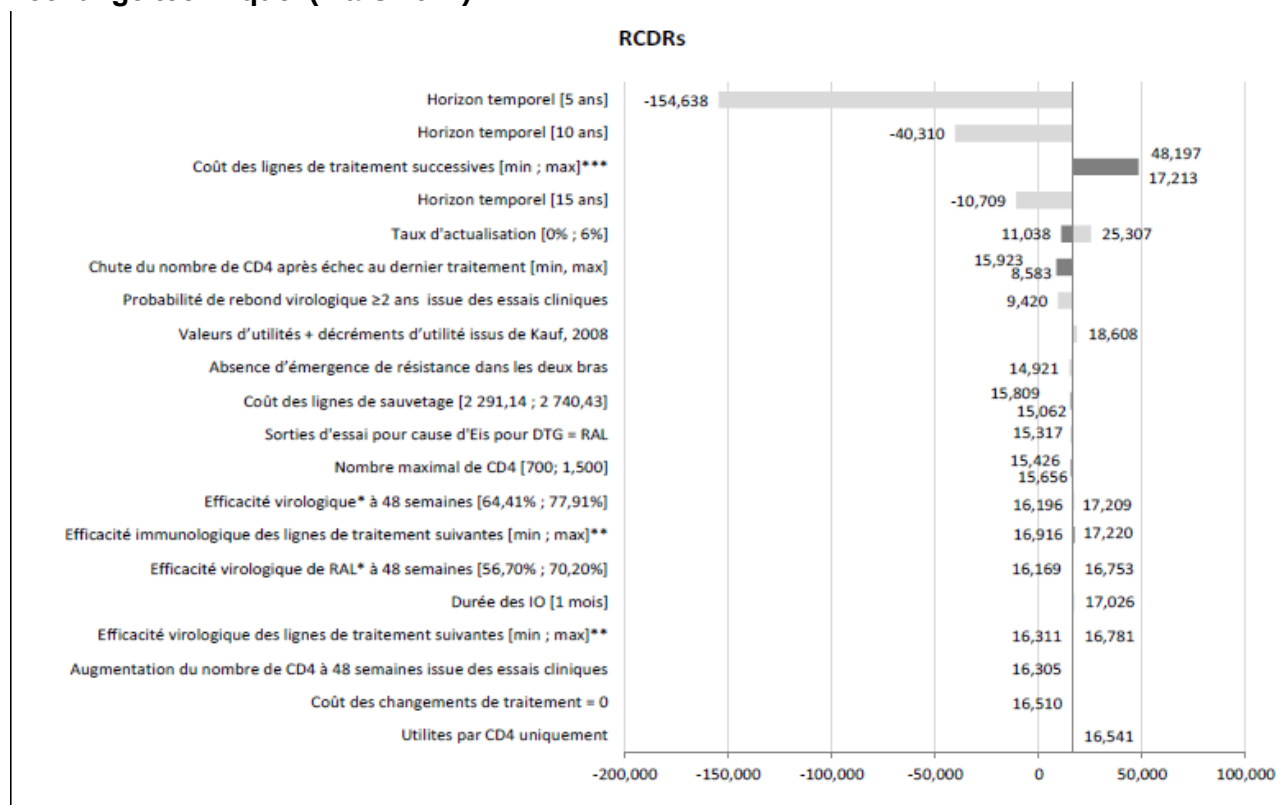
- l'efficacité virologique à 48 semaines sous dolutégravir (proportion de patients ayant une charge virale indétectable) ;
- l'efficacité virologique de raltégravir ;
- l'efficacité virologique des lignes de traitement suivantes (proportion de patients ayant une charge virale indétectable à 48 semaines) ;
- les coûts des lignes de traitement suivantes (incluant les lignes de sauvetage) ;
- les valeurs des utilités et décréments d'utilités selon Kauf et *al.* (2008) ;
- l'absence d'émergence de résistance dans les deux stratégies comparées ;
- le taux d'actualisation des coûts et des QALYs ;
- le gain du nombre de CD4 dans la première année suivant SAILING ;
- la durée des IO ;
- l'horizon temporel.

Le RDCR est sensible à l'horizon temporel, la variation du coût de la combinaison des traitements optimisés des lignes suivantes et le taux d'actualisation des coûts et des résultats.

Selon les auteurs, dolutégravir est une stratégie dominante sur les horizons temporels plus courts testés (5 ans, 10 ans et 15 ans). Par ailleurs, lorsque les lignes de traitements intégrant les molécules les plus onéreuses sont utilisées dans le modèle, le RDCR passe de 16 526 à 48 197 € par QALY. Enfin, l'absence d'actualisation implique une diminution du RDCR de référence entraînant un ratio de 11 038 € par QALY. Inversement, un taux d'actualisation à 6% impliquerait une augmentation du RDCR de référence entraînant un ratio de 25 307 €/QALY.

Pour les auteurs, la seule variable pour laquelle l'incertitude est forte est celle relative aux coûts des traitements associés et des lignes suivantes. Ils rappellent que l'analyse de référence est élaborée à partir des données de vie réelle (rapport ATU). En outre, ils soulignent que le scénario conduisant à un RDCR de 48197 € par QALY est fondé sur une hypothèse extrême.

Figure 3 : Graphique de Tornado – Source : réponses de l'industriel dans le cadre de l'échange technique (mars 2014)



*Efficacité virologique (ARN<50 copies/mL) de DTG et RAL

**Le détail des valeurs (min et max) utilisées dans cette analyse de sensibilité est décrit dans le tableau 39, page 60 du rapport technique

***Le détail des valeurs (min et max) utilisées dans cette analyse de sensibilité est décrit dans le tableau 40 page 60 du rapport technique

Analyse de sensibilité probabiliste

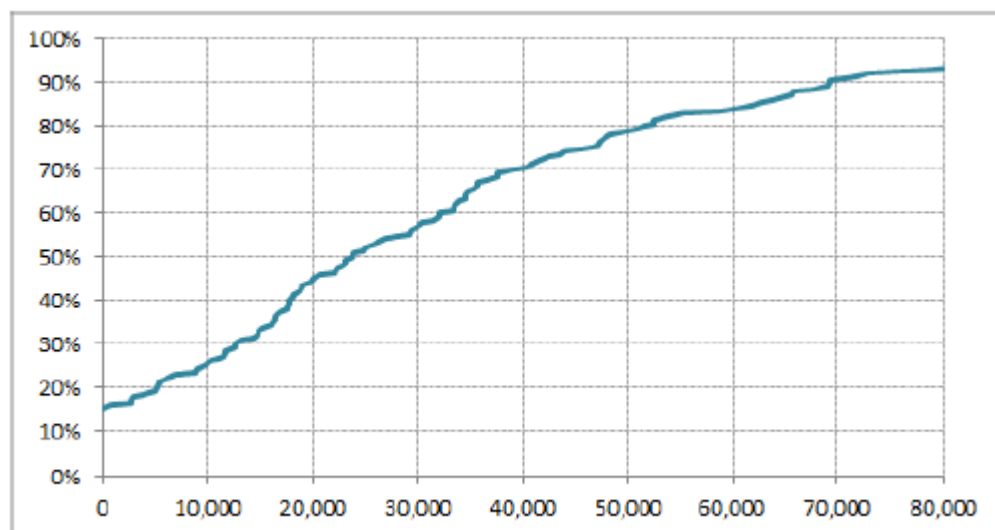
Selon les auteurs, comme le niveau de complexité du modèle de micro simulation et le temps de calcul sont importants, le temps pour exécuter une analyse de sensibilité probabiliste sur le modèle ARAMIS est estimé à environ 1000 heures pour 500 000 simulations de l'analyse de référence et pour un nombre de simulations de second ordre de 50. Les auteurs précisent qu'un nombre plus réduit de simulations de premier et de second ordre ne permettrait pas de fournir une estimation fiable de l'incertitude. Pour ces raisons, les auteurs expliquent qu'il est difficile de réaliser une analyse de sensibilité probabiliste robuste fondée sur un nombre de simulation statistiquement acceptable.

Les auteurs ont largement diminué le nombre de simulations de premier ordre (50 000 simulations), ils reconnaissent que ce procédé est de nature à amplifier l'incertitude lié aux paramètres et aux hypothèses du modèle. L'analyse est conduite 140 fois sur les 50 000 simulations afin d'évaluer l'incertitude autour du calcul du RCDR.

Un tableau récapitule les variables retenues dans l'analyse probabiliste, leurs moyennes, leurs erreurs standards ainsi que les distributions statistiques retenues et leurs paramètres clefs.

Pour présenter les résultats de l'analyse probabiliste le nuage de points et la courbe d'acceptabilité obtenues sont présentés. Pour l'analyse de référence, la courbe d'acceptabilité (figure 4) montre que le RCDR de dolutégravir *versus* raltégravir a une probabilité de 50% des 140 simulations d'être inférieur à environ 25 000 € par QALY et une probabilité de 80% des 140 simulations d'être inférieur à environ 50 000 € par QALY.

Figure 4 : Courbe d'acceptabilité – Source : réponses de l'industriel dans le cadre de l'échange technique (mars 2014)



Analyses de sensibilité en scénarios

Des analyses dites « complémentaires » portent sur les différents scénarios de prix de dolutégravir et la possibilité de prescrire dolutégravir après raltégravir. Ces analyses « complémentaires » peuvent être considérées comme des analyses en scénarios.

Les résultats des différentes analyses en scénarios réalisées sont :

- Pour une diminution du prix TTC sollicité de 20%, la stratégie de traitement par dolutégravir est dominante par rapport à la stratégie de traitement contenant raltégravir. Elle coûte moins cher, et apporte un gain de QALY.
- Pour une augmentation de 20% du prix TTC sollicité, le RDCR augmente, il est de 36 261 € par QALY.
- La stratégie utilisant le dolutégravir en première ligne est dominante versus la stratégie utilisant raltégravir en première ligne suivi de dolutégravir après échec au raltégravir.
- Lorsque le nombre maximal de CD4 est limité à 1500 cellules/mm³, comme dans le modèle CEPAC, ou à 700 cellules/mm³ au lieu de 1000 cellules/mm³, le RDCR varie peu. Il passe de 16 526 €/QALY à, respectivement pour chacune de ces analyses, 15 656€ et 15 426 € par QALY.
- Si le taux de rebond virologique au-delà de deux ans n'est pas multiplié par 3, mais que les probabilités calculées à 5 ans à partir de l'essai BENCHMRK sont utilisées, alors le RDCR diminue. Il est de 9 420 € par QALY.
- Lorsque le taux d'arrêt de traitement de raltégravir est appliqué au dolutégravir, le RDCR diminue, il est de 15 317 €.
- Lorsque les bornes des essais MOTIVATE sont utilisées pour estimer l'efficacité de la seconde ligne de traitement et la borne inférieure de l'essai BENCHMRK associée à la borne supérieure de l'essai MOTIVATE pour les suivantes, le RDCR varie entre 16 916 € et 17 220 € par QALY.
- Lorsque seule les utilités associées au nombre de CD4 sont prises en compte, le RDCR augmente légèrement ; il est de 16 541 €.
- Lorsque les coûts associés aux changements de traitement ne sont pas pris en compte, le RDCR diminue légèrement, il est de 16 510 €/QALY.
- Lorsque les coûts associés aux infections opportunistes et aux décès ne sont pas pris en compte, le RDCR augmente ; il est de 17 369 € par QALY.

Analyse des limites et de la validité de l'étude

Le modèle a fait l'objet de deux exercices permettant de vérifier sa validité externe :

- une reproduction des résultats de Kuhne et *al.* (2010) en utilisant le modèle CEPAC et ARAMIS ;
- la validation d'une adaptation canadienne du modèle ARAMIS par rapport à une cohorte de patients (HAART Observationnel Medical Evaluation and Research) initiant des traitements antirétroviraux entre 2008 et 2011.

Dans la discussion, les auteurs reviennent également sur la difficulté d'élaborer un algorithme de traitement compte tenu de la diversité des pratiques, du grand nombre de traitements disponibles et du fait que le choix du traitement dépend notamment des résistances documentées et des antécédents thérapeutiques. Cet exercice est difficile au regard de la variété des profils de patients de l'essai SAILING en termes de traitement et de résistance documentée.

Ils reconnaissent également que dolutégravir dans le cadre de l'ATU, est utilisé chez les patients multi résistants, y compris aux INI. Or cela n'est pas considéré comme une option possible dans l'analyse de référence. Pour pallier cette limite, les auteurs rappellent avoir réalisé une analyse complémentaire évaluant l'impact de l'utilisation de dolutégravir après échec de raltégravir (avec ou sans résistances aux INI).

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

► Résultats de l'étude économique

La présentation des principaux résultats de l'analyse de référence est conforme aux recommandations de la HAS.

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

Analyse de sensibilité déterministe

Les résultats des analyses de sensibilité déterministes sont correctement décrits. Les sources et les bornes inférieures et supérieures des paramètres utilisées sont bien mentionnées.

Conformément aux recommandations de la HAS, les résultats des analyses de sensibilité univariées sont présentés dans un graphique de Tornado.

Le graphique de Tornado sur le RDCR, montre que les analyses de sensibilité déterministes sur le coût des lignes de traitement successives ne jouent que dans un sens dans les bornes testées : le RDCR augmente. Ce point aurait pu être davantage discuté par les auteurs.

Analyse de sensibilité probabiliste

Il est reconnu que les modèles de micro-simulation sont généralement caractérisés par un niveau de complexité et un temps de calcul important. Les analyses proposées permettent d'explorer partiellement l'incertitude en réalisant un nombre plus faible de simulations. Les auteurs reconnaissent leur manque de robustesse et de fiabilité. Ces résultats doivent être considérés à titre informatif, l'analyse probabiliste réalisée n'est pas robuste.

Une remarque de forme, les valeurs maximales associées aux coûts des traitements ARV (TFO22, sauvetage 2, sauvetage 3) reportées dans le tableau 14 page 33 dans les réponses aux questions techniques ne correspondent à ceux du tableau 40 du rapport technique.

Analyse de sensibilité en scénarios

Compte tenu des limites des analyses probabilistes, les auteurs testent également différents scénarios pour explorer l'incertitude associée à certaines des hypothèses structurelles du modèle. Le choix des bornes testées pour les différents scénarios envisagés est justifié par les auteurs. En

revanche, ils n'expliquent pas suffisamment le choix d'avoir testé certaines hypothèses en particulier et pas d'autres dans ces analyses. Au total, il n'est pas possible de savoir si toutes les hypothèses potentiellement favorables au dolutégravir sont testées.

Analyse des limites et de la validité de l'étude

Les auteurs mentionnent avoir identifié des différences entre les résultats du modèle et ceux obtenus dans les exercices de validité. Le sens dans lequel joue ces différences n'est cependant pas mentionné. D'une façon générale, les exercices de validité et leurs résultats ne sont pas suffisamment décrits.

Eu égard aux données françaises disponibles, les auteurs soulignent que le modèle pourrait surestimer les taux de mortalité liés aux infections opportunistes. Le choix des données est cependant explicite et justifié.

4. Annexe 4 – Synthèse de l'analyse critique

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

Réserve mineure (-) : élément non conforme aux recommandations en vigueur, mais qui est justifié ou dont l'impact attendu sur les conclusions est négligeable.

Réserve importante (+) : élément non conforme aux recommandations en vigueur, avec un impact attendu important sur les conclusions (en particulier en termes d'incertitude).

Réserve majeure (++) : élément non conforme aux recommandations en vigueur qui invalide tout ou partie de l'étude économique.

Tableau de synthèse de l'analyse critique de l'évaluation économique

Libellé de la réserve	-	+	++
Choix structurants			
Choix du comparateur justifié par rapport aux données disponibles, mais non représentatif de l'ensemble des alternatives thérapeutique disponibles en vie réelle.		+	
Un seul algorithme de traitement testé alors que les pratiques ne sont pas uniformes	-		
Modélisation			
Absence d'une description détaillée de la comparaison entre les caractéristiques de la population simulée et les sources de données utilisées dans le modèle au-delà de la première ligne de traitement pour calculer les probabilités issues des données d'efficacité (BENCHMRK, MOTIVATE), de mortalité (Enquête française 1987-1992) et des infections opportunistes (Art Cohort Collaboration)	-		
Hypothèses et choix d'extrapolation sur lesquels se fondent l'estimation des probabilités liées à la résistance favorables au produit sont insuffisamment justifiés	-		
Choix arbitraire de la valeur de la correction du taux de rebond virologique issu des essais cliniques (multiplication par 3 du nombre de rebond virologique).	-		
Mesure et valorisation des résultats de santé			
Données d'utilité intégrées dans le modèle provenant de deux sources n'utilisant pas la même méthode d'estimation.	-		
Absence de justification du choix des sources au regard des données disponibles.	-		
Absence de précision sur le type des événements indésirables dans les deux bras et de l'impact d'une différence éventuelle sur la mesure des utilités.	-		
Mesure et valorisation des coûts			
Absence de discussion sur la similitude de la fréquence des événements indésirables dans les deux bras et de l'impact d'une différence éventuelle sur la mesure des coûts.	-		
Présentation des résultats, analyses de sensibilité¹ et validité du modèle			
Justification insuffisante du choix des hypothèses testées dans les analyses de sensibilité en scénarios.	-		
Description insuffisante des exercices de validité.	-		

¹ Compte tenu de la complexité de la structure du modèle et du fait que de nombreuses analyses déterministes sont réalisées, les contraintes de non réalisation d'analyse probabiliste fiable semblent être justifiées mais l'absence d'une analyse probabiliste robuste limite la qualité de l'exploration de l'incertitude.

5. Annexe 5 – Echange avec l'industriel

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

Choix structurants

L'absence de prise en compte de l'ensemble des comparateurs pertinents peut représenter une limite importante de l'étude soumise :

- **Une discussion sur cette limite est attendue.**
- **Par ailleurs, les arguments mis en avant sur la disponibilité des données ne permettent pas de comprendre pourquoi une analyse complémentaire n'a pas tenu compte de la possibilité de faire des comparaisons indirectes intégrant elvitégravir. Des compléments d'information sur ce choix ainsi qu'une discussion sur l'impact de la non prise en compte de ce comparateur sur les résultats du modèle sont attendus sur ce point.**

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

Modélisation

Une discussion de l'impact de la surestimation de l'efficacité à long terme mentionnée dans la section discussion et conclusion (page 69) et la conclusion sur l'incertitude associée aux résultats du modèle est attendue.

Quelle est la plausibilité de la survenue d'au moins deux infections opportunistes en même temps chez les patients de la population d'analyse ? Quelle est l'impact de l'hypothèse selon laquelle une seule peut survenir en même temps sur l'incertitude associée aux résultats du modèle ?

Quel est le pourcentage de données manquantes dans l'essai SAILING et quelles sont les variables présentant les données manquantes lors de la constitution de la population simulée ?

Le taux de rebond virologique a été multiplié par 3 pour corriger la surestimation des données des essais cliniques. Une explication du choix de cette valeur est attendue.

La valeur moyenne obtenue lors de l'estimation de l'équation du déclin du nombre de CD4 (section 3.8.2, page 36) ne semble pas être « spécifique » à la population simulée. Une discussion de l'impact de ce résultat sur l'incertitude associée au modèle est attendue. Pourquoi des analyses de sensibilité sur ce paramètre n'ont pas été envisagées ?

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

- **Les données concernant les paramètres immunologiques provenant de Van Lunzen et al. 2012 (étude SPRING-1);**
- **Les données d'efficacité après la première ligne provenant de BENCHMRK et MOTIVATE**
- **Les données ayant permis de calculer les taux de mortalité liés au VIH et aux infections opportunistes. Sur ce point, une justification de l'ancienneté des données est également attendue.**

Une discussion sur la comparaison de ces populations à la population simulée ainsi que l'impact attendu sur les résultats du modèle sont attendues.

Qualité de vie

Concernant l'utilité associée à la classe du nombre de CD4 :

- Comment ont été valorisés les résultats du questionnaire EQ5D afin d'obtenir les scores d'utilités associés au nombre de CD4 ?
- Comment ont été empilées les données issues des trois essais de référence ?

Concernant l'utilité associée aux différents types d'infection :

- Les données de l'étude permettent-elles d'obtenir des résultats indépendants du nombre de CD4 ?
- Des explications supplémentaires permettant de comprendre comment les auteurs ont obtenu des scores d'utilités par type d'infection à partir de cette publication sont attendues.

Les deux types de sources utilisées (Paltiel et *al.* 1998 et trois essais cliniques) ne reposent pas sur la même méthode. Quel impact cela peut avoir sur les estimations réalisées ?

D'autres publications étaient-elles disponibles pour apprécier l'utilité associée aux états de santé du modèle ? Si oui, quels arguments justifient de ne pas les avoir pris en compte ?

Aucune combinaison des utilités n'a été proposée dans le modèle. Ce choix évite les doubles comptes. Cependant, les deux types d'utilité considérés ne proviennent pas des mêmes sources. **Les données in fine intégrées dans le modèle proviennent-elles plutôt des utilités fondées sur l'EQ5D (fonction du taux de CD4) ou de la transformation du questionnaire MOS-HIV (fonction du type d'infection) ?**

La HAS privilégie l'EQ5D, la méthode utilisée pour estimer les utilités liées aux types d'infection n'est pas recommandée. Quels sont les résultats du modèle si seule l'utilité associée aux taux de CD4 est utilisée ?

Mesure des coûts

Dans le calcul, est-ce que les coûts d'une prise en charge en routine s'additionnent à ceux d'une infection et d'un décès ou est-ce qu'un seul de ces trois ensemble de coût est pris en compte en fonction de l'état de santé dans lequel le patient se trouve ? D'une façon générale, le calcul des coûts doit être davantage explicité afin de justifier qu'il n'y ait pas de double compte entre les types de coûts pris en considération.

Les coûts suivants ont-ils été pris en compte, si non pour quelles raisons ? :

- Les coûts des transports
- Les dépassements d'honoraires

Les coûts issus de l'étude de Sloan et *al.* (2012) ont été actualisés à partir de l'indice des prix à la consommation. Cependant il n'est pas précisé si les valeurs prises en compte n'ont pas évolué (exemple, réactualisation de ENCC, évolution des tarifs). **Une discussion précisant l'évolution de ces données et l'impact attendu de cette évolution sur les résultats est attendue.**

Concernant le choix de la fréquence des tests utilisés dans le modèle, est-il fondé sur une hypothèse ou correspond-t-il aux recommandations en vigueur ?

Résultats et analyses de sensibilité

Des analyses de sensibilité intégrant les données d'efficacité virale sur le comparateur sont attendues.

Des résultats de l'analyse (résultats de santé, RCDRCR) sont attendus pour des horizons de 5, 10 et 15 ans ainsi que les analyses de sensibilité appropriées.

Analyses probabilistes : une explication détaillée sur les contraintes techniques, temporelles (liées à planification de la mise en place de l'analyse médico-économique) et structurelles (liées aux hypothèses du modèle) rendant difficile la mise en œuvre d'analyses probabiliste est attendue.

L'industriel pourrait-il proposer des analyses de sensibilité en scénarios supplémentaires (fondées par exemple sur les hypothèses les plus fortes du tableau 6, page 29) pour améliorer partiellement l'exploration de l'incertitude associée aux hypothèses structurelles et d'extrapolation du modèle. Une justification sur le choix des scénarios est attendue.

Bibliographie

- d'Arminio MA, Sabin CA, Phillips A *et al.* « The changing incidence of AIDS events in patients receiving highly active antiretroviral therapy ». *Arch.Intern.Med.* 2005; **165**: 416-23.
- Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H *et al.* "Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naïve adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study". *Lancet* 2013; **382**: 700-8.
- Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc) - Inserm. « Interrogation des données sur les causes de décès ». <http://www.cephdc.inserm.fr/inserm/html/index2.htm> . 2010.
- Chaudary MA, Elbasha EH, Kumar RN *et al.* « Cost-effectiveness of raltegravir in HIV/AIDS », *Expert. Rev. Pharmacoeconoecon. Res.* 2011; **11**: 627-39.
- Chevalier J, de Pouvourville G. "Valuing EQ-5D using time trade-off in France". *Eur J Health Econ* 2013; **14**: 57-66. Contreras-Hernandez I, Becker D, Chancellor J. *et al.*, "Cost-Effectiveness of Maraviroc for Antiretroviral Treatment-Experienced HIV-infected Individuals in Mexico", *Value in Health*, 2010; **13**: 903-914
- Cole SR, Hernan MA, Robins JM *et al.*, "Effect of highly active antiretroviral therapy on time to acquired immunodeficiency syndrome or death using marginal structural models", *Am. J. Epidemiol* 2003; **158**: 687-94.
- Despiéglé, N., Anger, D., Martin, M., Gilchrist, K., and Refoios Camejo, R. "Validation of the ARAMIS Cost-effectiveness Model in HIV-a Corroboration Exercise Using CEPAC, the Gold Standard Economic Model for HIV". 14th European AIDS Conference. 10-16-2013.
- Griffith, S., Min, S., Dorey, D., Underwood, M., Song, I., Curtis, L., and Stainsby, C. "A Phase III Randomized, Double-blind Study of the Safety and Efficacy of GSK1349572 50 mg Once Daily *versus* Raltegravir 400 mg Twice Daily, Both Administered with an Investigator-selected Background Regimen Over 48 Weeks in HIV-1 Infected, Integrase Inhibitor-Naïve, Antiretroviral Therapy-Experienced Adults - Week 48 Results." 5-31-2013.
- Hardy WD, Gulick RM, Mayer H *et al.* "Two-year safety and virologic efficacy of maraviroc in treatment-experienced patients with CCR5-tropic HIV-1 infection: 96-week combined analysis of MOTIVATE 1 and 2." *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* 2010; **55**: 558-64.
- HAS. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. Saint-Denis la Plaine 2011: HAS. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf
- INSEE Bases de données BDM Indice des prix à la consommation Secteurs conjoncturels (annuel, ensemble des ménages, métropole, base 1998) - Services de santé. <http://www.bdm.insee.fr/bdm2/affichageSeries.action?000641278=on&codeGroupe=146> . 2013.
- INSERM Unité 943. Retour d'Informations Clinico-Epidémiologiques (RICE) - "Accessed: 2013/08". http://www.ccde.fr/main.php?main_file=fl-1364309106-966.html . 2013.
- Kauf TL, "Roskell N, Shearer A *et al.* A predictive model of health state utilities for HIV patients in the modern era of highly active antiretroviral therapy." *Value. Health* 2008; **11**: 1144-53.
- Kuhne FC, Chancellor J, Mollon P *et al.* "A microsimulation of the cost-effectiveness of maraviroc for antiretroviral treatment-experienced HIV-infected individuals." *HIV Clin. Trials* 2010; **11**: 80-99.
- Mauskopf J. "A methodological review of models used to estimate the cost effectiveness of antiretroviral regimens for the treatment of HIV infection". *Pharmacoeconomics* 2013; **31**: 1031-50.
- Multicenter AIDS Cohort Study (MACS) Public Dataset: Release PO4. 1995. Springfield, VA, National Technical Information Service.
- Paltiel AD, Scharfstein JA, Seage GR, III *et al.* "A Monte Carlo simulation of advanced HIV disease: application to prevention of CMV infection." *Med. Decis. Making* 1998; **18**: S93-105.

- Pappa, K. A., Granier, C., Wynne, B., Stainsby, C., Curtis, L., Brandt, J., Gilchrist, K., Wong, D., and de Oliveira, C. F. "A Phase III, randomized, double-blind study of the safety and efficacy of GSK1349572 plus abacavir-lamivudine fixed-dose combination therapy administered once daily compared to Atripla over 96 weeks in HIV-1 infected antiretroviral therapy naïve adult subjects." 2013.
- Raffi F, Rachlis A, Stellbrink HJ *et al.* "Once-daily dolutegravir *versus* raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study." *Lancet* 2013; **12**: 61853-4.
- Steigbigel RT, Cooper DA, Teppler H *et al.* "Long-term efficacy and safety of Raltegravir combined with optimized background therapy in treatment-experienced patients with drug-resistant HIV infection: week 96 results of the BENCHMRK 1 and 2 Phase III trials." *Clin.Infect.Dis.* 2010; **50**: 605-12.
- Sloan CE, Champenois K, Choisy P *et al.* « Newer drugs and earlier treatment: impact on lifetime cost of care for HIV-infected adults". *AIDS* 2012; **26**: 45-56.
- van Lunzen J., Maggiolo F, Arribas JR *et al.* « Once daily dolutegravir (S/GSK1349572) in combination therapy in antiretroviral-naïve adults with HIV: planned interim 48 week results from SPRING-1, a dose-ranging, randomised, phase 2b trial." *Lancet Infect.Dis.* 2012; **12**: 111-8.
- ViiV Healthcare. « Dolutegravir 50 mg Comprimé pelliculé - Rapport de synthèse Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) Nominative. » 2013.
- Wannamaker, P., Brennan, C., Harris, J., Lorbacher, T., Min, S., Curtis, L., Stainsby, C., Auld, M. A., Gilchrist, K., St Clair, M., Thomas, D., and Ramirez-Soriano, A. "A Phase IIIb, randomized, open-label study of the safety and efficacy of GSK1349572 (dolutegravir, DTG) 50 mg once daily compared to darunavir/ritonavir (DRV/r) 800 mg/100 mg once daily each administered with fixed-dose dual nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy over 96 weeks in HIV-1 infected antiretroviral naïve adult subjects." 7-31-2013.
- Yazdanpanah Y, Goldie SJ, Paltiel AD *et al.* "Prevention of human immunodeficiency virus-related opportunistic infections in France: a cost-effectiveness analysis." *Clin.Infect.Dis.* 2003; **36**: 86-96.

~



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