



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS D'EFFICIENCE

ESBRIET[®] 267 mg (pirfénidone)
Roche

Date de validation par la CEESP : 3 février 2015

Sommaire

1.	Avis de la CEESP	4
1.1	Objectif et contexte de l'étude	4
1.2	Conformité de l'étude économique aux recommandations méthodologiques de la HAS	4
1.2.1	Objectif de l'évaluation médico-économique	4
1.2.2	Analyse coût-résultat	4
1.2.3	Analyse d'impact budgétaire	5
1.3	Conclusion de la CEESP sur l'efficience.....	5
1.4	Données complémentaires.....	5
1.	Annexe 1 – Contexte de la demande	6
1.1	Objet de la demande	6
1.2	Produit et indication concernés par la demande	6
1.3	Historique d'autorisation de mise sur le marché	7
1.4	Historique du remboursement	8
1.5	Documents support de l'analyse critique	8
2.	Annexe 2 - Analyse critique détaillée de l'étude médico-économique	9
2.1	Objectif de l'évaluation économique	9
2.1.1	Objectif tel que proposé par l'industriel	9
2.1.2	Analyse critique de l'objectif	9
2.2	Choix structurants concernant l'évaluation économique	9
2.2.1	Choix structurants tels que présentés par l'industriel	9
2.2.2	Analyse critique concernant les choix structurants.....	10
2.3	La modélisation	12
2.3.1	La modélisation telle que présentée par l'industriel.....	12
2.3.2	Analyse critique concernant la modélisation	16
2.4	Mesure et valorisation des états de santé.....	20
2.4.1	Évaluation des résultats de santé telle que présentée par l'industriel	20
2.4.2	Analyse critique de l'estimation des résultats de santé	21
2.5	Mesure et valorisation des coûts.....	22
2.5.1	Évaluation des coûts telle que présentée par l'industriel.....	22
2.5.2	Analyse critique de l'évaluation des coûts.....	26
2.6	Présentation des résultats et analyses de sensibilité	27
2.6.1	Présentation par l'industriel	27
2.6.2	Analyse critique de la présentation des résultats et de l'analyse de sensibilité	32
2.	Annexe 3 – Synthèse de l'analyse critique	34
3.	Annexe 5 – Echange avec l'industriel	35
4.	Bibliographie	40

1. Avis de la CEESP

1.1 Objectif et contexte de l'étude

L'étude expertisée évalue l'efficience du pirfénidone (ESBRIET®) dans le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique légère à modérée (FPI).

Cette évaluation soutient une demande de réévaluation d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, pour laquelle l'industriel revendique une ASMR de niveau II.

La demande d'inscription répond aux critères énoncés par le décret.

Ce médicament est commercialisé en France depuis octobre 2012. Il est actuellement pris en charge par l'assurance maladie au taux de 15% et au prix public TTC de 2 122,40 euros par boîte de 252 gélules et de 561,44 euros par boîte de 63 gélules.

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

1.2.1 Objectif de l'évaluation médico-économique

L'objectif de l'évaluation économique proposée par l'industriel est d'estimer le coût-résultat de la pirfénidone par rapport à un traitement de support.

Cet objectif soulève une réserve importante. Le produit est actuellement commercialisé au prix de 2 122,40€ TTC pour une boîte de 252 gélules, obtenu sur la base des données disponibles en 2012 (essais CAPACITY et l'étude de suivi RECAP).

L'évaluation proposée ne permet pas de documenter le degré de réalisation de l'efficience implicite de la pirfenidone lors de sa primo-inscription, pouvant être déduite des données d'efficacité disponibles et du prix obtenu en 2012.

L'évaluation proposée ne permet pas d'estimer le rapport entre :

- d'une part, le différentiel de résultat revendiqué par l'industriel entre 2012 et 2014 sur la base des données issues de l'essai ASCEND ;
- d'autre part, le différentiel de coût impliqué par une hausse du prix et une suppression de la clause de remise sur le chiffre d'affaire.

Les analyses demandées par la HAS, pouvant apporter des éléments de réponse à cette question n'ont pas été réalisées par l'industriel.

1.2.2 Analyse coût-résultat

La méthode sur laquelle repose l'évaluation médico-économique proposée par l'industriel est acceptable, bien qu'elle soulève des réserves importantes qui augmentent fortement l'incertitude attachée aux résultats présentés.

Deux réserves importantes liées aux choix structurants portent : premièrement, sur l'absence d'explicitation des modalités de prise en charge définissant les traitements de support ; deuxièmement, sur l'horizon temporel vie entière au regard de la forte incertitude liée à l'extrapolation des données des essais cliniques et du registre américain (Strand).

Quatre réserves importantes sont liées à la modélisation. Elles portent sur : la structure du modèle et sa capacité à correctement rendre compte des conséquences de l'évolution de la maladie ; la population simulée dans la mesure où la comparabilité des deux cohortes simulées et leur représentativité par rapport à la population française ne sont pas garanties ; la mésestimation des utilités et la mésestimation des coûts.

Une réserve importante est émise concernant les analyses de sensibilité demandées par la HAS lors de l'échange technique et non réalisées par l'industriel.

Ces réserves sont détaillées dans l'annexe de l'avis, et synthétisées page 34.

1.2.3 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 par l'industriel.

1.3 Conclusion de la CEESP sur l'efficience

En 2012, les conditions de remboursement et de prix de la pirfénidone ont fait l'objet d'un accord entre les pouvoirs publics et le laboratoire INTERMUNE.

Dans ce contexte spécifique de réévaluation, la CEESP a analysé l'évaluation réalisée par l'industriel avec un premier objectif, qui est de documenter l'hypothèse selon laquelle l'efficience de la pirfénidone, telle qu'elle pouvait être déduite des données disponibles en 2012 et des conditions de prix accordées, est confirmée en 2014. Il est attendu que cette confirmation prenne en compte les données nouvelles produites par l'industriel et, à la demande des pouvoirs publics, les caractéristiques des patients traités et l'impact en termes de morbi-mortalité, en pratique réelle et comparativement aux traitements habituels. L'évaluation médico-économique conduite par l'industriel ne permet pas cette documentation. En conséquence, la CEESP n'est pas en mesure de conclure que l'efficience implicite en 2012 est confirmée.

Le second objectif de l'analyse de la CEESP est de documenter l'efficience d'Esbriet sur la base de l'ensemble des données cliniques présentées par l'industriel, compte tenu des nouvelles conditions de prix qu'il demande. Cette analyse avait plus particulièrement pour but d'évaluer les conséquences en termes d'efficience, de l'écart de prix qui résulterait de l'acceptation de la demande de l'industriel et de l'écart entre les effets sur la santé tels qu'ils pouvaient être estimés en 2012 et qu'ils peuvent l'être sur la base des données mises à disposition par le laboratoire en 2014. La CEESP constate que l'évaluation économique conduite par INTERMUNE ne permet pas d'atteindre ce second objectif. La CEESP n'est donc pas en mesure de conclure que l'écart de prix revendiqué est justifié par la différence entre les effets estimés en 2012 et en 2014.

La CEESP note que selon l'évaluation économique proposée, par rapport à un traitement de support, le RDCR de la pirfénidone, estimé à 15 ans au prix demandé de ████████ € PPTTC par boîte de 252 comprimés, est de 70 651 €/QALY (80% des simulations sont associées à un RDCR inférieur ou égal à 80 000 €/QALY). Au prix actuel, hors la clause de remise sur le chiffre d'affaire, ce ratio est de 57 724 €/QALY.

1.4 Données complémentaires

Des données en vie réelle sont attendues afin de documenter l'efficacité du produit en pratique courante, les conditions réelles de prescription et les caractéristiques de la population traitée.

Une réévaluation de l'efficience sera rendue nécessaire par l'arrivée sur le marché de traitements médicamenteux alternatifs.

La CEESP insiste sur l'intérêt de prendre en compte de manière adaptée dans les évaluations économiques les stratégies non médicamenteuses.

1. Annexe 1 – Contexte de la demande

1.1 Objet de la demande

L'évaluation économique de la pirfénidone (ESBRIET®) a été déposée par le laboratoire InterMune France en août 2014 dans le cadre d'une réévaluation d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités.

InterMune sollicite dans le dossier de réévaluation soumis à la Commission de la Transparence un SMR important et une ASMR II sur la base des résultats de l'étude clinique ASCEND, conduite conformément aux demandes de la FDA pour l'enregistrement de pirfénidone aux États-Unis et rendue publique en Mai 2014. L'étude ASCEND est une étude de phase III versus placebo avec comme critère principal le même critère des études CAPACITY (PIPF-004 et PIPF-006) mais avec une définition plus précise des critères diagnostiques fonctionnels et d'une durée de 52 semaines au lieu de 72 semaines.

Dans son avis du 14 mars 2012, la commission de Transparence a mentionné ces informations. Par ailleurs, la CT (page 7) a mentionné que « compte tenu de l'incertitude sur la quantité d'effet et le bénéfice clinique à attendre de la pirfénidone dans le traitement des patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique, à la demande de la DGS, que des données sur les caractéristiques des patients traités et sur l'impact en termes de morbi-mortalité, en pratique réelle et comparativement aux traitements habituels, soient apportés par le laboratoire ».

Le laboratoire InterMune s'était engagé auprès du CEPS à solliciter une réévaluation auprès de celle-ci dès la mise à disposition des résultats de l'étude clinique ASCEND.

La demande entre dans le cadre du décret du 2 octobre n°2012-116 :

- L'industriel revendique un SMR important et une ASMR II ;
- Le chiffre d'affaire annuel attendu a été estimé à ████████ € TTC après deux années de commercialisation ;
- L'industriel revendique une incidence sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles et les conditions de prise en charge des malades.

L'industriel revendique une révision du prix du pirfénidone et la suppression de la clause de remise sur le chiffre d'affaires.

1.2 Produit et indication concernés par la demande

Indication

La pirfénidone (ESBRIET®) est indiquée chez l'adulte pour le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique légère à modérée.

La Fibrose Pulmonaire Idiopathique (FPI) est une maladie rare et chronique, de cause inconnue, qui affecte uniquement les poumons. Elle se caractérise par la formation de tissu cicatriciel dans les poumons, entraînant une toux sèche et une dyspnée qui évolue progressivement. Son diagnostic implique l'élimination de causes identifiables (causes environnementales et connectivites).

L'atteinte progressive et diffuse des tissus pulmonaires est irréversible. La durée médiane de survie avec la prise en charge actuelle est estimée entre 2 à 3 ans.

Produit

La pirfénidone (5-méthyl-1-phényl-2-(1H)-pyridone) est un principe actif de type immunosuppresseur avec des propriétés antifibrotiques et anti-inflammatoires.

Le traitement est administré par voie orale (à ingérer avec un aliment). Il doit être instauré et surveillé par des médecins spécialistes ayant une expérience du diagnostic et du traitement de la FPI. La mise en route du traitement comprend une phase d'initiation d'environ 14 jours pendant laquelle la dose administrée sera augmentée progressivement par paliers successifs, jusqu'à la dose d'entretien recommandée, selon le schéma suivant :

- jours 1 à 7 : 1 gélule de 267mg trois fois par jour (801mg/jour) ;
- jours 8 à 14 : 2 gélules de 267mg trois fois par jour (1602mg/jour) ;
- au-delà du 14^{ème} jour : 3 gélules de 267mg, trois fois par jour (2403mg/jour).

Pour les personnes âgées (65 ans et plus), aucun ajustement de dose n'est nécessaire en début de traitement.

La dépense annuelle moyenne au prix revendiqué est estimée par l'industriel à [REDACTED] € par patient. La dépense annuelle pour l'Assurance maladie est estimée à [REDACTED] € en 2019.

Population cible

Cette pathologie concerne majoritairement des hommes. Selon l'avis de la Commission de la Transparence du 14 mars 2012, la FPI apparaît entre 60 et 70 ans et la plupart des patients sont diagnostiqués après 60 ans.

Pour le calcul de la population cible, l'industriel compare la concordance des chiffres entre plusieurs sources : le rapport Orphanet (novembre 2013) et les études de Meltzer et al (2008) et Perez et al (2010) en estimant que :

- la population atteinte de FPI en France serait de l'ordre de 9 500 patients ;
- 67,5% de la population atteinte de FPI (cohorte française de FPI COFI) ont une FPI légère à modérée définie par une CVFp \geq 50% et une DLco \geq 30% ;
- 15% des patients de la population FPI légère à modérée présentent une contre-indication (avis d'expert).

La population éligible à un traitement par pirfénidone dans les conditions de l'indication est estimée à 5 450 individus. Il est à remarquer que cette estimation est inférieure au maximum retenu par la CT dans son avis du 14 mars 2012 (7700 patients). Selon l'industriel, cette modification s'explique par la révision du taux de prévalence de la maladie par ORPHANET et d'une modification du critère de DLco appuyée sur les résultats de l'étude ASCEND. Cependant, il n'explicite pas l'argument sur lequel se fondent les experts pour approximer le pourcentage de la sous-population présentant une contre-indication.

Au mois de juin 2014, 960 patients ont été traités par pirfénidone (18% de la population éligible estimée ci-dessus). L'industriel estime une population rejointe à 5 ans de [REDACTED] patients ([REDACTED]% de la population éligible estimée en 2019).

1.3 Historique d'autorisation de mise sur le marché

La pirfénidone est désignée comme médicament orphelin en 2004.

Elle a obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché le 28 février 2011, dans le cadre d'une procédure centralisée.

Une demande de variation de type II a été déposée le 11 juillet 2014 auprès de l'EMA pour intégrer les résultats de l'étude ASCEND dans le résumé des caractéristiques du produit.

1.4 Historique du remboursement

Dans son avis du 14 mars 2012, la CT accorde à la pirfénidone un SMR faible et un ASMR IV (mineure) et propose un taux de remboursement à 15%. Un dossier de réévaluation de la pirfénidone a été soumis à la CT le 4 août 2014.

En France, la pirfénidone est inscrite sur la liste I : Médicaments soumis à prescription hospitalière réservée aux spécialistes en pneumologie et nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Elle est actuellement remboursée à hauteur de 15% par la Sécurité Sociale. Son prix s'élève à 561,44 € TTC pour une boîte de 63 gélules et à 2 122,40€ TTC pour une boîte de 252 gélules.

A la fin juin 2014, la pirfénidone est remboursée dans 16 pays européens. A titre indicatif, dans l'indication de l'AMM, il a été admis au remboursement à 100% en Allemagne, au Royaume Uni et en Italie.

Actuellement, l'admission au remboursement est en cours de publication en Espagne et l'évaluation est en cours au Canada.

1.5 Documents support de l'analyse critique

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

- Rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (Dépôt le 04 août 2014) ;
- Rapport technique de l'étude économique « cost effectiveness of pirfenidone for the treatment of IPF » version 1.0, Juillet 2014 ;
- Réponses aux questions techniques adressées à l'industriel le 27 octobre 2014 ;
- Réponses aux questions techniques complémentaires, décembre 2014.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Version électronique du modèle économique au format Excel ;
- Bibliographies du rapport de présentation et du rapport technique ;
- Dossier technique en vue d'une soumission à la CT ;
- Dossier économique ESBRIET destiné au comité des produits de santé, version Août 2014.

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

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

2.1 Objectif de l'évaluation économique

2.1.1 Objectif tel que proposé par l'industriel

Un modèle économique a été développé à la demande d'InterMune afin d'évaluer le rapport coût-résultat de la pirfénidone comparé à la prise en charge usuelle (absence de traitement médicamenteux de la FPI).

2.1.2 Analyse critique de l'objectif

L'industriel sollicite une réévaluation de son produit sur la base des nouvelles données cliniques (essai de phase III ASCEND) disponibles depuis l'évaluation par la Commission de la transparence en 2012. Dans cette perspective, il était attendu une évaluation économique permettant de rendre compte de l'apport de ces nouvelles données au regard des revendications de l'industriel en matière de prix (augmentation du prix et suppression de la clause de remise sur le chiffre d'affaire).

L'objectif de l'évaluation économique est, par ailleurs, limité par les données implémentées dans le modèle, exclusivement issues des essais cliniques. D'autant plus que la commission de transparence dans son avis du 14 mars 2012 a souhaité, à la demande de la DGS (direction Générale de la Santé), que des données sur les caractéristiques des patients traités et sur l'impact en termes de morbi-mortalité, en pratique réelle et comparativement aux traitements habituels, soient apportées par le laboratoire.

2.2 Choix structurants concernant l'évaluation économique

1.1.1 Choix structurants tels que présentés par l'industriel

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

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

► La perspective

Le rapport se réfère au guide HAS pour définir une perspective collective pour l'analyse de référence, en précisant que cela renvoie *in fine* à une perspective « tous payeurs ». L'industriel justifie l'impossibilité d'intégrer les aidants par manque de données.

Une analyse complémentaire est réalisée en adoptant une perspective assurance maladie obligatoire.

► L'horizon temporel

L'horizon temporel initialement retenu par l'industriel est vie entière (des détails supplémentaires sont donnés dans le paragraphe durée de simulation).

► La population d'analyse

La population d'analyse correspond à la population de l'indication, à savoir les patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique légère à modérée.

Aucune sous-population d'analyse n'a été spécifiée, dans la mesure où, selon l'industriel, l'analyse des données regroupées des études ASCEND/CAPACITY indique :

- qu'il y a un effet traitement statistiquement significatif dans toutes les sous-populations pré-spécifiées (CVF<65%, CVF65-80% et CVF>80%) ;
- que l'effet du traitement est inchangé, quelles que soient les caractéristiques démographiques et la sévérité de la maladie à l'inclusion.

► Les stratégies comparées

Deux stratégies sont comparées : le traitement par pirfénidone et la prise en charge usuelle sans traitement médicamenteux hors période d'exacerbation (*Best supportive care*, « traitement de support »).

L'industriel justifie l'absence d'un comparateur médicamenteux actif par deux arguments. Premièrement, la pirfénidone est le premier traitement ayant une AMM dans la FPI légère à modérée. Deuxièmement, les traitements médicamenteux auparavant prescrits en raison de l'absence d'alternative thérapeutique (corticoïdes, immunosuppresseurs, N-acetylcystéine (AIC) et trithérapie prednisone-azathioprine-N-Acétylcystéine) ne sont plus préconisés dans les dernières recommandations françaises (Cottin 2013) et internationales (Raghu 2011)¹.

Selon l'industriel, le comparateur correspond au traitement de support défini dans la FPI par la *British Thoracic Society* : « stratégie de traitement spécifique et importante pour tous les patients atteints de FPI. Il s'agit d'une approche proactive du traitement symptomatique, qui peut comprendre l'oxygénothérapie, la réhabilitation pulmonaire, les opiacés, la thérapie anti-reflux, le retrait des stéroïdes ou autre immunosuppresseurs, la détection précoce du déclin terminal et la coopération avec des spécialistes en soins palliatifs ».

► Actualisation

Un taux d'actualisation de 4% par an et de 2% par an au-delà de 30 ans a été appliqué. Des taux d'actualisation de 3% et de 6% ont été testés dans les analyses de sensibilité.

1.1.2 Analyse critique concernant les choix structurants

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

Le choix de l'analyse de référence de type coût-utilité complétée par l'analyse coût-efficacité sur les années vie gagnées est conforme aux recommandations méthodologiques de la HAS.

► La perspective

La perspective retenue est restreinte. L'impact potentiel du nouveau traitement pour les aidants et sur le secteur médico-social en raison de l'âge des patients atteints n'est pas documenté. Cependant, l'impact sur les conclusions du modèle peut être anticipé comme faible

La perspective est acceptable au regard des recommandations méthodologiques de la HAS.

¹ Les données récentes d'un essai clinique (étude PANTHER) mené par le national Institute for Health aux Etats-Unis ont montré que la trithérapie était à l'origine d'un sur-risque de décès et d'hospitalisation par rapport au placebo. La monothérapie N-Acétylcystéine à la dose quotidienne de 1800mg n'a pas montré de bénéfice (Martinez et al 2014).

► L'horizon temporel

L'horizon vie entière n'est pas acceptable en raison de l'incertitude sur l'extrapolation des données disponibles. La modélisation de cet horizon (durée de simulation) soulève des critiques qui seront présentées dans la section « Prise en compte de la dimension temporelle ».

Un horizon temporel de 15 ans est retenu par la HAS pour analyser les résultats.

► La population d'analyse

La population d'analyse correspond à la population de l'indication, conformément aux recommandations de la HAS. L'argument de l'industriel pour justifier l'absence d'analyse en sous-population repose sur les résultats des sous-populations issues des données des essais cliniques.

► Les stratégies comparées

L'industriel focalise son argumentaire sur l'absence d'alternative médicamenteuse à la pirfénidone. Les critiques portent sur la documentation insuffisante de la stratégie comparée.

Absence d'alternative médicamenteuse

A la date de la soumission du dossier, la pirfénidone était effectivement le seul traitement disposant d'une AMM européenne. Il est à noter qu'un autre médicament dans le traitement de la FPI a été approuvé par la FDA à la même date que la pirfénidone (15/10/2014) et faisant actuellement l'objet d'une évaluation rapide par l'EMA (demande acceptée en juin 2014). Ce traitement a par ailleurs reçu une ATU de cohorte par l'ANSM le 16/10/2014 en cas de contre-indication ou d'intolérance à la pirfénidone,

Si d'autres traitements médicamenteux restent recommandés dans certains contextes spécifiques, ils peuvent ne pas être considérés comme des comparateurs pertinents dans la population d'analyse.

- La N-acétylcystéine (NAC) en monothérapie est recommandée si le patient est non éligible à la pirfénidone (évaluation du rapport bénéfices/risques ; préférences des patients). Les résultats d'essais portant sur la NAC devraient être disponibles en 2014 et pourraient être utilisés pour évaluer l'efficacité d'un traitement par NAC en monothérapie dans le traitement de la FPI.
- La corticothérapie (avec ou sans immunosuppresseur) peut être proposée en cas d'exacerbation aiguë de fibrose. Les résultats de deux enquêtes de pratiques citées par l'industriel indiquent que la prescription de corticoïdes en monothérapie serait passée de 27% en 2012 à 5% en 2014.

L'absence de comparateur médicamenteux actif est cohérente avec l'état des connaissances et les dernières recommandations françaises et internationales au moment du dépôt du dossier.

Documentation insuffisante de la stratégie comparée

La stratégie comparée est le « traitement de support », mais cette stratégie est insuffisamment définie.

Les modalités de la stratégie comparée sont définies de manière théorique en référence à la définition de la BTS (cf. ci-avant). Or, dans le modèle, elles renvoient aux modalités de la prise en charge dans le registre américain utilisé pour l'extrapolation de la survie dans le bras « traitement de support » (Strand, 2014). De manière problématique, les modalités de prise en charge dans ce registre ne sont pas rapportées.

Autres comparateurs possibles

Le bénéfice clinique de l'oxygénothérapie et de la réhabilitation est précisé dans les recommandations pratiques. L'oxygénothérapie de longue durée est recommandée chez les patients ayant un diagnostic confirmé de FPI et présentant une insuffisance respiratoire chronique grave. Le programme de réhabilitation respiratoire est recommandé aux patients ayant un diagnostic confirmé de FPI et présentant une limitation de leur capacité à l'exercice avec un handicap significatif. L'évaluation économique actuelle inclut l'oxygénothérapie dans la prise en charge, mais exclut la réhabilitation pulmonaire sur l'argument qu'elle est peu pratiquée en France. Cet argument n'est pas confirmé par l'enquête de pratique citée par l'industriel (non publiée, 2014), puisque les pneumologues interrogés ont déclaré que 32% des patients ont reçu une oxygénothérapie rapide et 24 % une réhabilitation respiratoire. La modélisation d'un comparateur correspondant à une stratégie non médicamenteuse réalisée selon les standards de bonne pratique, avec moins d'effets secondaires, aurait probablement été intéressante.

En conséquence, le comparateur par rapport auquel est évalué la pirfénidone n'est pas correctement défini, ce qui génère une incertitude sur l'interprétation du RDCR et limite la discussion sur la transposition de ce RDCR dans la pratique clinique française.

La prise en charge par pirfénidone et les traitements de support ne correspondent pas de manière exhaustive aux pratiques telles qu'elles sont observées dans une étude non publiée, citée par l'industriel et dont les résultats sont postérieurs au dépôt du dossier. Dans cette enquête de pratique réalisée entre mai et août 2014, 30% des patients n'ont reçu aucun traitement médicamenteux et 31% ont reçu de la pirfénidone en monothérapie. Selon ces données, plus d'un tiers des patients atteints de FPI légère à modérée bénéficie en pratique clinique d'une prise en charge non intégrée dans l'analyse économique.

2.3 La modélisation

2.3.1 La modélisation telle que présentée par l'industriel

► La structure du modèle

Type de modèle

Un modèle de Markov a été développé pour simuler le parcours d'une cohorte théorique de malades souffrant de FPI légère à modérée en termes de coûts, d'années de vie et de QALYs. La structure du modèle est décrite dans la figure 1.

L'industriel énonce les limites qui l'ont conduit à ne pas retenir et adapter le modèle de micro-simulation soumis au NICE : le manque de transparence du modèle, la nécessité de calibrer la mortalité pour reproduire les résultats des essais cliniques, l'utilisation de la mortalité liée à la FPI au lieu de la mortalité globale comme base d'extrapolation, la nécessité d'utiliser une régression de Cox, le calcul et l'utilisation des données sur la qualité de vie et, enfin, l'insuffisance des éléments de preuves justifiant l'effet de la pirfénidone à long terme.

Selon l'industriel, la réalisation d'un modèle de novo permettrait de répondre à ces limites : en permettant une utilisation transparente et flexible du modèle, en éliminant le besoin de calibration, en utilisant la mortalité globale comme base d'extrapolation, en ne reposant pas sur la présomption de régression de Cox, en utilisant des estimations de qualité de vie issues des études publiées et n'utilisant pas d'équation de mise en correspondance, en réduisant l'incertitude sur les longues durées en utilisant des données à long terme d'essais cliniques et de registres pour fonder les extrapolations.

Enfin, selon l'industriel, bien qu'un modèle de microsimulation capture spécifiquement l'hétérogénéité de la FPI, l'utilisation de données individuelles de survie pour extrapoler les résultats moyens des cohortes permettrait aussi de refléter de manière adéquate l'hétérogénéité de la FPI.

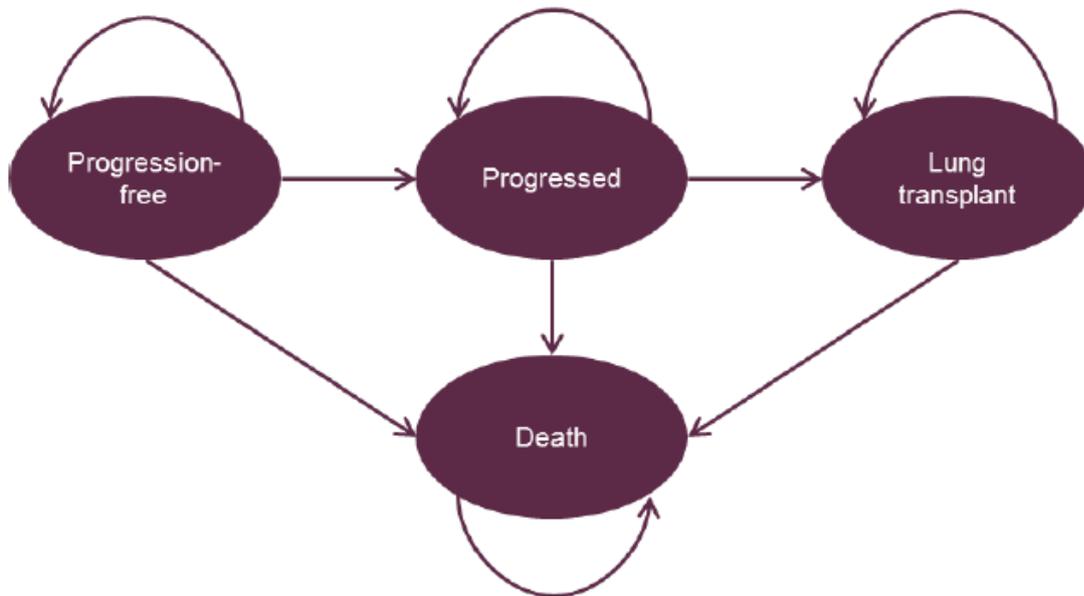
États du modèle

Quatre états ont été définis dans le modèle, dont un état absorbant (décès).

- ✓ **Maladie sans progression** : regroupe les patients pour lesquels aucun des évènements suivants n'a eu lieu :
 - baisse en valeur absolue de la capacité vitale forcée prédictive (CVFp) $\geq 10\%$;
 - baisse de la distance parcourue au cours du test de marche de 6 minutes (TDM6') $\geq 50m$;
 - décès.
- ✓ **Maladie en progression** : regroupe les patients pour lesquels l'un des évènements suivants a eu lieu :
 - baisse en valeur absolue de la capacité vitale forcée prédictive (CVFp) $\geq 10\%$
 - baisse de la distance parcourue au cours du test de marche de 6 minutes (TDM6') $\geq 50m$.
- ✓ **Transplantation pulmonaire** : patients ayant subi une transplantation pulmonaire.
- ✓ **Décès**.

Figure1 : Structure du modèle – Source : rapport technique InterMune, version 1.0, Juillet 2014

Figure 1: Model structure applied in updated economic evaluation



Événements intercurrents du modèle

Un arrêt de traitement est possible pour effet secondaire, décision du patient, décision de l'investigateur, perte de vue et autres motifs.

Principales hypothèses simplificatrices

- a) La définition des états du modèle fait appel à une définition de la progression fondée sur une variation de la CVFp et de la TDM6'. L'industriel fait référence aux travaux de du Bois (2011, 2014), qui montrent que la variation de ces deux critères est prédictive de la mortalité. Le critère de variation de la DLco n'a pas été retenu car la littérature a montré qu'une diminution de la DLco n'est pas forcément associée à une survie réduite et que cet indicateur est moins fiable que la CVFp.
- b) La progression de la maladie est définie par une perte de CVFp $\geq 10\%$ et par une réduction de la distance parcourue au test de marche (TDM6') $\geq 50\text{m}$. Ces valeurs reposent sur les travaux de du Bois (2011, 2014) qui ont montré que ces variations sont cliniquement significatives.
- c) Les atteintes pulmonaires étant irréversibles, un patient dans l'état « progression » ne peut pas transiter vers l'état sans progression.
- d) Seuls les patients de l'état progression peuvent subir une transplantation pulmonaire, conformément aux recommandations internationales et françaises.
- e) Les effets indésirables ne sont pas intégrés dans le modèle en tant qu'événement intercurrent, afin d'éviter un double comptage dans la mesure de la qualité de vie. L'utilité recueillie dans les essais auprès de patients ayant eu –ou non– des effets indésirables permet déjà, selon l'industriel, d'intégrer la désutilité liée à la survenue des effets indésirables constatés dans cette pathologie (faible gravité et courte durée). Ils sont intégrés dans le calcul des coûts : les événements ordinaires sont supposés captés via la réduction de la dose quotidienne ; les événements graves liés au traitement sont captés dans les hospitalisations.
- f) Le traitement est poursuivi après progression de la maladie² (avis d'experts et résultats des essais CAPACITY/ASCEND montrant un risque de décès après diminution de CVF $\geq 10\%$ sous traitement significativement plus faible). Le taux d'arrêt de traitement est supposé identique avant et après progression de la maladie.
- g) Un déclin permanent de l'état de santé des patients dès qu'ils progressent.

► Prise en compte de la dimension temporelle

Durée des cycles

Le modèle de Markov repose sur des cycles de trois mois, correspondant aux périodes d'observation dans les essais et à la période minimale recommandée entre deux visites (3 ou 6 mois, Cottin 2013). Une correction de demi-cycle est appliquée.

Durée de simulation

La simulation est initialement réalisée sur une durée maximale de 33 ans, qui correspond à l'espérance de vie jusqu'à 100 ans pour une cohorte d'âge moyen de 67 ans. En se fondant sur les résultats d'une étude portant sur un registre américain (Strand et al, 2014), l'industriel considère comme raisonnable que certains patients recevant de la pirfénidone survivent au-delà de 25 ans. Une durée de simulation plus courte conduirait selon les auteurs à sous-estimer l'avantage en termes de survie de la pirfénidone.

Suite à l'échange technique avec la HAS, l'industriel a fourni l'ensemble des résultats sur une durée maximale de simulation de 15 ans.

² Dans le cas d'aggravation de la FPI, les protocoles prévoient de maintenir, si possible, le traitement de pirfénidone et d'ajouter un autre traitement, notamment des corticostéroïdes, à la discrétion de l'investigateur et sans limite de doses, pendant une durée ne dépassant pas 21 jours.

► La population simulée

Deux cohortes de 1000 individus entrent dans le modèle dans l'état sans progression. Une cohorte reçoit de la pirfénidone et une cohorte reçoit les traitements de support.

Selon l'industriel, les caractéristiques des deux cohortes sont identiques et correspondent aux caractéristiques des patients dans les essais ASCEND et CAPACITY.

Ils précisent que les caractéristiques démographiques des patients inclus dans les essais, leurs comorbidités et les paramètres fonctionnels sont globalement comparables à celles observées dans la cohorte prospective française COFI³. Ils concluent que les essais cliniques sont représentatifs de la population française en termes d'âge, de sexe et de gravité de la maladie.

Aucune analyse en sous-population n'est proposée (cf. § population d'analyse).

► L'estimation des probabilités

Probabilités de transition

Les probabilités de transition permettant de déterminer le nombre de patients dans chaque état ont été calculées à partir de la survie globale, la survie sans progression et la transplantation pulmonaire.

La survie globale

La survie globale de la pirfénidone est extrapolée à partir des données regroupées des études de phase III ASCEND (555 patients) et CAPACITY (435 patients inclus dans l'étude CAPACITY1 et 344 patients inclus dans l'étude CAPACITY 2). Les données de survie ont été observées jusqu'à 52 semaines dans l'étude ASCEND et 72 semaines dans l'étude CAPACITY. Afin d'extrapoler les données de survie pour la pirfénidone, les données de l'étude d'extension RECAP (données de suivi jusqu'à 7 ans des patients des études CAPACITY) ont été utilisées. L'absence de données de suivi pour le groupe placebo s'explique essentiellement par le fait que la majorité des patients de ce groupe prennent la pirfénidone après la fin de l'étude CAPACITY. Afin de pallier ce problème, le choix de l'industriel s'est porté sur l'extrapolation des données d'un registre américain de malades FPI légère à modérée (Strand et al, 2014) dont les caractéristiques démographique (âge, sexe, CVF) et les données de survie ont été considérées comparables aux caractéristiques du groupe placebo des données regroupées des études ASCEND/CAPACITY.

En suivant la méthodologie de Latimer et al.(2011) sur les bonnes pratiques d'extrapolation des données de survie issues des essais cliniques dans l'évaluation économique, une approche paramétrique d'extrapolation a été choisie pour l'analyse de référence et diverses distributions paramétriques ont été testées. Le choix final s'est porté sur une distribution de type Weibull dont les extrapolations ont été considérées cliniquement plausibles (même si les indicateurs d'ajustements AIC et BIC étaient plutôt meilleurs pour la distribution log-logistique).

La survie sans progression

La définition de l'étude ASCEND a été adoptée (cf. structure du modèle) et appliquée sur les données empilées ASCEND/CAPACITY. En l'absence de données de suivi à long terme sur la survie sans progression dans l'étude RECAP et en adoptant la même méthodologie d'extrapolation utilisée pour la survie globale, les extrapolations des données ont été réalisées directement à partir des données observées jusqu'à 72 semaines. Le choix final s'est porté sur une distribution log normale présentant les meilleurs indicateurs d'ajustements AIC et BIC.

Cette méthode d'extrapolation a été appliquée sur les deux groupes (pirfénidone et placebo)

³ Cohorte multicentrique de fibroses pulmonaires idiopathiques, impliquant 24 services de pneumologie français, démarrée en décembre 2007.

La transplantation pulmonaire

Les probabilités de transplantation pulmonaire ne font pas appel aux méthodes d'extrapolation utilisées pour la survie globale et la survie sans progression. Les probabilités de transplantation pulmonaire sont calculées à partir des données de l'agence de biomédecine portant sur la transplantation pulmonaire en 2012, la prévalence de la FPI, la population française en 2012

La probabilité trimestrielle de survie pour les patients FPI ayant subi une transplantation pulmonaire a été calculée à partir de leur médiane de survie. Le taux de mortalité est supposé constant et de 7,6% par cycle.

Cette méthode d'extrapolation a été appliquée sur les deux groupes (pirfénidone et placebo).

Probabilités d'arrêter le traitement

La probabilité d'arrêter le traitement s'applique à chaque cycle dans les états « sans progression » et « progression de la maladie ».

Les taux cumulatifs d'arrêt de traitement par pirfénidone sont estimés par la méthode Kaplan-Meier à partir des données individuelles des essais ASCEND/CAPACITY/RECAP jusqu'à 7 ans, hors motif de transplantation ou décès, puis par extrapolation en choisissant une distribution Weibull qui présente de bons indicateurs d'ajustement statistique par rapport aux distributions log-normales et log-logistiques.

► **Validité du modèle**

La validité des résultats du modèle a été testée en comparant les prédictions du modèle aux données des essais cliniques CAPACITY/ASCEND et des données du registre américain. Les comparaisons ont porté sur la survie globale, la survie sans progression, l'arrêt du traitement, les utilités et les coûts.

L'industriel conclut que le modèle simule de manière appropriée les résultats des essais de phase III pour la stratégie pirfénidone et les données du registre américain (STAND et al, 2014) pour la stratégie traitements de support.

2.3.2 Analyse critique concernant la modélisation

► **La structure du modèle**

La structure du modèle est simple. La référence adoptant cette structure (poster de Loverman et al, 2014) est mentionnée sans être décrite.

Dans l'argumentaire développé dans la soumission sur le même produit au NICE, il est indiqué :

- qu'un modèle de micro-simulation permet de mieux prendre en compte l'hétérogénéité de l'histoire naturelle de la pathologie ;
- que le recours aux critères de CVF et de TDM6' est plus robuste que le recours aux taux de survie observés dans les essais en raison des faibles taux de décès et de la décroissance rapide du nombre de patients ayant un suivi connu.

Le choix du type de modèle fondé sur l'hétérogénéité de la progression de la maladie paraît cohérent, si on considère un profil évolutif hétérogène de la FPI où une catégorie de patients a un profil de type « aggravation rapide » conduisant au décès en quelques mois alors qu'une autre catégorie a un profil permettant une survie au-delà de 5 ans.

Cependant, plusieurs arguments techniques avancés par l'industriel pour justifier le choix d'un modèle de Markov sont acceptables : utilisation de la mortalité globale au lieu de la mortalité liée à la FPI (réponse à une critique faite lors de l'évaluation de la pirfénidone en Ecosse), non utilisation de la régression de Cox dans l'extrapolation des données de survie (qui repose sur l'hypothèse forte de risque proportionnel) et documentation de la transparence du modèle plus facile qu'un modèle de micro-simulation.

Toutefois, l'argument selon lequel la critique énoncée lors de l'évaluation du NICE concernant « [le] peu d'éléments de preuve pour démontrer les effets à long terme du traitement » reste discutable en l'absence de données réelles de long terme comparant les deux stratégies, puisque les données de suivi disponibles (RECAP) des essais cliniques ASCEND et CAPACITY concernent seulement le traitement par pirfénidone et non la stratégie comparée (traitements de support).

La structure de Markov proposée est critiquable de par sa simplicité. Le modèle simule un parcours moyen et cela se traduit par une perte d'information sur les états ou les séquences de traitement post-progression, dont l'impact sur le RDCR est difficilement estimable.

La structure retenue ne permet pas de rendre compte de la variabilité des parcours en fonction de la sévérité des patients et elle ne permet pas de décrire l'histoire naturelle de la maladie par l'occurrence d'exacerbations et d'événements indésirables. Les patients allant assez vite dans l'état « après progression », ils n'évoluent plus jusqu'au décès ou la transplantation (événement transitionnel rare). Or, plus les patients restent dans cet état, plus ils vont subir une dégradation de leur état de santé jusqu'à un stade avancé (maladie grave), lequel aurait pu faire l'objet d'un état supplémentaire du modèle.

Principales hypothèses simplificatrices

- a) La définition de la progression de la maladie sur la variation des seuls critères CVF et TDM6' (définition retenue dans l'essai ASCEND) est acceptable au regard : d'une part, des connaissances actuelles sur la pathologie fondées sur les changements de la fonction pulmonaire et la tolérance à l'exercice ; d'autre part, de l'analyse de sensibilité intégrant la variation de la DLco (essais cliniques CAPACITY) avec une augmentation faible du RDCR (3%). À noter que la définition de la progression n'intègre pas les caractéristiques individuelles du patient (âge, sexe et comorbidités...), qui interfèrent avec les critères fonctionnels dans l'évolution de la maladie.
- b) Les seuils d'un déclin $\geq 10\%$ de CVF et de 50m pour le TDM6' sont acceptables au regard des justifications fournies par l'industriel (du Bois, 2011, 2014).
- c) L'hypothèse de non réversibilité est acceptable au regard de l'état des connaissances sur la maladie.
- d) L'argument présenté pour justifier l'hypothèse stipulant que seuls les patients dans l'état de progression peuvent subir une transplantation pulmonaire, est acceptable.
- e) L'hypothèse selon laquelle les conséquences des effets indésirables (hors les coûts d'hospitalisation) sont intégrées dans le recueil des utilités sur l'ensemble de la population et dans la réduction des coûts de traitement (réduction des posologies) conduit vraisemblablement à une sous-estimation de l'impact des effets indésirables en faveur de la pirfénidone.
- f) L'argumentation clinique n'est pas fondée sur des données en pratique réelle en France (exemple, la poursuite d'un traitement chez des patients dont la progression de la maladie peut être considérée comme un motif d'arrêter le traitement (*à minima* chez les patients devenant sévères, donc hors AMM)⁴.
- g) L'hypothèse sur le déclin permanent pour les patients dans l'état de progression est acceptable.

⁴ Le comité du NICE conclut que le traitement sera arrêté en pratique réelle dès progression de la maladie (baisse de 10% du FVC sur une période de 12 mois).

► **Prise en compte de la dimension temporelle**

Durée des cycles

Compte tenu des données disponibles (données issues des essais cliniques), la justification de la durée du cycle proposée par l'industriel est acceptable.

Durée de simulation

La durée de simulation défendue par l'industriel est fixée à 33 ans (sachant que l'âge moyen de la cohorte des patients entrant dans le modèle est 67 ans).

La justification, fondée sur un raisonnement exclusivement statistique à partir de l'extrapolation des données des essais cliniques (jusqu'à 7 ans) et des données d'un registre américain (Strand, 2014), n'est pas compatible avec les connaissances actuelles sur l'histoire de la maladie. En effet, les données disponibles font état d'une durée médiane de survie après diagnostic entre 2 et 5 ans.

Le registre américain sur lequel se fonde l'industriel pour justifier une durée de simulation de 33 ans est limité. Sur 321 patients inclus entre 1985 et 2011, le nombre de patients effectivement suivis jusqu'à 25 ans après la date du diagnostic n'est pas rapporté. La publication originale rapporte une durée de suivi de 4.0 ans (2.1 – 6.2), avec un suivi supérieur à 100 semaines pour 132 patients.

L'incertitude générée par l'hypothèse d'une proportion de patients « vivant bien plus longtemps que ce que l'on attendait » n'est pas acceptable.

Compte tenu de la forte incertitude sur l'horizon temporel retenu par l'industriel, une durée de simulation maximale de 15 ans est plus adaptée à l'analyse de référence, alors qu'une durée maximale de 10 ans est à retenir pour l'analyse de sensibilité.

► **La population simulée**

Les deux cohortes correspondant aux stratégies comparées (pirfénidone et traitements de support) ne sont pas suffisamment détaillées et leur représentativité par rapport à la population française n'est pas garantie.

Caractéristiques des deux cohortes

Selon l'industriel, les deux cohortes présentent des caractéristiques démographiques (âge, sexe), et portant sur les critères cliniques fonctionnels (la CVF, la DLco) à l'inclusion identiques, correspondants aux caractéristiques des patients des essais de phase III.

Il se fonde sur une comparaison des caractéristiques de la population des essais de phase III et de la population du registre américain (Strand, 2014), qu'il juge suffisamment proches pour considérer que la cohorte simulée est identique dans les deux bras. Cependant, les données disponibles sur la population du registre américain sont insuffisantes pour fonder l'hypothèse d'une population simulée ayant les mêmes caractéristiques d'intérêt dans les deux bras du modèle (absence des données de comorbidité, durée de la maladie avant diagnostic, distribution de la sévérité).

Représentativité des cohortes simulées

L'industriel compare les caractéristiques de la population des essais de phase III à la cohorte française COFI et conclut à une représentativité acceptable. Cependant, cette cohorte n'a justement pas été retenue pour extrapoler les données du bras soins de supports en raison de différences avec le bras placebo des essais : CVFp moyenne plus élevée (76% vs 72%) et taux de comorbidité élevés (antécédent de cancer, maladie coronarienne, diabète). La distribution de la sévérité dans la cohorte COFI n'est pas rapportée et n'a pas pu faire, l'objet d'une comparaison. L'industriel mentionne l'impossibilité de l'accès à ces données.

La représentativité de la population du registre Strand, utilisé pour alimenter le bras soins de support du modèle, ne peut être garantie en raison du manque d'informations sur ce registre (cf. ci-dessus). L'hypothèse de l'industriel selon laquelle le registre américain est la représentation la plus proche de la pratique clinique française en vigueur est très incertaine, en raison de l'absence de description de la prise en charge des patients inclus dans le registre (médicamenteuse et non médicamenteuse) et de l'absence d'informations comparant les deux modes de prises en charge aux USA et en France.

► L'estimation des probabilités

D'une façon générale, les sources de données sont précisées et le processus d'extrapolation des données de survie issues des données cliniques est bien expliqué, en se fondant sur les bonnes pratiques statistiques utilisées dans l'évaluation économique (Latimer et al, 2001).

Choix des données

Il n'existe pas de données comparatives en pratique réelle et à long terme⁵.

Les probabilités de transition vers l'état décès ne sont pas issues de la même source pour les deux stratégies comparées : les deux essais CAPACITY et ASCEND regroupés pour la pirfénidone et registre américain pour la stratégie traitement de support. En l'absence d'une analyse de sensibilité permettant l'extrapolation des données d'une source commune entre les deux bras, il est impossible de discuter de l'impact de ce choix méthodologique.

Les données du registre américain (Strand et al 2014) de malades FPI légère à modérée peuvent être utilisées, dans un premier temps, pour extrapoler le résultat sur la survie du groupe placebo et, dans un deuxième temps, comparer ces données extrapolées avec celle de la survie de la stratégie pirfénidone.

Le choix du registre américain est considéré comme conservateur par rapport à l'utilisation des données de l'étude françaises (Etude COFI), qui présente des mesures de survie (proportion de survivants à 52/72 semaines et médiane de survie) moins bonnes que celles du registre américain (Strand et al, 2014).

Ces données sont cependant à considérer comme un pis-aller, rendu nécessaire par l'absence de données françaises en pratique réelle permettant l'extrapolation des données de la stratégie « traitements de support ». Le recours à ces données génère notamment une incertitude associée à la proportion des patients présentant des comorbidités et à l'état de sévérité de la FPI.

Estimation des probabilités d'arrêt de traitement

L'hypothèse selon laquelle les proportions d'arrêt de traitement sont les mêmes dans l'état avant progression et après progression n'est pas argumentée (dires d'expert) et reste incertaine.

A noter que le nombre de patients sous traitement par pirfénidone décroît de manière rapide : 27.7% de la cohorte simulée est encore sous traitement à 5 ans (7.1% dans l'état sans progression et 20.6% dans l'état avec progression). Cette proportion est de 5.4% à 10 ans (0.8% dans l'état sans progression et 4.6% dans l'état avec progression).

► Validité du modèle

Seule la validité interne du modèle est réalisée, en comparant les résultats simulés avec les données observées dans les essais cliniques ASCEND et CAPACITY.

La calibration du modèle sur la mortalité non liée à la FPI n'a pas été réalisée en raison de l'absence de données françaises en pratique réelle.

⁵ L'étude RECAP ne démontre pas le bénéfice à long terme de la pirfénidone par rapport à la prise en charge usuelle de la FPI en France, et ce même si la médiane de survie observée sur ces données semble être supérieure à celle connue de l'évolution naturelle de la maladie (2 à 3 ans).

L'industriel ne documente pas la validité externe du modèle et ne compare pas les résultats de ce modèle à ceux des modèles étrangers (Canada, Angleterre, Ecosse, Irlande..).

2.4 Mesure et valorisation des états de santé

2.4.1 Évaluation des résultats de santé telle que présentée par l'industriel

► Méthode et données

Critères de résultat de santé

Pour l'analyse de référence, la survie ajustée de la qualité de vie est mesurée en pondérant la durée de chaque cycle par le score d'utilité correspondant à l'état du modèle. Elle est exprimée en QALYs. Le second critère de résultat de santé est exprimé en termes d'années de vie gagnées.

Calcul des utilités

Une recherche documentaire sur IPFNET (<https://www.ipfnet.org/>) a permis d'identifier 3 études américaines recueillant dans une population FIP des données de qualité de vie par EQ-5D (pondération par la matrice anglaise). Il a été considéré que les populations de l'étude PANTHER⁶ et de l'étude ACE⁷ sont suffisamment représentatives respectivement de l'état « sans progression » et de l'état « progression » pour estimer l'utilité associée à ces deux états. En revanche, l'étude STEP-IPF incluait des patients sévères (DLco<35%).

Les valeurs d'utilité issues de ces études ont été comparées aux valeurs d'utilité estimées à partir des données recueillies dans les essais cliniques CAPACITY à l'aide du questionnaire SGRQ (St Georges' Respiratory Questionnaire). Les scores observés ont été transformés en score d'utilité à l'aide d'une fonction de mapping⁸, ce qui explique qu'elles n'ont pas été utilisées dans l'analyse de référence en raison des limites méthodologiques de cette approche (cf. tableau).

En se fondant sur les résultats de l'étude de Goren et al (2004), l'utilité dans l'état transplantation est supposé identique à celle dans l'état sans progression.

Tableau 1 : Valeurs d'utilités issues des études PANTHER et ACE - Source : rapport technique InterMune, version 1.0, Juillet 2014

Etats	N	Utilité (SD)	Source	Population	Validation (mapping)
Avant progression	264	0.82 (0.0105)	PANTHER (Martinez 2014)	FIP légère à modérée CFV>50%, DLco>30%, FEV1/FVC>0.65	0.85
Après progression	145	0.74 (0.0174)	ACE (Noth 2012)	Dégradation FIP	0.78
Transplantation		0.82	Hypothèse		

⁶ Etude PANTHER : population souffrant d'une FIP faible à modérée, définie par CVFp>50%, DLco>30% et FEV1/FVC>0.65.

⁷ Etude ACE : population souffrant d'une FIP progressive définie par une aggravation de la dyspnée, une détérioration physiologique (déclin CVFp≥10% ou DLco≥15%), une réduction de la saturation ≥5% ou une progression des observations radiographiques.

⁸ La fonction de mapping a été construite à partir d'une autre source (essai anglais co-trimoxazole vs placebo) qui contenait des données SGRQ et EQ-5D chez des patients FIP.

► Résultats

Années de vie gagnées

Sur une durée de simulation de 15 ans, le différentiel en années de vie gagnées entre la pirfénidone et les traitements de support est de 1,925 année.

Qualité de vie (QALY)

Sur une durée de simulation de 15 ans, le différentiel en termes d'années de vie ajustées sur la qualité de vie (QALY) entre la pirfénidone et les traitements de support est de 1,489 QALY

Tableau 2 : Résultats de santé - Source : Réponses aux questions technique complémentaires InterMune, Décembre 2014

	Années	QALYs
Comparateur	4,983	3,849
Pirfénidone	6,908	5,338

2.4.2 Analyse critique de l'estimation des résultats de santé

► Données et méthodes

Les sources de données sont mentionnées par l'industriel. Cependant, l'hypothèse selon laquelle les populations de l'étude PANTHER⁹ et de l'étude ACE¹⁰ sont suffisamment représentatives respectivement de l'état « sans progression » et de l'état « progression » n'est pas suffisamment explicitée. La méthode d'estimation des utilités dans ces deux études n'est pas documentée et l'incertitude associée à l'utilisation d'utilités provenant de sources différentes n'est pas discutée.

L'utilisation d'un score moyen d'utilité dans l'état « progression » est un facteur d'incertitude important. La distribution des patients en termes de sévérité dans cet état est inconnue, ainsi que l'évolution de cette distribution dans le temps. Or, il est raisonnable de penser que l'état de santé de ces patients continue de se dégrader et que cela s'accompagne d'une perte d'utilité. De ce fait, le score d'utilité associé à cet état dépend fortement de la distribution de la sévérité des patients, or cette information n'est pas disponible pour l'essai ACE.

L'analyse de sensibilité réalisée sur les valeurs d'utilité montre effectivement qu'avec une utilité plus dégradée dans l'état « progression », le RDCR augmente (+2% pour une augmentation du score d'utilité de 0,02). La faible différence entre l'utilité estimée dans l'essai ACE (0.74) et l'utilité estimée dans l'étude STEP sur des patients sévères (0.76) appelle à prendre ces résultats avec beaucoup de précaution.

⁹ PANTHER : population souffrant d'une FIP faible à modérée, définie par CVFp>50%, DLco>30% et FEV1/FVC>0.65.

¹⁰ ACE : population souffrant d'une FIP progressive définie par une aggravation de la dyspnée, une détérioration physiologique (déclin CVFp≥10% ou DLco≥15%), une réduction de la saturation ≥5% ou une progression des observations radiographiques.

De plus, il est à signaler :

- qu'aucune perte d'utilité n'est associée à la prise d'un traitement contraignant avec un nombre important de comprimés par jour ;
- qu'aucune perte d'utilité n'est associée à une hospitalisation (impact uniquement sur les coûts) et aux événements indésirables graves liés ou non à la pirfénidone. L'absence d'impact de la non prise en compte de ces désutilités est supposée et non démontrée ;
- que l'hypothèse selon laquelle l'utilité dans l'état transplantation est supposé identique à celle dans l'état sans progression n'est pas argumentée. L'étude à laquelle il est fait référence n'est pas décrite et n'est pas analysée. Les résultats ne sont pas rapportés.

Au total, la simplification de la structure du modèle concoure à un manque de transparence et génère une forte incertitude avec le risque d'une sous-estimation de la désutilité associée aux différentes séquences de la progression de la maladie. Les conséquences de cette incertitude peuvent être considérées comme favorables à la pirfénidone.

2.5 Mesure et valorisation des coûts

2.5.1 Evaluation des coûts telle que présentée par l'industriel

► Coûts pris en compte

Une recherche documentaire a été réalisée pour identifier les ressources consommées dans la prise en charge de la FPI : les études économiques publiées (toutes étrangères), les recommandations françaises pour le diagnostic et la prise en charge de la FPI (Cottin et al., 2014a) et une étude observationnelle des pratiques en France (Cottin et al., 2014b).

Quatre experts ont été consultés pour confirmer la fréquence et le codage des procédures cliniques par voie de questionnaire (2 travaillant en CHU, 1 en CHG et 1 en établissement privé).

Les coûts pris en compte sont : les coûts de traitement, le coût de suivi (consultations, oxygénothérapie, tests hépatiques dans le bras pirfénidone), les coûts liés aux hospitalisations et les coûts de transplantation, les coûts de fin de vie.

Plusieurs postes de coûts ne sont pas pris en compte.

Le coût des effets secondaires de la pirfénidone ne conduisant pas à une hospitalisation ne sont pas pris en compte. Il est considéré que ces effets secondaires, principalement des troubles gastro-intestinaux et la photosensibilité, sont résolus par l'ajustement des doses et par des mesures de protection contre la lumière.

Le coût des traitements concomitants ne sont pas pris en compte, en raison de l'absence de différence entre les bras des essais.

La possibilité d'une réhabilitation respiratoire n'est pas intégrée car, selon l'industriel, elle serait peu développée (concerne peu de patients) et n'entraînerait pas de différence de coût entre les deux stratégies du modèle.

► Mesure, valorisation et calcul des coûts

Mesure et valorisation des coûts

Mesure des ressources consommées

- 1) Les traitements médicamenteux.
 - a. La dose quotidienne d'entretien recommandée de pirfénidone est de 2403mg/j (9 cps). Les données issues des essais cliniques indiquent une dose moyenne inférieure (2104.6 mg/j pour les essais CAPACITY/ASCEND et 2058.8 mg/j pour les études CAPACITY/ASCEND/RECAP). L'industriel explique cette différence par l'ajustement à la baisse du dosage en cas d'apparition d'effets indésirables légers (nausée, rash, fatigue, diarrhée, troubles digestifs).
 - b. Aucun traitement médicamenteux n'est comptabilisé dans la stratégie traitements de support.
- 2) Le suivi du traitement : le tableau 3 récapitule les volumes et les coûts unitaires des ressources consommées lors du suivi du traitement. Les ressources consommées sont estimées à partir de l'enquête sur les pratiques françaises (Cottin et al., 2014) et du questionnaire adressé aux experts français.
Selon les experts interrogés, les coûts de suivi sont les mêmes entre les deux stratégies (à l'exclusion des tests hépatiques uniquement dans le bras pirfénidone). Il n'y a pas de différence de suivi entre les patients avant progression et après progression.
- 3) L'hospitalisation¹¹. La proportion moyenne de patients hospitalisés par cycle est estimée à partir des données des essais ASCEND et CAPACITY (nombre total de patients hospitalisés / nombre de cycles de 3 mois observés), convertie par la formule utilisée dans Briggs et al., 2006.
- 4) Les transplantations : l'estimation de la probabilité d'être transplanté est réalisée en combinant diverses sources (ORPHANET, INSEE, Agence biomédecine).
- 5) La fin de vie : les décès dus à la FIP sont estimés à partir des essais phase III CAPACITY et ASCEND (57.89% dans le bras pirfénidone et 72.22% dans la stratégie traitement de support).

Valorisation des ressources consommées

Toutes les valorisations ont été converties en coûts 2012 en suivant l'évolution du CSBM (Eco-Santé).

- 1) La valorisation du prix de la pirfénidone n'intègre pas la clause de remise sur chiffre d'affaire pour raison de confidentialité.
- 2) La valorisation des soins ambulatoires (hors tests biologiques) : afin de prendre en compte la totalité des coûts engagés par la consommation des ressources, l'industriel a estimé un coût unitaire total tenant compte du tarif, pris en charge à 100% par l'assurance obligatoire (patients en ALD), et du reste à charge. Le reste à charge est estimé à partir d'une publication du HCAAM, selon laquelle l'assurance maladie couvre 86,5% des coûts totaux.
Une analyse distingue ensuite le reste à charge entre le patient et l'assurance maladie complémentaire à partir d'une publication de la DREES (2012) estimant que les coûts pour le patient représentent 37,5% du reste à charge.
- 3) La valorisation oxygénothérapie : un forfait moyen pondéré hebdomadaire est calculé en fonction des forfaits de la LPPR et de la distribution des patients entre ces forfaits estimée par un expert (30% en forfait 1 ; 20% en forfait sous nom de marque ; 50% en forfait 2).

¹¹ Une hospitalisation est possible pour effet secondaire grave du traitement, exacerbation et évolution naturelle de la maladie.

- 4) La valorisation des consultations : tient compte du tarif assurance maladie (23€) et des dépassements (24,2€ pour les radiologues et 19€ pour les pneumologues).
- 5) La valorisation du transport : le tarif unitaire moyen est estimé pour l'année 2007 en divisant le montant total reconnu (ambulances, véhicules sanitaires légers, taxis) par le nombre d'actes.
- 6) La valorisation des hospitalisations : il s'agit d'une extraction des séjours dans la base nationale publique/privée PMSI 2009¹², valorisés sur les coûts publics hors structure 2012 de l'ENCC (coût de 21 GHM représentant 95% des séjours). Le reste à charge est estimé à partir de la publication du HCAAM selon laquelle l'assurance maladie couvre 95% des coûts totaux.
- 7) La valorisation des transplantations : identification des séjours dans la base PMSI et valorisation selon le GHS. Les coûts annuels après la transplantation (hospitalisation et soins ambulatoires) sont extraits des données de l'assurance maladie pour les patients en ALD28.
- 8) La valorisation de la fin de vie : l'étude de Ricci et al. (2013) estime le coût de la dernière année de vie dans les pathologies respiratoires à 27 042€ en 2008, dont 50% dans les trois derniers mois.

¹² Code J84.1 (Autres affections pulmonaires interstitielles avec fibrose) en diagnostic principal, diagnostic relié ou diagnostic associé.

Tableau 3 : Volumes consommés et coûts unitaires – Source : InterMune, version 1.0, Juillet 2014 et réponses aux questions techniques, Octobre 2014

Ressource	Volume/fréquence	Sources	Coûts unitaires	Sources
Pirféridone	Dose moyenne/j : 2058.8mg (7.71 cps)	Essais phase III+RECAP	██████ € PPTTC	InterMune (boite 252 cps)
Tests de routine	Par cycle :			CCAM, HCAAM.
Capacité vitale forcée	1 pour 100% des patients	Experts, Cottin 2014	60.74€	Pondéré (expert)
TDM6'	0.75 pour 20% patients	Experts	33.29€	
Échange gazeux	0.5 pour 100% patients	Experts, Cottin 2014	42.17€	
Selon contexte	Par cycle :	Experts		CCAM, HCAAM
CT-Scan	0.20 pour 20% patients		29.21€	
Echo cardiaque	0.15 pour 79% patients		111.51€	
Test hépatique (pirféridone)	1/mois (6 mois), puis 1 /3 mois	RCP, experts	10.53€	Ameli
Consultations	Par cycle :			
Radiologue	0.25 pour 13% patients	Experts, Cottin 2014	47.2€	CCAM, Eco-Santé
Pneumologue	0.67 pour 100% patients	Experts, Cottin 2014	42.0€	
Transport	1 pour 50% patients	Experts	71.11€	
Oxygénothérapie	1 pour 24,5% patients	Essais phase III	84,07€ (forfait hebdomadaire)	LPPR, expert (pondération)
Hospitalisation				
MCO	5.044% vs 5.216%	Essais phase III	4290.3.00 €	PMSI, ENCC
Transport	1 par hospitalisation	Experts	71.11€	
SSR	19,9% des patients, sur 21 jours	PMSI 2009 Avis d'expert	1542.24 €	ENC-SSR
Transplantation				
Procédure	0.59% puis décroît	Données françaises	72 734.32 €	PMSI, ATIH
Suivi (aigu)	Par cycle	ALD28	2776.64 €	CNAMTS 2009
Suivi (chronique)	Par cycle	ALD28	2776.64€	CNAMTS 2009
Décès dû à la FIP	57.89% vs 72.22%	Essai phase III	16 910.35 €	Ricci, 2014

Implémentation des coûts

Les coûts moyens de suivi de la maladie et d'hospitalisation sont appliqués par cycle, dans les états avant progression et après progression. Quant au coût moyen de l'oxygénothérapie, il est appliqué par cycle, après progression de la maladie.

Tableau 4 : Coûts moyens estimés par cycle – Source : réponses aux questions techniques InterMune, Octobre 2014

Ressource	Coût/cycle
Pirfénidone	██████ €
Tests de routine	
Capacité vitale forcée	60,74€
TDM6'	4,99€
Échange gazeux	21,09€
Selon contexte	
CT-Scan	1,17€
Echo cardiaque	13,21€
Test hépatique	31,59€ (cycles 1 et 2)
(pirfénidone)	10,53€ (cycles 3 et +)
Consultations	
Radiologue	1,53€
Pneumologue	28,22€
Transport	25,05€ (par consult)
Oxygénothérapie	267,76€
Hospitalisation	
BSC vs PIRF	332,27€ vs 321,30€
SSR	1542,24 €
Post-transplantation	5544,28 €

► Résultats de l'analyse de coût

Le coût total sur une durée de simulation de 15 ans est de ██████ € pour le bras pirfénidone et ██████ € pour le bras soins de support.

Une analyse des transferts de charge a été réalisée en appliquant les taux de reste à charge estimés par le HCAAM pour les patients en ALD (14% dans les soins ambulatoire et 5% en hospitalier), ainsi que la répartition du reste à charge estimée par la DREES entre les patients et les assurances complémentaires.

L'estimation du différentiel de coût (sur une durée de simulation de 15 ans) est de 105 206 €. Elle est presque intégralement supportée par l'assurance maladie obligatoire (105 163 € contre 631€ pour le patient et 74€ pour l'assurance complémentaire).

1.4.1 Analyse critique de l'évaluation des coûts

► Coûts pris en compte

L'implémentation indirecte des coûts des événements indésirables dans le modèle au travers des hospitalisations est susceptible de sous-évaluation dans le bras pirfénidone. L'hypothèse selon laquelle les événements indésirables sans gravité sont pris en compte dans le cadre du suivi prévu dans le modèle, sans consultation supplémentaire d'un professionnel de santé, repose uniquement sur dire des experts. Par ailleurs, les coûts des événements indésirables légers sont supposés intégralement capturés par la réduction des doses. En l'absence d'impact sur les utilités, cela implique que la survenue d'événements indésirables est favorable à la pirfénidone.

L'implémentation indirecte des coûts des exacerbations aiguës au travers des hospitalisations est recevable, même si l'existence d'autres coûts ne peut être exclue (p.ex. corticothérapie, scanner thoracique). Cependant, l'argument proposé par l'industriel pour justifier la prise en compte

indirecte des exacerbations dans le modèle est peu explicité. En l'absence de données cliniques comparatives, l'incidence des exacerbations aiguës n'est pas forcément comparable entre la pirféridone et les traitements de support.

L'implémentation indirecte des coûts d'une aggravation de la maladie dans les coûts de fin de vie est susceptible de sous-estimation dans la stratégie pirféridone. En effet, les coûts de fin de vie ne sont implémentés dans le modèle que pour les décès liés à la FPI (57,89% dans le bras pirféridone ; 72,22% dans le bras soins de support). Cela implique que les patients décédant d'autre cause n'ont pas de coût lié à une aggravation de la maladie.

► Mesure, valorisation et calcul des coûts

Les différentes sources de données identifiées pour l'estimation des volumes des ressources sont clairement précisées.

Les coûts de traitement sont estimés sur base de la dose d'entretien observée. Ils n'intègrent pas la phase d'initiation de 14 jours qui est plus chère au prix unitaire de la boîte de 63 cps. L'impact sur le RDCR est supposé négligeable.

La justification de l'hypothèse selon laquelle les coûts de suivi sont les mêmes entre les deux stratégies (à l'exclusion des tests de la fonction hépatique) et la justification de l'hypothèse selon laquelle le suivi est le même dans les états sans et avec progression reposent sur l'avis de deux experts et ne sont pas suffisamment documentées. En particulier, il ne peut être exclu que l'hypothèse d'une absence de différence de suivi chez les patients avant progression et après progression, sachant que le modèle n'intègre pas directement les coûts des événements indésirables et de l'aggravation de la maladie, sous-estime le coût de l'évolution de la maladie dans le bras pirféridone (durée moyenne plus longue dans l'état progression).

2.6 Présentation des résultats et analyses de sensibilité

2.6.1 Présentation par l'industriel

Les résultats ont été initialement estimés sur un horizon temporel vie entière avec une durée de simulation maximale de 33 ans. A la demande de la HAS, l'industriel a présenté des résultats sur un horizon temporel de 15 ans. Seuls ces résultats seront repris ici.

► Résultats de l'étude médico-économique

Les principaux résultats de l'analyse de référence (perspective collective, durée de simulation de 15 ans, prix revendiqué par le laboratoire et taux d'actualisation de 4%) sont présentés dans le tableau 6. Le prix revendiqué par le laboratoire est calculé à partir des prix de la pirféridone appliqués en Allemagne, en Italie et au Royaume Uni.

Tableau 5 : Analyse de référence (coût par QALY gagnés) - Source : réponse aux questions techniques complémentaires InterMune, Décembre 2014

	Coûts	Années de vie gagnées	QALYs	RDCR (années de vie gagnées)	RDCR (QALY)
Traitements de support	██████	4,983	3,849		
Pirféridone	██████	6,908	5,338	54 652 €/AVG	70 651€/QALY

Selon une analyse complémentaire fondée sur la perspective de l'assurance maladie, le RDCR est de 70 608 €/QALY.

► **Analyse de sensibilité**

Des analyses de sensibilité déterministes (structurelles et sur les paramètres du modèle) ainsi qu'une analyse probabiliste ont été réalisées.

Analyses de sensibilité déterministes

Analyses sur les choix structurants le modèle et les choix des données implémentées

- 1) Concernant la prise en compte de la dimension temporelle, deux analyses de sensibilité testent l'impact du taux d'actualisation et de la durée maximale de simulation.

Tableau 6 : Analyse de sensibilité (durée de simulation) - Source : réponse aux questions techniques InterMune, Octobre 2014

	Δ Coûts	Δ QALYs	RDCR
33 ans	106 904	1.722	62 087 €/QALY
25 ans	106 744	1.697	62 902 €/QALY
20 ans	106 377	1.642	64 797 €/QALY
15 ans	105 206	1.489	70 651 €/QALY
10 ans	100 952	1.133	89 104 €/QALY

Tableau 7 : Analyse de sensibilité (taux d'actualisation) - Source : réponse aux questions techniques complémentaires InterMune, Décembre 2014

	Δ Coûts	Δ QALYs	RDCR
0%	118 021	1.946	60 657 €/QALY
2,5 %	109 601	1.640	66 826 €/QALY
4% (référence)	105 206	1.489	70 651 €/QALY
6%	99 981	1.318	75 875 €/QALY

- 2) Concernant la structure du modèle, une analyse de sensibilité teste l'impact de l'état transplantation. La modélisation sans état transplantation ne semble pas avoir un impact sur l'estimation du RDCR (-2% ; 68 948 €/QALY vs 70 651 €/QALY).

Concernant les données implémentées dans le modèle, plusieurs analyses de sensibilité permettent de tester : l'impact du choix des distributions des modèles de survie utilisées pour extrapoler les données cliniques (survie globale, survie sans progression et taux d'arrêt de traitement) ; l'impact du choix de la cohorte COFI au lieu du registre américain est testé pour simuler le RDCR sur une population sévèrement dégradée ; le choix d'une source d'utilité différente.

- L'extrapolation de la survie globale selon une distribution log-logistique paramétrique se traduit par un RDCR très inférieur à celui de l'analyse de référence (70 651 €/QALY vs 61 754 €/QALY, -13%). Cependant, les résultats simulés par cette approche sont incohérents (taux de mortalités identiques à la population générale au-delà de 27 ans). D'autres analyses de sensibilité, non reportées ici, montrent que le choix du modèle de survie pour les autres paramètres (survie dans l'état sans progression, arrêt de traitement) a un impact faible sur le RDCR (+1% à +3%).

Tableau 8 : Impact du choix du modèle d'extrapolation des données individuelles de survie globale sur le RDCR – Source : réponse aux questions techniques complémentaires InterMune, Décembre 2014

	Δ Coûts	Δ QALYs	RDCR
Log-logistique (paramétrique)	107 039	1.733	61 754 €/QALY
Log-logistique (par morceaux)	106 716	1.634	65 301 €/QALY
Weibull (Référence)	105 206	1.489	70 651 €/QALY
Weibull (par morceaux)	104 997	1.423	73 802 €/QALY

- L'extrapolation de la survie globale basée sur les données de la cohorte COFI, en supposant une diminution de l'efficacité de la pirféridone (entre -10% et -30%) en raison de la sévérité de la population traitée, se traduit par une réduction importante du RDCR compris entre 34 087 €/QALY (-52%) et 49 027 €/QALY (-31%). Cependant, la survie avec soins de support observée dans la cohorte COFI n'est vraisemblablement pas représentative de la survie actuelle compte tenu de l'évolution de cette prise en charge, ce qui se traduit par une surestimation du différentiel de QALY en faveur de la pirféridone.
- L'implémentation des utilités issues de l'étude STEP (patients sévères) dans l'état progression a peu d'impact (RDCR +2%).

Analyses sur les paramètres du modèle

Les analyses déterministes sont réalisées sur 11 paramètres : le taux d'arrêt de la pirféridone ; le nombre de comprimés consommés par jour ; le coût unitaire de la gestion de la maladie ; le coût unitaire des événements indésirables ; les ressources liées aux événements indésirables ; la proportion des décès attribuables à la maladie par traitement ; la FPI en fin de vie ; la probabilité de réaliser une transplantation pulmonaire ; les coûts de transplantation pulmonaire ; la mortalité liée à la transplantation pulmonaire et les utilités.

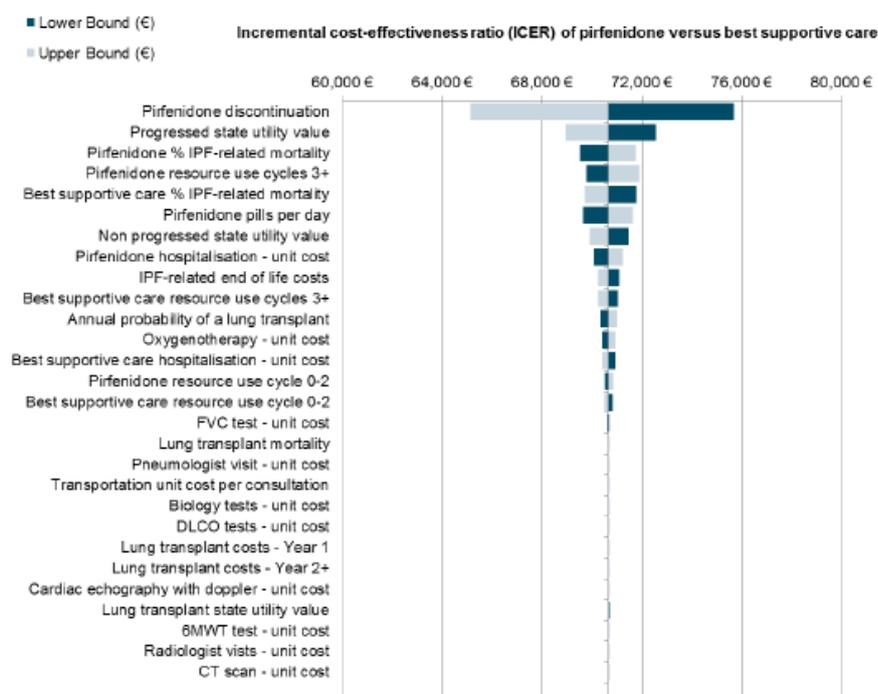
Le RDCR est très sensible aux arrêts de traitement de la pirféridone dans le temps : le RDCR varie de 75 670 €/QALY (arrêts de traitement moins rapides) à 65 130 €/QALY (arrêts de traitement plus rapides).

L'utilité associée à l'état de progression, le taux de mortalité lié à la pirféridone, le nombre de comprimés consommés par jour, les ressources utilisées après le 3^{ème} cycle, la mortalité liée à la FPI dans le groupe traitement de support et l'utilité correspondant à l'état sans progression ont un faible impact sur le RDCR. Les variables restantes n'ont presque aucun effet sur la variabilité du RDCR.

Le Tableau 9 reprend les analyses de sensibilité déterministes réalisées sur les valeurs des données entrées dans le modèle.

Tableau 9 : Paramètres testés dans l'analyse de sensibilité déterministe – Source : réponse aux questions techniques complémentaires InterMune, Décembre 2014

Analyse de référence : 70 651 €/QALY		
	Borne inférieure du paramètre	Borne supérieure du paramètre
Arrêt du traitement (IC 95%)	75 670	65 130
Valeurs d'utilité après progression de la maladie (IC 95%)	72 544	68 927
Taux de décès dus à la FIP dans le bras pirféridone (IC 95%)	69 497	71 747
Ressources consommées pour le suivi dans le bras pirféridone (± 20%)	69 753	71 898
Taux de décès dus à la FIP dans le bras comparateur (IC 95%)	71 764	69 676
Nombre de comprimés par jour (IC 95% [7.76-8.01])	69 640	71 624
Valeurs d'utilité avant progression de la maladie (IC 95%)	71 464	69 891
Coûts unitaires d'hospitalisation dans le bras pirféridone (± 20%)	70 065	71 237
Coûts de fin de vie (± 20%)	71 087	70 216
Ressources consommées pour le suivi dans le bras comparateur (± 20%)	71 008	70 229
Probabilité de transplantation (IC 95%)	70 309	70 995
Coûts unitaires d'oxygénothérapie (± 20%)	70 375	70 927

Figure 4 : Graphique de Tornado - Source : réponse aux questions techniques complémentaires InterMune, Décembre 2014


Analyses de sensibilité en scénarios

Une analyse de sensibilité déterministe a été réalisée sur les prix, avec un RDCR variant entre 57 724 €/QALY et 72 617 €/QALY. Au prix français actuel de la pirfénidone hors remise sur le chiffre d'affaire (2122,40 € d'une boîte de 252 comprimés, JO 16 10 2012), le RDCR de référence baisse de 70 651 €/QALY à 57 724 €/QALY (soit une baisse de 18%).

Tableau 10 : Analyse de sensibilité sur les prix – Source : réponse aux questions techniques complémentaires InterMune, Décembre 2014

	Δ Coûts	Δ QALYs	RDCR
Prix actuel	85 956	1.489	57 724 €/QALY
Prix intermédiaire*	95 581	1.489	64 187 €/QALY
Prix revendiqué	105 206	1.489	70 651 €/QALY
Prix intermédiaire**	106 670	1.489	71 634 €/QALY
Prix allemand	108 133	1.489	72 617 €/QALY

* prix fixé entre le prix actuel en France et le prix revendiqué dans l'analyse de référence

** prix fixé entre le prix allemand et le prix revendiqué dans l'analyse de référence

Analyse de sensibilité probabiliste

L'analyse de sensibilité probabiliste, réalisée sur 10 000 simulations de Monte Carlo selon les distributions des paramètres présentées dans le tableau 11, aboutit à un RDCR moyen de 70 337 €/QALY.

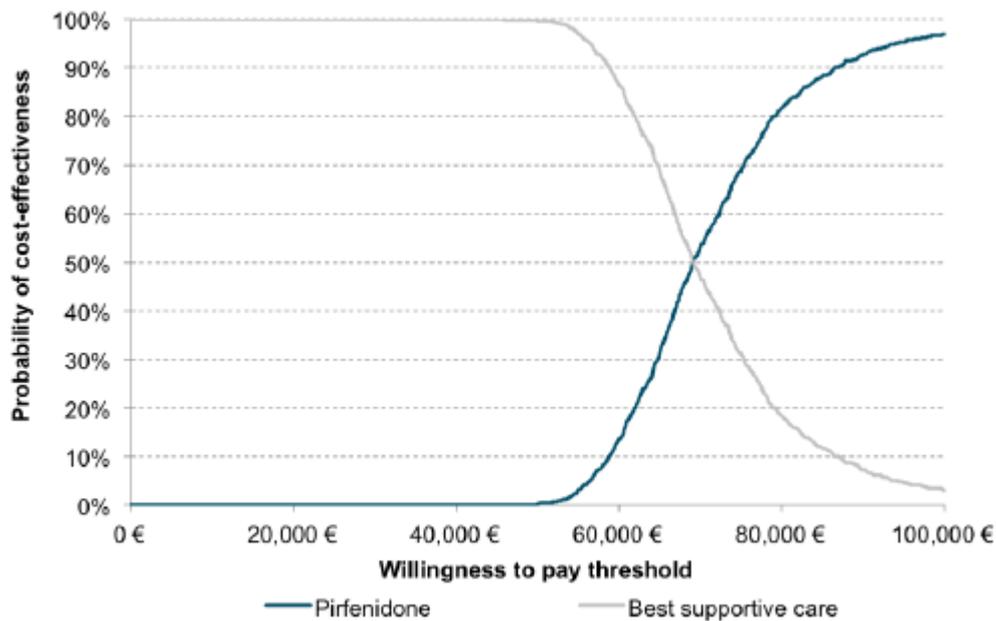
Le choix des lois de distributions est fondé sur les justifications Briggs et al. (2006).

Tableau 11 : Paramètres de l'analyse de sensibilité probabiliste – Source : rapport technique Inter Mune, version 1.0, juillet 2014

Analyses de sensibilité	Loi de distribution	Justification
Taux de décès dus à la FIP	Loi beta	Intervalle [0-1]
Nombre de comprimés par jour	Loi normale	Intervalle [0-9]
Coûts unitaires	Loi gamma	Intervalle [0 ; +∞] non symétrique
Utilités	Loi beta	Valeurs suffisamment éloignées de 0
Paramètres de survie	Loi normale multivariée	Permet l'incorporation de corrélations entre les variables des analyses paramétriques
Probabilités de transplantation et décès après transplantation	Loi beta	Intervalle [0-1]

La courbe d'acceptabilité montre que le RDCR est inférieur à 69 100 €/QALY dans 50% des simulations et que dans 80% des simulations, le RDCR est inférieur à 80 000 €/QALY.

Figure 5 : Courbe d'acceptabilité - Source : réponse aux questions techniques complémentaires InterMune, Décembre 2014



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

► Résultats de l'étude médico-économique

La présentation des principaux résultats de l'analyse de référence et des analyses complémentaires est claire et elle est conforme aux recommandions de la HAS.

Il est à remarquer que l'analyse complémentaire avec une perspective assurance maladie n'a pas d'intérêt ici puisque le reste à charge est relativement marginal. L'impact sur le RDCR est faible.

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

Les résultats des analyses de sensibilité sont clairement présentés (coûts et résultats agrégés avec ou sans actualisation et selon le type du payeur).

Analyse de sensibilité déterministe

Des analyses déterministes (structurelles et sur les paramètres) ont été proposées pour évaluer l'incertitude générée par les choix structurants le modèle et les choix des données implémentées.

Les sources des données des analyses de sensibilité déterministes sont mentionnées. Conformément aux recommandations de la HAS, les résultats des analyses de sensibilité sont visualisés à l'aide du graphique de Tornado (figure 2). Les valeurs des bornes inférieure et supérieure des variables utilisées dans les analyses déterministes sont présentées.

Parmi les analyses de sensibilité structurelles, la non prise en compte d'un état « transplantation » a peu d'impact sur le RDCR.

L'absence d'une analyse de sensibilité sur la source de données pour extrapoler l'effet traitement de la pirfénidone est préjudiciable dans le cadre d'une soumission de réévaluation. En effet, l'analyse demandée à l'industriel, et non réalisée, d'une analyse exploratoire fondée sur les données disponibles en 2012 (essais CAPACITY et étude RECAP) aurait permis de comparer le RDCR de la pirfénidone au moment de son inscription au RDCR estimé avec les nouvelles données sur lesquelles se fonde l'industriel pour revendiquer une augmentation du prix et une suppression de la clause de remise sur le chiffre d'affaire.

L'absence d'une analyse de sensibilité utilisant des données issues de la même source pour extrapoler la survie de la cohorte dans les deux bras du modèle ne permet pas d'estimer l'incertitude associée avec le choix de deux sources différentes. L'incertitude d'une extrapolation à très long terme sur ces données étant le principal argument de l'industriel pour ne pas réaliser cette analyse, une durée plus courte était possible en lien avec la demande de la HAS d'un horizon temporel de 15 ans.

Analyse de sensibilité probabiliste

Le nombre de simulations dans l'analyse de sensibilité probabiliste est méthodologiquement acceptable. Le choix des distributions est justifié. Les indicateurs statistiques de la loi choisie sont précisés. La présentation des graphiques des nuages de points et de la courbe d'acceptabilité (figure 3) est claire.

L'analyse probabiliste permet d'estimer un RDCR moyen de 70 337 €/QALY.

Analyse de sensibilité en scénarios

L'industriel ne précise pas si les prix intermédiaires représentent des moyennes des bornes utilisées. Les analyses de sensibilité prenant en compte la remise sur le chiffre d'affaire n'ont pas été réalisées, sur un argument de confidentialité.

L'argument de l'industriel « il n'a aucun avantage clinique à arrêter le traitement suite à une progression de la maladie » devra être étayé par des données en vie pratique de long terme. En l'absence de telles données, il ne peut être exclu qu'un arrêt du traitement pourrait être envisagé selon la sévérité de la progression de la maladie. Des analyses de sensibilité sur les arrêts de traitement et des scénarios de règles d'arrêt sur le traitement auraient pu être proposées pour mieux explorer l'incertitude sur le RDCR à long terme.

2. Annexe 3 – Synthèse de l'analyse critique

Les points de critique identifiés dans l'analyse détaillée sont hiérarchisés selon trois niveaux¹³.

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	-	+	++
Objectif			
- Objectif de l'évaluation non conforme à une réévaluation (non comparaison avec la situation de 2012 ; absence de données comparatives en vie réelle)			+
Choix structurants			
- Absence de sous-population d'analyse	-		
- Modalités de prise en charge définissant les traitements de support non explicitées		+	
- Non discussion de l'existence d'un traitement en cours d'évaluation par l'EMA et validé par la FDA	-		
- Horizon temporel incompatible avec les données connues sur la survie des patients avec ou sans traitement			+
Modélisation			
- Non prise en compte des conséquences de l'évolution de la maladie (état global après progression, non modélisation des effets secondaires, des événements morbides, des arrêts de traitement).			+
- Population simulée : comparabilité des deux cohortes simulées et représentativité par rapport à la population française non garanties			+
- Mésestimation des utilités (utilité moyenne, pas de désutilité : effets secondaires, événements morbides, hospitalisation)			+
- Mésestimation des coûts liée à la structure du modèle			+
Présentation des résultats et analyses de sensibilité			
- Des analyses de sensibilité demandées lors de l'échange technique n'ont pas été réalisées			+

¹³ Cette classification indique l'impact des éléments de méthodologie sur la robustesse des conclusions de l'analyse économique, indépendamment des raisons pour lesquelles un élément est jugé non conforme aux recommandations en vigueur (choix méthodologique non pertinent, manque de justification, non disponibilité des données, etc.).

3. Annexe 5 – Echange avec l'industriel

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

L'industriel a adressé des réponses écrites à la HAS.

L'industriel a sollicité une audition auprès de la CEESP et a été entendu lors de la séance du 03 février 2015.

Choix structurants

Choix du comparateur

1. Une description détaillée de la prise en charge actuelle en France de la FPI selon qu'elle est légère, modérée ou sévère, est attendue (prise en charge médicamenteuse et non médicamenteuse).
2. Décrire précisément à quoi renvoie la stratégie « Best Supportive Care » dans les essais (types de soins médicamenteux et non médicamenteux ; fréquence).
3. Après un arrêt de traitement, de quels soins médicamenteux ou non médicamenteux ont bénéficié les patients dans les essais ?
4. La prise en charge non médicamenteuse dans les essais CAPACITY et ASCEND peut-elle être considérée comme suffisamment proche des stratégies non médicamenteuses dans le contexte français ? Si oui, sur quels arguments ?

Population simulée

5. Une description des deux cohortes simulées en termes d'âge, de sexe, de sévérité est attendue.
6. Justifier l'absence d'analyse en sous-population, en particulier sur les patients CVFp<80%. Apporter des éléments de preuve sur l'absence de différence d'effet traitement en fonction de la sévérité (légère ou modérée) ou de toute autre caractéristique individuelle *a priori* pertinente. S'il le souhaite, l'industriel peut proposer une analyse en sous-population centrée sur les données cliniques observées chez les patients CVFp<80%.
7. Une comparaison de la population issue des études cliniques CAPACITY/ASCEND à la population française présentant une FPI légère à modérée (par exemple, l'étude de COFI) est attendue. Les éléments comparés seront les caractéristiques démographiques, les antécédents de comorbidité, les critères fonctionnels prédictifs de la FPI. Si la population dans les essais est en meilleure santé par rapport à la population du registre et par rapport à la population attendue, quel est l'impact sur le RDCR attendu en population réelle ?
8. Une méthode statistique a-t-elle été utilisée pour contrôler la variabilité interindividuelle, purement aléatoire, qui peut biaiser la comparaison des résultats obtenus sur deux cohortes simulées de manière indépendante ?

Modélisation

Choix du modèle

9. Une justification plus argumentée du choix d'un modèle de Markov est attendue, comparativement aux avantages d'un modèle de microsimulation développés lors de la soumission au NICE, en particulier quant à la prise en compte de l'hétérogénéité de l'histoire de la progression de la FPI.
10. Une discussion des limites du modèle de Markov retenu en quatre états est attendue. En particulier, compte-tenu de l'hétérogénéité de la progression de la FPI et des effets indésirables.

Structure du modèle et hypothèses

11. Pourquoi la définition de la survie sans progression est faite à partir de l'étude ASCEND ? Est-ce que ce choix impacte les résultats issus des données regroupées CAPACITY et ASCEND ?
12. Justifier les deux valeurs seuils retenues pour définir la progression de la maladie : perte de FVC $\geq 10\%$; réduction de la DM6 $\geq 50m$.
13. Comment le modèle permet-il d'implémenter les exacerbations ? Discuter la capacité du modèle à capturer de manière adaptée l'aggravation continue de la maladie et ses conséquences en termes de coût et de qualité de vie, y compris dans l'état « progression ».
14. Justifier l'impossibilité d'être transplanté avant la progression de la maladie.
15. Pourquoi ne pas avoir utilisé les données de l'étude COFI pour calibrer le modèle sur les taux de décès non liés à la FIP, permettant ainsi contrôler l'effet du produit sur une population en plus mauvais état de santé général ?

Durée des cycles et durée de simulation

16. Discuter le choix de cycles de 3 mois au regard de l'histoire de la maladie, ainsi que l'intérêt de réaliser une correction de demi-cycle. Comment intervient cette correction ?
17. La durée maximale de simulation retenue dans le modèle est insuffisamment argumentée, compte tenu de l'histoire naturelle de la pathologie et de la durée de survie gagnée estimée par l'industriel.
 - Les données intermédiaires suivantes à 5 ans, 10 ans, 15 ans et 20 ans sont attendues pour chaque stratégie : nombre (pourcentage) de patients décédés, nombre de patients ayant une transplantation, nombre de patients sous traitement par pirfénidone, pris en charge sans pirfénidone ? Au regard de ces données, l'évolution des patients simulée dans le modèle est-elle cohérente avec l'histoire naturelle et la prise en charge en France de la maladie ?
 - Au vu des données à notre disposition, il est attendu que l'analyse de référence soit refaite, y compris les analyses de sensibilité, avec une durée maximale de simulation de 15 ans. Une analyse de sensibilité est attendue avec une durée maximale de 10 ans.

Sources de données

18. Une analyse méthodologique critique du registre américain (Strand et al 2014) et de son utilisation dans cette évaluation est attendue.
19. La pirfénidone a été testée sur 4 essais cliniques (Capacity1, Capacity2, ASCEND et SP3). Pourquoi une méta-analyse (le cas échéant, un regroupement de données des 4 essais) sur les événements indésirables n'a-t-elle pas été réalisée ?
20. Présenter un tableau de synthèse permettant de comparer les protocoles et les résultats des essais CAPACITY ET ASCEND.
21. Décrire la population du registre américain utilisé par Strand et al. (2014) : ancienneté de la maladie avant diagnostic, traitements médicamenteux et non médicamenteux reçus après le diagnostic, distribution des patients en fonction de la sévérité (légère à modérée, sévère).
22. Une analyse méthodologique critique du registre américain (Strand et al 2014) et de son utilisation dans cette évaluation est attendue.

23. Comparer les populations incluses dans les trois registres existants en incluant la répartition des patients par stade de sévérité et les données de comorbidités. Le registre Strand reste-t-il le plus proche de la population dans le bras placebo des essais regroupés ?

Effets indésirables et arrêt de traitement

24. Sur la base des connaissances existantes, y compris celles acquises depuis la mise sur le marché de ce produit notamment en France, discuter l'observance et la persistance pour ce traitement en vie réelle. Comment ces données sont-elles intégrées dans la modélisation ?
25. Quels sont les motifs d'hospitalisation dans les essais cliniques, dans les études en vie réelle ou dans la base de pharmacovigilance ? Discuter une éventuelle différence entre les données des essais cliniques et celles en vraie vie.
26. Pouvez-vous justifier l'absence d'impact des effets indésirables en termes de qualité de vie ? Quel impact peut-on anticiper d'une intégration complète (en termes de coût et de qualité de vie) des effets indésirables sur le RDCR ?
27. Le protocole des essais CAPACITY et ASCEND et de l'étude de suivi RECAP prévoit-il la poursuite du traitement par pirfénidone lorsque la FIP ne peut plus être considérée comme légère à modérée ou lorsqu'il y a eu exacerbation de la maladie ? Si oui, quelle est la proportion de patients sévères sous traitement ? Selon les experts, peut-on anticiper une poursuite du traitement en vie réelle lorsqu'il y a progression de la maladie ? Peut-on anticiper une règle empirique d'arrêt du traitement en pratique réelle ?
28. Quels sont les motifs d'arrêt de traitement (effets indésirables versus progression de la maladie) dans les essais cliniques et dans les études en vie réelle ? Discuter une éventuelle différence entre les données des essais cliniques et celles en vraie vie.

Valorisation des utilités

29. Pouvez-vous nous adresser la méthodologie de mapping ?
30. Quelles sont les valeurs d'utilités de l'étude STEP ?

Mesure et valorisation des coûts

31. Fournir les analyses sur les questionnaires des 4 experts, en particulier les questions posées et la répartition des réponses.
32. Lorsque différentes sources ont été identifiées pour l'estimation des volumes de ressources consommées, un tableau présentant les résultats par source est attendu.
33. Existe-t-il des données en vie réelle permettant d'estimer les consommations de ressources liées aux événements indésirables, y compris non sévères ?
34. La justification de ne considérer les coûts de transport que pour la moitié des visites est attendue.
35. Quelle est la méthode d'estimation du dosage moyen quotidien dans les essais ? Pourquoi ne pas avoir utilisé RECAP et des données en vie réelle pour estimer les doses d'entretien à long terme ? Quels sont les chiffres dans cet essai jusqu'à 7 ans et quelles sont les données des études en vie réelle ?
36. Expliquer les colonnes du tableau 13 (page 28, rapport technique). Compléter le tableau 13 pour faire apparaître les tests de la fonction hépatique et indiquer la périodicité de la ressource consommée. Préciser les sources pour chaque item (Enquête ou

expert ?). Une justification clinique est attendue lorsque la proportion de patients concernés par cycle est inférieure à 100%.

37. Justifier l'hypothèse selon laquelle les coûts de suivi sont les mêmes entre les deux stratégies, à l'exclusion des tests de la fonction hépatique, et l'hypothèse selon laquelle le suivi est le même dans les états sans et avec progression.
38. Détailler la méthode d'estimation du coût unitaire de l'oxygénothérapie, des coûts de transport et des coûts de consultation.
39. Un tableau détaillant les coûts moyens par cycle par poste est attendu.
40. Quels sont les prix implémentés dans les analyses de sensibilité ? Le prix minimum tient-il compte de la clause française de remise sur chiffre d'affaire ?
41. La probabilité d'hospitalisation est-elle estimée en ne retenant que les hospitalisations liées à la FIP ? Si oui, comment expliquez-vous la différence de durée de séjour entre les deux groupes de patients ? Expliquer l'absence de différence entre les taux d'hospitalisation dans les bras des essais.
42. Sur quelle période et dans quelle(s) base(s) (publique, privée) ont été extraits les séjours ?
43. Quelle est la justification du taux de 17% de patients en SSR sur 21 jours ?
44. A quoi renvoient les coûts en court séjours consécutifs à la transplantation et comment sont-ils calculés ?

Résultats

45. Estimation de l'intervalle de confiance du RDCR à partir de l'analyse de sensibilité probabiliste ?
46. Quelle est la courbe de Markov pour les individus sous traitement dans les deux états sans et avec progression. Discuter des résultats et de la cohérence de ces courbes en termes de pratique en vie réelle.
47. Une discussion est attendue sur la transposition du résultat de l'évaluation en vie réelle.

Analyses de sensibilité

48. Il est attendu une interprétation pour chacune des analyses de sensibilité présentées, ne se limitant pas au simple rappel des résultats quantitatifs.
49. Présenter les bornes inférieures et supérieures (intervalles de confiance ou +/-20%) de chaque paramètre testé dans l'analyse de sensibilité déterministe.
50. Les analyses de sensibilité sur le choix des modèles de survie ne devraient-elles pas intégrer les deux stratégies afin de respecter la contrainte d'un modèle de même type ?
51. Concernant l'analyse de sensibilité probabiliste, pouvez-vous fournir, pour chaque paramètre du modèle, les indicateurs statistiques de la loi choisie (paramètres de position et de dispersion d'intérêt, p.ex. moyenne, médiane, 1er et 9ème déciles, 1er et 3ème quartiles), de sorte à pouvoir apprécier la pertinence de la loi choisie au regard de l'incertitude associée aux valeurs possibles du paramètre.

DIVERS

Le coût de transport estimé par le coût correspondant à la moitié d'une consultation n'est pas correctement introduit dans le modèle Excel.

Corrections souhaitées dans l'analyse de référence

Au regard de l'expertise des éléments soumis, l'industriel doit proposer une analyse de référence intégrant des choix méthodologiques différents :

- durée de simulation à 15 ans, avec une analyse de sensibilité à 10 ans ;
- valorisation des hospitalisations sur l'ENCC ;
- simulation des patients dans l'état « progression » intégrant l'évolution de la sévérité dans le temps (impact croissant attendu sur l'utilité et les coûts de suivi).

Sur ce dernier point, il est attendu une argumentation détaillée si cette modification s'avère inapplicable. Dans ce cas, une analyse de sensibilité déterministe est souhaitée, associant l'état « avec progression » avec le score d'utilité issu de l'étude STEP.

L'ensemble des analyses de sensibilité déterministes et probabilistes seront refaites en tenant compte des changements opérés.

Une analyse exploratoire est attendue, permettant d'évaluer ESBRIET dans les conditions de son inscription. Cette analyse est fondée sur l'extrapolation des données cliniques CAPACITY seulement dans les deux stratégies (BSC et Esbriet) et sur le prix actuel tenant compte de la remise sur chiffre d'affaire constatée.

Analyses de sensibilité déterministes complémentaires souhaitées

- a. Analyses de sensibilité sur le prix :
 - Hypothèse 1 : prix français actuel tenant compte de la remise sur le chiffre d'affaire constatée (d'autres hypothèses de CA peuvent également être faites).
 - Hypothèse 2 : prix revendiqué en maintenant la clause de remise sur chiffre d'affaire (plusieurs hypothèses de CA peuvent être faites).
 - b. Analyses de sensibilité selon la source de données retenue :
 - Hypothèse 1 : extrapolation dans les deux stratégies à partir des données groupées CAPACITY/ASCEND (les données RECAP et les registres STRAND ne sont pas prises en compte)
 - Hypothèse 2 : extrapolation dans les deux stratégies à partir des données cliniques ASCEND seulement.
 - c. Analyse de sensibilité sur les arrêts de traitement :
 - Hypothèse 1 : arrêt du traitement dès qu'il y a progression de la maladie
 - Hypothèse 2 : taux d'arrêt de traitement plus faible dans l'état sans progression que dans l'état progression (plusieurs taux peuvent être testés).
-

4. Bibliographie

Briggs A, Claxton K, & Sculpher M 2006. Decision Modelling for Health Economic Evaluation.

Cottin, V., Cadranel, J., Crestani, B. et al; Management of idiopathic pulmonary fibrosis in France: A survey of 1244 pulmonologists *Respiratory Medicine* (2014) 108, 195-202. *Respiratory Medicine* 108[1], 195-202. 2014a.

Cottin, V., Crestani, B., Valeyre, D. et al; Diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis: French practical guidelines. *Eur Respir Rev* 23, 193-214. 2014b.

DREES; Comptes nationaux de la santé. 2012.

Du Bois, R. M., Albera, C., Bradford, Z. W. et al; 6-minute walk distance is an independent predictor of mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 43, 1421-1429. 2014.

Groen, H., van der Bijb, W., Koeter, G. H. b. et al; Cost-Effectiveness of Lung Transplantation in Relation to Type of End-Stage Pulmonary Disease. *American Journal of Transplantation* 4, 1155-1162. 2004.

Haute Autorité de santé & Department of Economics and Public Health Assessment; A methodological guide: Choices in Methods for Economic Evaluation. 2014.

HAS. (2011). *Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS*. Saint-Denis la Plaine: HAS.

IPFNET; IPFNET. <https://www.ipfnet.org/> . 2014.

Latimer, N.; NICE DSU TECHNICAL SUPPORT DOCUMENT 14: SURVIVAL ANALYSIS FOR ECONOMIC EVALUATIONS ALONGSIDE CLINICAL TRIALS - EXTRAPOLATION WITH PATIENT-LEVEL DATA. Decision Support Unit . 2011. Loverman et al, 2014

Loveman, E., Copley, V. R., Colquitt, J. L. et al; Treatments For Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF): A Systematic Review, Network Meta-Analysis And Economic Evaluation. *ATS* . 2014.

National Institute for Health and Care Excellence; Pirfenidone for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. 2012.

Orphanet Report Series; Prevalence of rare diseases: Bibliographic data, Orphanet Report Series, Rare Diseases collection, 2014. Available at: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf. Accessed June 2014. 2014. 30-8-0011.

Strand, M. J., Sprunger, D., Cosgrove, G. P. et al; Pulmonary function and survival in idiopathic versus secondary usual interstitial pneumonia. *Chest*. 3-4-2014.

Valeyre, D.; Fibrose pulmonaire idiopathique les leçons de l'étude COFI. 2nd National Day of idiopathic pulmonary fibrosis. 2013.

~

HAS

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