



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS D'EFFICIENCE

Adempas[®] (Riociguat)

Date de validation par la CEESP : 14 octobre 2014

Sommaire

Abréviations	4
1. Avis de la CEESP	5
1.1 Objectif et contexte de l'étude	5
1.2 Conformité de l'évaluation économique aux recommandations méthodologiques de la HAS	5
1.2.1 Analyse coût-résultat	5
1.2.2 Analyse d'impact budgétaire	5
1.3 Conclusion de la CEESP sur l'efficacité	6
1.4 Données complémentaires	6
2. Annexe 1 – Contexte de la demande	7
2.1 Objet de la demande	7
2.2 Produit et indication concernés par la demande	7
2.3 Historique d'autorisation de mise sur le marché	7
2.4 Historique du remboursement	8
2.5 Documents support de l'analyse critique	8
3. Annexe 2 - Analyse critique détaillée du modèle d'efficacité	9
3.1 Objectif de l'étude économique proposée	9
3.1.1 Objectif tel que proposé par les auteurs	9
3.1.2 Analyse critique de l'objectif	9
3.2 Choix structurants concernant l'évaluation	9
3.2.1 Les choix structurants tels que présentés par les auteurs	9
3.2.2 Analyse critique concernant les choix structurants	10
3.3 La modélisation	10
3.3.1 La modélisation présentée par les auteurs	10
3.3.2 Analyse critique concernant la modélisation	15
3.4 Mesure et valorisation des états de santé	16
3.4.1 Evaluation des résultats de santé telle que présentée par les auteurs	16
3.4.2 Analyse critique de l'estimation des résultats de santé	17
3.5 Mesure et valorisation des coûts	18
3.5.1 Evaluation des coûts telle que présentée par les auteurs	18
3.5.2 Analyse critique de l'évaluation des coûts	20
3.6 Présentation des résultats et analyses de sensibilité	20
3.6.1 Présentation par les auteurs	20
3.6.2 Analyse critique de la présentation des résultats et de l'analyse de sensibilité	23
3.7 Remarques générales	25
4. Annexe 4 – Synthèse de l'analyse critique	26
5. Annexe 5 – Echange avec l'industriel	27
Références	30

Abréviations

ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
CCAM	Classification Commune des Actes Médicaux
CEESP	Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique
CEPS	Comité Economique des Produits de Santé
CF	Classe Fonctionnelle (selon le NYHA)
CT	Commission de la Transparence
EMA	European Medicines Agency
ENCC	Echelle Nationale des Coûts à méthodologie Commune
GHM	Groupe Homogène de Malades
GHS	Groupe Homogène de Séjours
HAS	Haute Autorité de Santé
HTAP	Hypertension Pulmonaire
HTP-TEC	Hypertension Pulmonaire Thromboembolique Chronique
TDM6	Test de marche de 6 minutes
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
QALY	Quality Adjusted Life Year
RDCR	Rapport Différentiel Coût-Résultat
NYHA	New-York Heart Association
sGC	Guanylatecyclase soluble

1. Avis de la CEESP

1.1 Objectif et contexte de l'étude

L'étude expertisée évalue l'efficacité du riociguat (Adempas®) dans le traitement de l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTP-TEC) inopérable ou, persistante ou récurrente après traitement chirurgical chez des patients adultes en classe fonctionnelle OMS II ou III dans le système de soins français.

Cette évaluation soutient une demande de primo-inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics, pour laquelle l'industriel revendique une ASMR de niveau II par rapport à la prise en charge des patients adultes présentant une HTP-TEC inopérable ou, persistante ou récurrente après traitement chirurgical.

La demande d'inscription répond aux critères énoncés par le décret n° 2012-1116 du 02 octobre 2012.

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

1.2.1 Analyse coût-résultat

La méthode de l'étude médico-économique relative à riociguat réalisée par l'industriel est non conforme aux recommandations de la HAS, en raison de réserves majeures qui invalident l'étude et l'ensemble des résultats et conclusions soumis à la CEESP.

Une réserve majeure globale est émise sur la présentation des résultats, non conforme aux recommandations de la HAS : seuls les RDCR deux à deux sont estimés (Riociguat versus Bosentan ; riociguat versus absence de traitement) ; les RDCR ne sont pas calculés et interprétés au regard de la frontière d'efficacité, ce qui exclut entre autres d'identifier les éventuelles stratégies dominées (dans le cas présent, la stratégie bosentan) ; l'interprétation de l'efficacité de riociguat est erronée, car fondée sur le RDCR de riociguat versus bosentan, comparateur dominé. L'absence d'une analyse de sensibilité probabiliste sur le bon comparateur (à savoir l'absence de traitement) constitue également une réserve majeure car elle exclut toute analyse de l'incertitude sur le RDCR de riociguat dans la stratégie thérapeutique.

Plusieurs réserves importantes ont été émises sur la modélisation : les conséquences des effets indésirables ne sont pas correctement valorisées ; la durée de simulation n'est pas justifiée au regard de l'histoire naturelle de la maladie ; certains paramètres n'ont pas fait l'objet d'une analyse de sensibilité déterministe. Les nombreuses erreurs constatées dans la modélisation, associées au manque général de clarté du dossier, constituent également une réserve importante.

L'ensemble de ces réserves sont détaillées dans l'annexe jointe.

1.2.2 Analyse d'impact budgétaire

Une évaluation économique doit impérativement être déposée par l'industriel pour que le dossier soit recevable et qu'une conclusion de la CEESP en termes d'efficacité 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'efficacité

La CEESP considère que l'accumulation des réserves méthodologiques invalide les résultats tels que présentés par l'industriel.

L'absence d'une analyse en frontière d'efficacité conduit l'industriel à présenter et à interpréter l'estimation d'un RDCR de riociguat versus bosentan. Ce dernier étant une stratégie dominée, l'estimation de ce RDCR n'a pas de sens. Il est rappelé que seuls les RDCR estimés sur la frontière d'efficacité sont interprétables. Dans le cas présent riociguat aurait dû être comparé à l'absence de traitement. En l'absence d'une analyse de sensibilité probabiliste intégrant ce comparateur, l'incertitude sur le RDCR présenté par l'industriel ne peut être analysée.

Considérant les réserves méthodologiques majeures énoncées, la CEESP conclut que l'efficacité du produit riociguat dans la stratégie thérapeutique n'est pas démontrée. Par ailleurs, la CEESP souligne le caractère excessivement élevé du RDCR estimé par l'industriel de 239 145 €/QALY, s'il devait être confirmé par une analyse de bonne qualité.

1.4 Données complémentaires

Aucune donnée complémentaire n'est attendue

2. Annexe 1 – Contexte de la demande

2.1 Objet de la demande

L'évaluation économique du riociguat est déposée auprès de la CEESP par le laboratoire Bayer dans le cadre d'une première inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

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

- l'industriel revendique une ASMR II ;
- le chiffre d'affaires annuel attendu a été estimé à ████████ € TTC après deux années de commercialisation ;
- l'industriel revendique un impact significatif sur les dépenses de l'Assurance Maladie, à savoir une incidence sur l'organisation des soins et une incidence sur les conditions de prise en charge des malades.

2.2 Produit et indication concernés par la demande

Le riociguat est le 1^{er} agent d'une nouvelle classe thérapeutique : il s'agit du 1^{er} stimulateur direct et spécifique de la guanylatecyclase soluble (sGC) dans le traitement de l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTP-TEC).

L'indication de l'AMM est :

« Chez les adultes, en classe fonctionnelle OMS II à III présentant :

- une hypertension pulmonaire thromboembolique chronique inopérable ;
- hypertension pulmonaire thromboembolique chronique persistante ou récurrente après traitement chirurgical,

dans le but d'améliorer la capacité à l'effort ».

Le riociguat existe sous forme de comprimés aux dosages de 0,5 mg, 1mg, 1,5 mg, 2 mg et 2,5 mg. La dose initiale recommandée est de 1 mg trois fois par jour pendant 2 semaines. La dose sera augmentée de 0,5 mg trois fois par jour toutes les 2 semaines jusqu'à la dose maximale de 2,5 mg trois fois par jour.

Le riociguat est un médicament à prescription hospitalière réservée à certains spécialistes (en pneumologie, en cardiologie et en médecine interne).

Le laboratoire revendique un prix de ████████ € PPTTC (prix public toutes taxes comprises) par boîte de 42 comprimés quel que soit le dosage pour une dépense annuelle par patient estimée à ████████ €.

2.3 Historique d'autorisation de mise sur le marché

Le riociguat a obtenu le statut de médicament orphelin le 20 décembre 2007.

Le riociguat a fait l'objet d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative puis de cohorte depuis le 24 février 2014 dans le traitement de l'HTP-TEC inopérable et de l'HTP-TEC persistante ou récurrente après traitement chirurgical.

L'autorisation européenne de mise sur le marché de riociguat (Adempas®) dans l'indication concernée par la demande a été accordée le 27 mars 2014.

2.4 Historique du remboursement

En France, il s'agit de la première demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics.

Le riociguat est pris en charge à 100 % dans l'indication HTP-TEC aux Etats-Unis depuis le 08 octobre 2013, en Suisse depuis le 1^{er} janvier 2014 et en Allemagne (date non communiquée).

2.5 Documents support de l'analyse critique

L'analyse critique porte sur les documents suivants :

- Rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (Dépôt le 7 mai 2014)
- Rapport technique de l'étude économique « Coût-efficacité d'Adempas[®] (riociguat) dans la prise en charge de l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (http-TEC) inopérable ou, persistante ou récurrente après traitement chirurgical – version mai 2014).
- Version électronique du modèle économique au format Excel.
- Réponses aux questions techniques adressées à l'industriel le 10 juin 2014.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Une bibliographie et l'ensemble des articles cités.
- Les rapports techniques concernant l'étude clinique CHEST-2, les extrapolations de long terme à partir de CHEST-1 et de CHEST-2
- Le dossier technique en vue d'une soumission à la CT

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

3.1 Objectif de l'étude économique proposée

3.1.1 Objectif tel que proposé par les auteurs

L'objectif de l'évaluation médico-économique est d'estimer l'efficacité de riociguat dans la prise en charge de l'HTP-TEC inopérable ou, persistante ou récurrente après traitement chirurgical chez des patients adultes en classe fonctionnelle OMS II ou III dans le système de soins français.

3.1.2 Analyse critique de l'objectif

Le bénéfice clinique revendiqué par l'industriel pour riociguat, tel que défini dans l'indication, est une amélioration de la capacité à l'effort. L'objectif d'une évaluation de l'efficacité dans l'indication demandée est cohérent avec les recommandations de la HAS.

3.2 Choix structurants concernant l'évaluation

3.2.1 Les choix structurants tels que présentés par les auteurs

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

L'étude réalisée est une analyse coût-utilité dont le résultat est apprécié en coût par QALY.

L'étude est complétée par une analyse de type coût-efficacité avec comme critère de résultat de santé, l'année de vie gagnée.

► La perspective

La perspective retenue est qualifiée de collective, tout en précisant que les conséquences de la maladie dans le secteur domestique (impact pour la famille) et le secteur médico-social (aide à domicile, séjours en hospice, allocations handicaps) ne sont pas considérées en raison d'un manque de données spécifiques à l'indication concernée.

► L'horizon temporel et l'actualisation

L'horizon temporel retenu est la vie entière, les simulations ont été réalisées jusqu'au décès du patient et au plus sur 20 ans.

Le taux d'actualisation sur les coûts et les résultats de santé retenu est de 4%.

► La population d'analyse

La population d'analyse correspond à la population de l'indication, à savoir les patients en CFII à CFIII atteints d'une HTP-TEC inopérable ou d'une HTP-TEC persistante ou récurrente après traitement chirurgical.

► Les stratégies comparées

A ce jour, il n'existe pas de traitement médicamenteux ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'indication concernée. Selon les données d'un registre français (Sitbon & Jaïs), les traitements les plus souvent administrés en 1^{ère} intention sont le bosentan (55,10%) et le sildénafil (14,20 %) en monothérapie et leur association en bithérapie (20,90%). Ces pratiques ont été confirmées par une revue de la littérature et dire d'experts.

Ces médicaments, couramment utilisés en pratique courante, ont une indication dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), et sont donc prescrits hors AMM.

Le sildenafil en monothérapie ou en association au bosentan a été écarté comme traitement comparateur dans l'analyse de référence en raison : d'une part, des faibles niveaux de prescription par rapport au bosentan en monothérapie (55,10% versus 14,20% et 20,90%) ; d'autre part, de l'absence de données cliniques évaluant le sildenafil en monothérapie ou en association dans l'HTP-TEC.

Les deux comparateurs retenus dans l'analyse de référence sont le bosentan et l'absence d'alternative thérapeutique ; ce choix ayant été confirmé par deux experts cliniciens français.

Une analyse exploratoire est présentée par l'industriel, intégrant un bras sildenafil et un bras sildenafil associé au bosentan.

3.2.2 Analyse critique concernant les choix structurants

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

La méthodologie utilisée n'est pas adaptée à l'objectif qui est d'estimer l'efficacité des alternatives dans la prise en charge, puisqu'elle repose sur une estimation deux-à-deux des RDCR, sans référence à la frontière d'efficacité.

► La perspective

L'impact attendu sur le secteur domestique et sur le secteur médico-social d'un produit dont l'objectif est de ralentir la progression d'une pathologie invalidante n'est probablement pas négligeable. La non prise en compte de ces conséquences peut être considérée comme conservatrice dans la mesure où riociguat ayant pour objectif une amélioration de la capacité à l'effort, il est susceptible d'épargner des ressources dans ces secteurs.

► L'horizon temporel et l'actualisation

L'horizon temporel est conforme aux recommandations de la HAS puisqu'il a été choisi de suivre les patients sur leur vie entière.

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

► La population d'analyse

La population d'analyse correspond à la population de l'indication.

► Les stratégies comparées

Le riociguat est actuellement la seule alternative thérapeutique disposant d'une AMM dans l'indication HTP-TEC. Les auteurs présentent les alternatives thérapeutiques utilisées actuellement en hors AMM en pratique courante.

La faible part de marché n'est pas un argument recevable pour exclure une alternative des comparateurs dans une analyse médico-économique, d'autant que dans ce cas particulier la part de marché cumulée du sildenafil représente 35% ce qui ne peut être considéré comme négligeable.

En revanche, l'absence de données sur l'effet traitement du sildenafil utilisé hors AMM ne peut être contestée. Cela justifie donc son intégration dans une analyse exploratoire, fondée sur des hypothèses.

3.3 La modélisation

3.3.1 La modélisation présentée par les auteurs

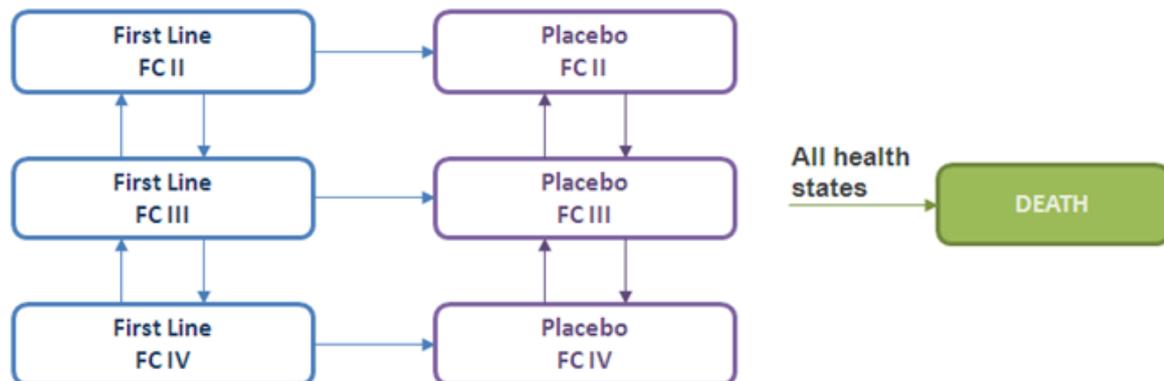
► Structure du modèle

Type de modèle

La modélisation proposée par les auteurs est un modèle de Markov.

États du modèle

Sept états sont considérés dans le modèle, afin de simuler l'histoire naturelle de la maladie et les séquences de traitement.



L'histoire naturelle de la maladie est décrite au moyen de la classification de la New-York Heart Association (NYHA) qui définit les classes fonctionnelles d'évolution de l'HTP-TEC selon quatre niveaux de sévérité.

Décès toutes causes : état absorbant.

Classe fonctionnelle IV (CFIV) : patients ayant une hypertension pulmonaire (HTAP) avec une incapacité à mener à bien une activité physique sans avoir de symptômes. Ces patients présentent des signes d'insuffisance cardiaque droite. Une dyspnée et/ou une asthénie peuvent même être présente au repos. Le handicap est augmenté par n'importe quelle activité physique.

Classe fonctionnelle III (CFIII) : patients ayant une HTAP entraînant une limitation marquée de l'activité physique. Ils n'ont pas de symptômes au repos. Une activité inférieure à l'activité habituelle entraîne une dyspnée ou une asthénie excessive, une douleur thoracique ou des sensations lipothymiques.

Classe fonctionnelle II (CFII) : patient ayant une HTAP entraînant une limitation légère de l'activité physique. Pas de symptôme au repos. L'activité physique entraîne une dyspnée ou une asthénie excessive, une douleur thoracique ou des sensations lipothymiques.

La Classe fonctionnelle I¹ n'a pas été incluse dans le modèle car (1) il est très rare de diagnostiquer la maladie à ce stade, (2) elle se traduit par un faible impact sur la mortalité, la qualité de vie et la consommation de soins et (3) il y a une insuffisance des données cliniques pouvant alimenter les bras du modèle.

Événements transitionnels

Dans un 1^{er} temps, les patients sont affectés à un état de santé en fonction de leur diagnostic fonctionnel à l'inclusion.

Deux types d'événements peuvent faire transiter le patient dans un autre état : une évolution de la maladie (changement de CF) ou un arrêt de traitement (sans changement de CF).

Trois événements transitionnels liés à l'évolution de la maladie sont prévus :

- Une dégradation de l'état de santé (transition vers une CF supérieure)
- Une amélioration de l'état de santé (transition vers une CF inférieure)
- Absence d'événement transitionnel (pas de changement de la CF).

¹ La Classe fonctionnelle I (CF I) regroupe les patients atteints d'hypertension pulmonaire ne présentant pas de limitation de l'activité physique. Les activités physiques habituelles n'induisent pas de dyspnée ou de fatigue excessive, ni de douleurs thoraciques ou de sensations lipothymiques.

Un événement « Arrêt du traitement » sans modification de la CF est également prévu : à chaque cycle, le patient peut arrêter son traitement définitivement quel que soit le motif (effet indésirable, inobservance, etc.). Les probabilités de transition vers une autre CF sont alors celles du bras placebo.

Principales hypothèses simplificatrices sur la structure et les états du modèle

- (a) L'état de santé du patient à un moment donné est résumé par sa classe fonctionnelle. Les auteurs argumentent cette hypothèse sur la base des recommandations qui utilisent ce critère dans les maladies cardio-vasculaires, et de la relation entre la classe fonctionnelle et la sévérité de la maladie, la qualité de vie et la consommation de ressources.
- (b) Les patients ne peuvent changer de CF qu'une fois par cycle.
- (c) Les événements indésirables n'entraînent pas de détérioration de la CF.
- (d) Une évolution de la maladie (changement de CF) n'entraîne pas de changement de traitement.
- (e) L'effet traitement de bosentan est constant dans le temps.

Prise en compte de la dimension temporelle et durée des cycles

La durée médiane de suivi des patients dans l'essai CHEST-1 (riociguat vs placebo) est de 16 semaines.

Une modélisation paramétrique est utilisée pour ajuster les données individuelles de l'essai CHEST-1 (bras placebo) et CHEST 1 et 2 (bras riociguat) et les extrapoler à long terme. Pour chaque CF initiale, une courbe de Kaplan-Meier a été construite à partir des données individuelles des essais CHEST, puis ajustée au moyen d'une distribution paramétrique log-normale. Plusieurs distributions ont été testées (weibull, log-logistic, exponentielle, log-normale). La distribution log-normale a été choisie sur la base de critères visuels et statistiques (AIC, BIC).

Une durée de vie maximale de 20 ans à partir de l'initiation du traitement est retenue.

La durée de chaque cycle est de 4 mois, ce qui correspond à la durée de suivi de l'essai CHEST-1. Cette durée a été validée par des experts cliniques sur les arguments suivants : elle permet de capter un effet traitement sur le critère d'efficacité principal de l'essai CHEST-1 (TDM6), elle est cohérente avec la fréquence de suivi des patients, et le risque de masquer une variation de deux niveaux de CF est nul.

Le premier cycle est un cycle spécifique et correspond à la période d'initiation et d'adaptation du traitement (sur 8 semaines). Les cycles suivants correspondent au traitement chronique.

► Population simulée

La population simulée est constituée d'une cohorte de 100 patients, dont les caractéristiques correspondent à la population de l'essai pivot multicentrique CHEST-1.

Caractéristiques			HTP-TEC		Classe fonctionnelle	
Femmes	IMC	Age initial	Inopérable	Persistante, récurrente	CF II	CF III
66%	27 ± 6	59 ± 14	72%	28%	32,60 %	67,40 %

Selon les auteurs, la population simulée ne correspond pas à la population observée dans le registre national des hypertensions en termes d'âge (67 ans) et de sexe (43% d'hommes). Une ana-

lyse de sensibilité déterministe a été réalisée sur ce profil avec un RDCR inférieur (cf. section sur les analyses de sensibilité).

► Estimation des probabilités de transition

Les probabilités de transition d'une CF à l'autre sont dépendantes du temps.

La progression de la maladie se traduit soit par une transition d'une CF à l'autre, soit par un arrêt de traitement sans changement de CF.

Probabilités de transition entre classes fonctionnelles – 1^{er} cycle

Au cours du premier cycle, les probabilités de transition à une autre classe fonctionnelle sont estimées sur la base des données des essais CHEST-1 (bras riociguat et placebo) et BENEFIT (bras bosentan), dans lesquels la CF était un critère secondaire.

- Bras riociguat et placebo : estimation de la probabilité de transition pour placebo et estimation d'odds ratios pour riociguat² (ajustement de la courbe Kaplan-Meier sur une loi log-normale).
- Bras bosentan : en l'absence de données individuelles qui auraient permis d'estimer les probabilités de transition entre classe fonctionnelle, un processus de calibration basé sur les probabilités de l'étude CHEST-1 a été mis en œuvre.

Tableau 1 : probabilité de transition et odds ratios pour le 1^{er} cycle

	Probabilité de transition		Odds ratios de transition	
	Placebo	Riociguat	Bosentan	
CF II à CF III	0,153	1,192	1,000	
CF III à CF II	0,290	3,593	3,400	
CF III à CF IV	0,052	0,732	0,850	
CF IV à CF III	0,569	2,217	2,000	

Probabilités de transition entre classes fonctionnelles – cycles suivants

- Pour le bras placebo, les probabilités de transition sont estimées à partir de l'extrapolation des données CHEST-1 au moyen de la distribution log-normale.
- Pour le bras riociguat, deux extrapolations ont été estimées au moyen de la distribution log-normale : la première sur les données CHEST-1, la seconde sur les données CHEST-2 disponibles à 12 mois. La comparaison des deux simulations a permis d'observer une décroissance de l'efficacité relative de riociguat versus placebo dans le temps. Des odds ratios décroissants dans le temps ont été calculés. La probabilité de transition de CFIV à CFIII est considérée par hypothèse identique à celle du placebo (OR=1).
- Pour le bras bosentan, en l'absence de données de long terme, il est considéré un effet traitement constant dans le temps (odds ratio égal à celui du cycle 1).

² Les probabilités de transitions de CF II à CF III sont calculées en intégrant les patients passant de CF II à CF III et CF IV ; les probabilités de transitions de CF III à CF II sont calculées en intégrant les patients passant de CF III à CF I et CF II ; les probabilités de transitions de CF IV à CF III sont calculées en intégrant les patients passant de CF IV à CF I, II et CF III.

Probabilités de décès par classe fonctionnelle

Les probabilités de décès toutes causes selon la CF sur un cycle dans le bras placebo sont estimées à partir des taux annuels de décès observés dans l'enquête européenne EU Chart review, qui inclut 119 patients atteints de HTP-TEC dans 6 pays. Les auteurs soulignent le risque de sous-estimation en raison du faible nombre de patients, particulièrement dans la CF IV, ce qui explique le recours à l'hypothèse d'un risque de mortalité en CF IV au moins égal au risque de mortalité observé en CF III. Ainsi, dans le modèle, la probabilité de décès en CFIV est supposée égale à la probabilité de décès en CFIII.

Les odds ratios de chaque bras actif sont estimés par comparaisons indirectes (méthode de Bucher) à partir de deux essais : CHEST-1 (RCT sur 16 semaines incluant 262 patients) et BENEFIT (RCT sur 16 semaines incluant 156 patients). Cette analyse qui n'a pas permis de mettre en évidence de différences significatives entre riociguat et placebo ou bosentan.

Odds ratios	Source	Mean	IC95%
Riociguat vs. placebo	CHEST-1	0,31	0,04 – 2,11
Riociguat vs. bosentan	CHEST-1 ; BENEFIT	0,32	0,01 – 8,86

Les probabilités de décès par CF pour chaque bras actif sont estimées en appliquant ces odds ratio à la probabilité de décès du bras placebo, avec un ajustement sur l'âge.

Taux de mortalité par cycle	CFII	CFIII	CFIV
Placebo	1,85%	2,31%	2,31%
Riociguat	0,58%	0,73%	0,73%
Bosentan	1,79%	2,24%	2,24%

Probabilités d'arrêt de traitement

Les taux d'arrêt de traitement par cycle sans changement de la classe fonctionnelle sont estimés à partir des taux observés dans les études CHEST-1 et BENEFIT, quel que soit le motif de l'arrêt.

	Withdrawal rates in trials (mean)	SD
Riociguat	8,00%	0,80%
Bosentan	3,80%	0,38%
Sildenafil	3,80%	0,38%
Placebo	5,70%	0,57%
Sildenafil+Bosentan	3,80%	0,38%

► Validité du modèle

Le modèle a été initialement développé par la société Evidera et a fait l'objet d'une validation par des experts cliniciens internationaux.

La transposition française a été validée par 2 experts cliniciens du service de Pneumologie du centre de référence national des hypertension pulmonaires sévères de l'adulte et de l'enfant à l'hôpital Bicêtre. Leur rôle a été de valider les données et d'estimer certaines ressources médicales au regard de leurs pratiques.

Ces experts ont déclaré des conflits d'intérêt.

Leur avis a été sollicité au cours de 2 réunions : lors d'une réunion de présentation du modèle afin de valider les données et hypothèses et lors d'une réunion de présentation des résultats.

3.3.2 Analyse critique concernant la modélisation

► La structure du modèle

Type de modèle

Le modèle de Markov est adapté à la pathologie chronique étudiée.

Description des états du modèle

Les états de santé sont correctement présentés.

L'absence d'un état de CFI ne permet pas de rendre compte de l'amélioration des patients qui sont diagnostiqués en CFII. Dans l'essai CHEST-1, cela représente 16% des patients dans le bras riociguat et 12% dans le bras placebo.

Principales hypothèses simplificatrices sur la structure et les états du modèle

- (a) Caractériser l'état de santé du patient par sa classe fonctionnelle est acceptable.
- (b) L'hypothèse d'un changement de CF par cycle de 4 mois est acceptable.
- (c) Trois hypothèses ne sont pas suffisamment justifiées :
 - i. Les événements indésirables n'entraînent pas de détérioration de la CF
 - ii. Une évolution de la maladie (changement de CF) n'entraîne pas de changement de traitement.
 - iii. L'hypothèse d'un effet traitement de bosentan constant dans le temps.

Prise en compte de la dimension temporelle et durée des cycles

La durée d'extrapolation sur 20 ans n'est pas cohérente avec l'histoire naturelle de la maladie, et les justifications apportées ne sont pas satisfaisantes.

La durée des cycles est cohérente avec l'histoire naturelle de la maladie.

► Population simulée

La population simulée est celle de l'essai CHEST-1. Elle se distingue de la population du registre national de l'HTAP sur les critères d'âge et de sexe.

- L'âge moyen dans l'essai était de 59 ans, alors que l'âge moyen observé dans le registre national de l'hypertension artérielle est de 67 ans (diagnostiqués entre 2009 et 2011).
- La proportion d'hommes était de 34% dans l'essai, alors qu'elle est de 43% dans le registre.

Une analyse de sensibilité déterministe a été réalisée sur ces deux critères démographiques, avec cependant une erreur dans l'estimation de la proportion d'hommes (75% dans l'analyse proposée par l'industriel).

Aucune donnée sur la distribution des patients incidents selon les classes fonctionnelles en vie réelle n'a été apportée dans le rapport technique soumis à la SEESP afin de valider la distribution de la population simulée. Une analyse de sensibilité aurait été nécessaire sur ce paramètre. La HAS a conduit cette analyse et observe qu'une modification de la répartition des patients donnant plus de poids à la CFII (p.ex. consécutive à une amélioration du diagnostic) augmente le RDCR.

Les données comparant la population de l'essai CHEST1 et celle du registre sont disponibles dans le rapport soumis à la commission de la transparence, indiquant une certaine proportion de patients incidents plus sévèrement atteints dans le registre.

	Registre HTAP	Etude CHEST 1	
		Groupe riociguat	Groupe placebo
DM6'	Médiane : 349 m Min : 20 m Max : 650 m	Médiane : 360 m Min : 150 m Max : 557 m	Médiane : 372 m Min : 152 m Max : 474 m
CF I-II	26%	33,5%	28,4%
CF III	63%	61,8%	68,2%
CF IV	11%	4,6%	2,3%

En l'absence d'une discussion sur le statut du registre français, en particulier en termes d'exhaustivité, il est impossible de s'assurer de la représentativité de la population de l'essai CHEST-1 (11 patients français, 4.2% de l'essai).

► Estimation des probabilités de transition

Le modèle intègre un effet traitement supérieur sur le critère de mortalité de riociguat versus placebo (OR=0,31) ou bosentan (OR=0,32). Cet effet n'a pas été démontré de manière significative dans les essais. Bien que l'estimation des Odds Ratio ne pose pas de problème méthodologique, les données soutenant cette hypothèse ne peuvent être considérées comme suffisamment robustes.

Une hypothèse conservatrice sur l'effet traitement en CF IV est postulée avec une efficacité identique entre riociguat et placebo à partir du second cycle. Au premier cycle, un odds ratio de 2,217 pour riociguat et 2,000 pour bosentan est appliqué (pas d'impact sur le résultat).

La méthode de calibration des probabilités de transitions (essai CHEST-1 et essai BENEFIT) et la méthode d'ajustement des probabilités de décès sur l'âge ne sont pas compréhensibles dans le dossier technique.

► Validité

Aucune analyse ou discussion de la validité du modèle n'a été réalisée. Elle repose uniquement sur avis d'experts.

3.4 Mesure et valorisation des états de santé

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

► Hypothèses simplificatrices sur les résultats de santé

- (a) Les événements indésirables sont supposés ne pas avoir d'impact sur la qualité de vie. Trois arguments sont avancés par les auteurs pour justifier qu'aucune désutilité associée à la survenue d'événements indésirables ne soit appliquée :
- i. l'hypothèse d'une indépendance totale entre les utilités associées aux CF et à la survenue des événements indésirables n'a pas été démontrée jusqu'à présent ;
 - ii. les pertes de qualité de vie ne peuvent être considérées comme cumulatives en cas d'événements multiples chez un même patient ;
 - iii. la méthodologie peut varier fortement dans les données issues de la littérature.
- (b) La mise sous traitement est supposée ne pas avoir un effet propre sur la qualité de vie.

► Méthode et données

Critères de résultat de santé

La survie est mesurée en cumulant le temps correspondant au nombre de cycles avant le décès. Elle est exprimée en années de vie.

L'espérance de vie pondérée de la qualité de vie est mesurée en pondérant la durée de chaque cycle par le score d'utilité correspondant à la classe fonctionnelle. Elle est exprimée en QALYs.

Effet traitement

Le bras « absence de traitement » est alimenté par le bras placebo de CHEST-1.

L'efficacité du bras riociguat est basée sur des OR calculés à partir des courbes de Kaplan-Meier estimées sur les données des essais CHEST-1 et CHEST-2 et ajustées en utilisant une loi paramétrique log-normale.

L'efficacité du bras bosentan est estimée à partir des données de l'essai BENEFIT.

Scores de préférence (méthode)

Les utilités associées aux statuts fonctionnels sont issues de l'essai CHEST-1 pour la description des états de santé (questionnaire EQ-5D) et sont valorisées par la matrice de pondération anglaise.

Les utilités par CF sont indépendantes du traitement reçu. Elles sont jugées, par les auteurs, cohérentes par rapport aux données disponibles dans la littérature.

► Résultats

	QALYs	Années de vie
Riociguat	6,69	10,17
Bosentan	6,2	9,4
Absence de traitement	5,9	9,2

3.4.2 Analyse critique de l'estimation des résultats de santé

La non prise en compte des désutilités associées aux effets indésirables est une limite importante du modèle, compte tenu de leur fréquence et de leur nature différente selon le traitement. Les arguments avancés par les auteurs pour justifier ce choix méthodologique ne sont pas soutenus par des références bibliographiques. La méthode qui consiste à associer des désutilités aux événements dans des cycles d'occurrence est couramment acceptée dans les modèles intégrant des effets indésirables.

Bien qu'il n'existe pas d'étude évaluant les désutilités des effets indésirables dans l'indication, ils sont suffisamment courants pour permettre une recherche documentaire dans d'autres champs thérapeutiques.

Les scores EQ-5D par CF ont été valorisés en un score d'utilité à partir de la matrice anglaise, sans justification.

Bien que les valeurs d'utilité soient proches des valeurs observées dans d'autres travaux, cela ne signifie pas que le choix d'une source parmi plusieurs n'a pas d'impact. Dans le cas présent, le choix des utilités rapportées dans l'étude de Keoght (2007) augmente le RDCR de 10% (263 933 €/QALY versus 239 145 €/QALY), tandis que le choix de l'étude de Olschowski (2002) le réduit de 10% (215 626 €/QALY versus 239 145 €/QALY).

3.5 Mesure et valorisation des coûts

3.5.1 Evaluation des coûts telle que présentée par les auteurs

L'analyse intègre les coûts directs de prise en charge de la maladie et de ses complications, répartis en 5 postes : coût des traitements médicamenteux de l'HTP-TEC ; coût des traitements concomitants ; coût d'initiation ; coût de suivi du traitement ; coût des événements indésirables.

► Hypothèses simplificatrices sur les coûts

- a) Il n'y a pas de différence dans le suivi des patients en fonction de la CF en dehors de l'oxygénothérapie (dire d'experts).
- b) La variation du dosage du riociguat et du bosentan n'est pas un facteur intervenant dans le coût du traitement puisque le prix de la boîte est fixe quel que soit le dosage.
- c) Les coûts des effets indésirables par traitement sont estimés en moyenne pour chaque traitement et appliqués à chaque cycle.

► Mesure, valorisation et calcul des coûts

L'initiation du traitement se fait au cours d'une hospitalisation pour s'assurer de l'inopérabilité du patient. Une période d'adaptation de la posologie est prévue sur 8 semaines, avec surveillance de la tension artérielle et consultations.

Le patient est ensuite régulièrement suivi à l'hôpital et en médecine de ville.

Les traitements concomitants retenus dans le modèle sont :

- les anti-vitamines K (AVK) avec une surveillance de l'INR pour tous les patients ;
- les diurétiques pour 75,5% des patients (données françaises de l'étude européenne) ;
- l'oxygénothérapie, pour une proportion variable des patients selon la CF (données françaises de l'étude européenne, validées par experts).

Mesure et valorisation des ressources consommées

Les ressources consommées sont estimées sur dire d'experts (initiation et suivi du traitement, proportion de patients nécessitant une oxygénothérapie en CFIV, diagnostic et prise en charge des événements indésirables) ou extraites de l'enquête européenne EU Chart Review (Proportion de patients traités par diurétiques, proportion de patients nécessitant une oxygénothérapie en CF II ou III).

Tableau 2 : Mesure et valorisation des ressources médicales

Ressource	Volume/fréquence	Coûts unitaires	Source
Riociguat		1960 € (42 cps) CTJ = 142,94€ PPTTC	Industriel
Bosentan		1975,40 (56 cps) CTJ=72,04€ PPTTC	TdM
Phase d'initiation (cycle 1)			
Hospitalisation	1 hospitalisation (3 à 7 jours)	GHM 05M171 2 361,55 €	CIM10 et PMSI 2014 (identification GHM) ENCC 2011 (pondération public/privé)
Consultations	4 CS (riociguat) 1 CS (bosentan et placebo)	CS= 29,23 €	CS+MPC+MCS (Ameli 2014) Dépassement (Drees, 2011)
Phase chronique			
Hospitalisation	0,5 HDJ et 0,5 HC	Complète : GHM 05M171 HDJ : 05M17T (722, 37 €)	CIM10 et PMSI 2014 (identification GHM) ENCC 2011 (pondération public/privé)
Surveillance toxicité hépatique (bosentan)	1 dosage ATH par mois	9,27 € (TNB 1610)	Ameli 2014
Traitements concomitants			
Antivitamine K	Traitement 11 tests INR par cycle CG (tous les 3 mois)	115,50 € (30 cps) 9,27 € (TNB 0127) CG=23 €	TdM Ameli 2014 Ameli 2014
Diurétique	75,5% des patients	83,10€ (30 cps)	EU Chart review (patients français) TdM
Oxygénothérapie	Variable selon la CF	78,56 €/sem	Avis d'expert, EU Chart review LPP 2012 (Pondération des tarifs par taux d'utilisation)
Evénement indésirable			
Troubles hépatiques	1 CS + 1 bilan sanguin	11,70 € (TNB 1610)	Avis d'experts Ameli 2014
Anémie	1 CS	CS= 29,23 €	Avis d'experts CS+MPC+MCS (Ameli 2014)
Œdème périphérique	1 CS	CS= 29,23 €	+ dépassements (Bellamy 2011)
Hémoptysie	Hospitalisation	1450,42 €	Avis d'experts CIM10 et PMSI 2014 (GHM) ENCC 2011 (pondération public/privé)
Hypotension	1 CG	CG=23 €	Avis d'experts Ameli 2014
Céphalées	1 CG	CG=23 €	
Vertiges	1 CG	CG=23 €	
Dyspepsie	1 CG	CG=23 €	
Rhinopharyngites	1 CG	CG=23 €	
Nausées	1 CG	CG=23 €	
Diarrhées	1 CG	CG=23 €	
Vomissements	1 CG	CG=23 €	

CG : consultation médecin généraliste ; CS : consultation spécialiste ; MPC : majoration provisoire clinicien ; MCS : Majoration de coordination spécialiste
HDJ : hospitalisation de jour

Tableau 3 : Coûts moyens pondérés des événements indésirables par cycle

Chiffres issus du tableur Excel	Riociguat	Bosentan	Absence d'alternative
Coût des EI 1^{er} cycle	50,13 €	10,88 €	16,79 €
Coût des EI cycles suivants	48,45 €	0,00 €	56,57 €

* Chiffres issus du tableau excel

► Estimation des coûts moyens par poste (en euros)

Tableau 4 : Coûts moyens par poste de dépense

	Riociguat	Bosentan	Absence d'alternative
Coût d'initiation	3 229	2 546	1 204
Coût traitements HTP-TEC	171 836	128 275	0
Coût traitements concomitants	3 748	3 471	3 408
Coût d'oxygénothérapie	18 819	17 217	18 239
Coûts de suivi	46 006	42 660	41 964
Coûts totaux	243 638	194 169	64 815

3.5.2 Analyse critique de l'évaluation des coûts

L'estimation de plusieurs ressources consommées repose sur les recommandations de deux experts français.

Le prix des traitements rétrocédables est introduit sans prendre en compte la marge de rétrocession.

Il y a un risque de sous-estimation de plusieurs postes de coûts, en particulier concernant la prise en charge des effets indésirables qui se résume pour la plupart d'entre eux à une consultation chez un médecin généraliste. Le coût de l'oxygénothérapie se limite aux forfaits, alors que ce traitement implique des examens complémentaires ainsi qu'une surveillance et un suivi médical.

La méthode d'estimation des coûts n'est pas clairement expliquée, en particulier concernant l'estimation des coûts des événements indésirables. Il semblerait que ces coûts soient inclus dans les coûts de suivi mais sans certitude. Les chiffres disponibles dans le tableur Excel indiquent des coûts liés aux effets indésirables nuls dans le bras bosentan.

3.6 Présentation des résultats et analyses de sensibilité

3.6.1 Présentation par les auteurs

► Résultats

Les auteurs présentent deux ratios qui comparent deux-à-deux :

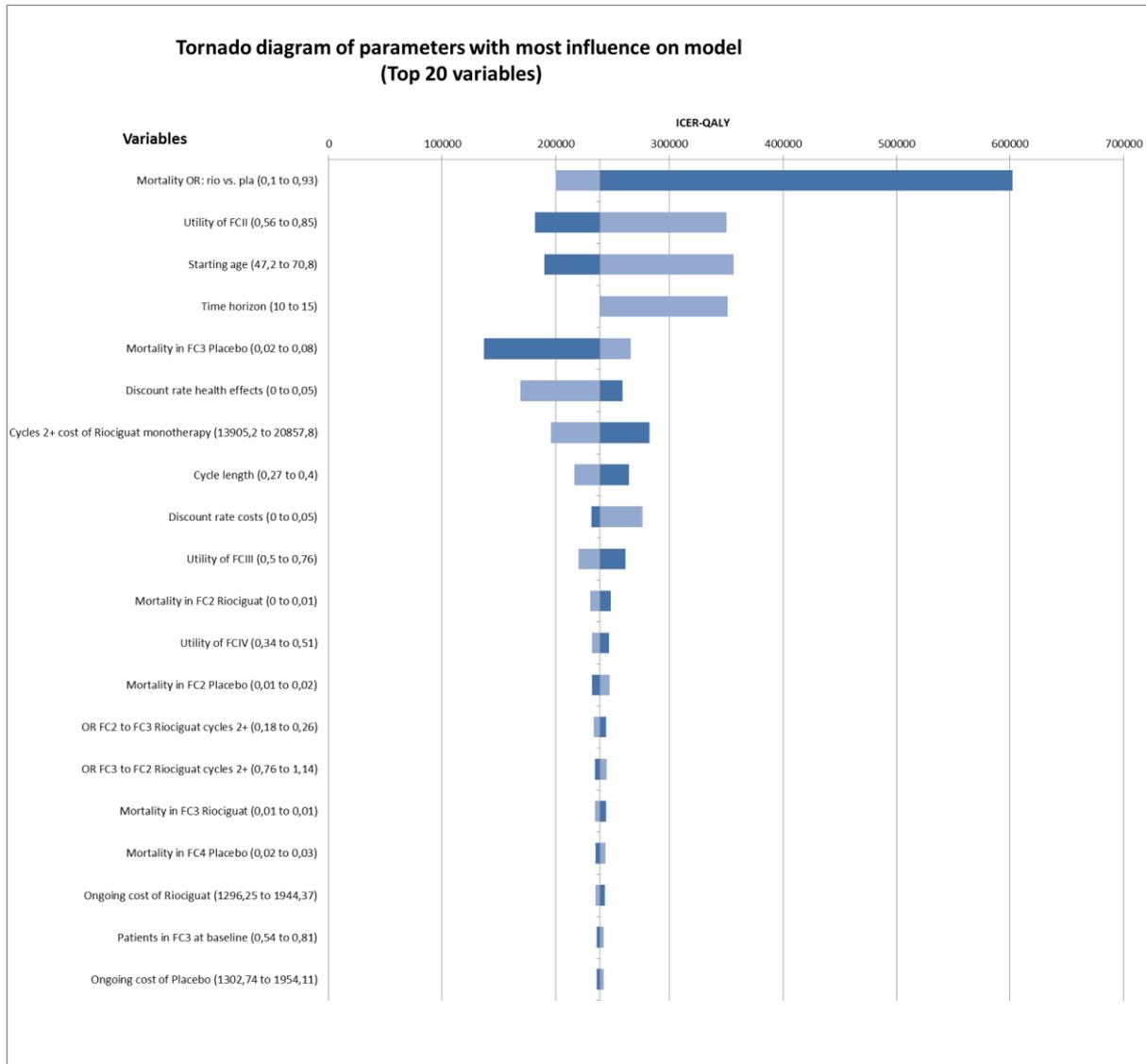
- d'une part, riociguat vs bosentan (108 876 €/QALY et 67 783 €/AVG) ;
- d'autre part, riociguat vs absence de traitement (239 145 €/QALY et 199 622 €/AVG).

En raison de limites sérieuses, l'auteur demande à ce que les résultats de cette étude soient interprétés avec précaution.

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

Analyses de sensibilité déterministes

Les résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sont présentés dans le graphique de Tornado ci-dessous. Le paramètre qui a le plus d'impact sur la variabilité du RDCR est la valeur de l'effet traitement supposé de riociguat sur la mortalité.



Des analyses spécifiques ont été réalisées et présentées sur les prix, l'horizon temporel maximal ; le taux d'actualisation ; l'effet traitement sur la mortalité et la population simulée.

Tableau 4 : Analyses de sensibilité sur les prix

	Bosentan	Riociguat vs absence d'alternative	
		Coût/QALY	Coût/AVG
Prix riociguat +10%	Dominé	262 119	218 799
Analyse de base (CTJ= █████ €)	Dominé	239 145	199 622
Prix riociguat -10%	Dominé	216 171	180 445
Prix riociguat -15%	Dominé	204 676	170 850
Prix bosentan (-20%)	Dominé	204 676	170 850
Prix riociguat (-15%)			

Tableau 5 : Analyses de sensibilité sur l'horizon temporel

	Bosentan	Riociguat vs absence d'alternative	
		Coût/QALY	Coût/AVG
Analyse à 5 ans	Dominé	616 420	667 125
Analyse à 10 ans	Dominé	351 244	323 187
Analyse de base (20 ans)	Dominé	239 145	199 622
Analyse à 30 ans	Dominé	228 722	188 772

Tableau 6 : Analyse de sensibilité sur le taux d'actualisation

	Bosentan	Riociguat vs absence d'alternative	
		Coût/QALY	Coût/AVG
Analyse à 2,5%	Dominé	222 145	183 293
Analyse de base (4%)	Dominé	239 145	199 622

Tableau 7 : Analyse de sensibilité sur l'effet traitement sur la mortalité

	Bosentan	Riociguat vs absence d'alternative	
		Coût/QALY	Coût/AVG
Absence d'effet direct (OR=1)	Dominé	729 879	1 694 022
Analyse de base (OR>1)	Dominé	239 145	199 622

Tableau 8 : Analyse de sensibilité sur la population simulée

	Bosentan	Riociguat vs absence d'alternative	
		Coût/QALY	Coût/AVG
Population registre français (âge/sexe)	Dominé	191 496	146 065
Analyse de base (essai CHEST)	Dominé	239 145	199 622

Analyses de sensibilité probabilistes sur l'analyse de référence

La méthode repose sur une simulation de Monte-Carlo à 1000 itérations comparant riociguat vs bosentan. Les résultats ne sont pas repris ici, dans la mesure où l'analyse ne porte pas sur les bons comparateurs (cf. analyse critique de la présentation des résultats).

Analyse complémentaire

A la demande de la HAS, l'industriel propose une analyse exploratoire introduisant le sildenafil en monothérapie et en association avec bosentan.

En l'absence de données d'efficacité sur ces deux stratégies, il est supposé qu'elles ont une efficacité équivalente à bosentan. Seules les différences de prix et d'effets indésirables ont un impact sur le modèle. Les hypothèses fondant les estimations de coûts pour ces bras ne sont pas explicitées.

Sous ces hypothèses, bosentan et la bithérapie sildénafil+bosentan sont dominées. En revanche, trois stratégies sont sur la frontière d'efficacité : l'absence d'alternative (référence), le sildénafil (RDCR=104 941 €/QALY) et le riociguat (RDCR=325 806 €/QALY).

Tableau 9 : Analyse exploratoire incorporant le Sildénafil

	Coûts	QALYs	Efficiency Coût/QALY
Absence d'alternative	64 815	5,750	
Sildénafil	95 605	6,044	104 941
Bosentan	194 169	6,044	Dominé
Riociguat	243 638	6,498	325 806
Bithérapie	288 541	6,044	Dominé

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

De nombreuses limites ont été soulevées à propos de l'étude expertisée. Seuls les quatre points les plus importants sont repris ici, avec les analyses réalisées par la HAS pour répondre à certaines des limites du dossier soumis par l'industriel.

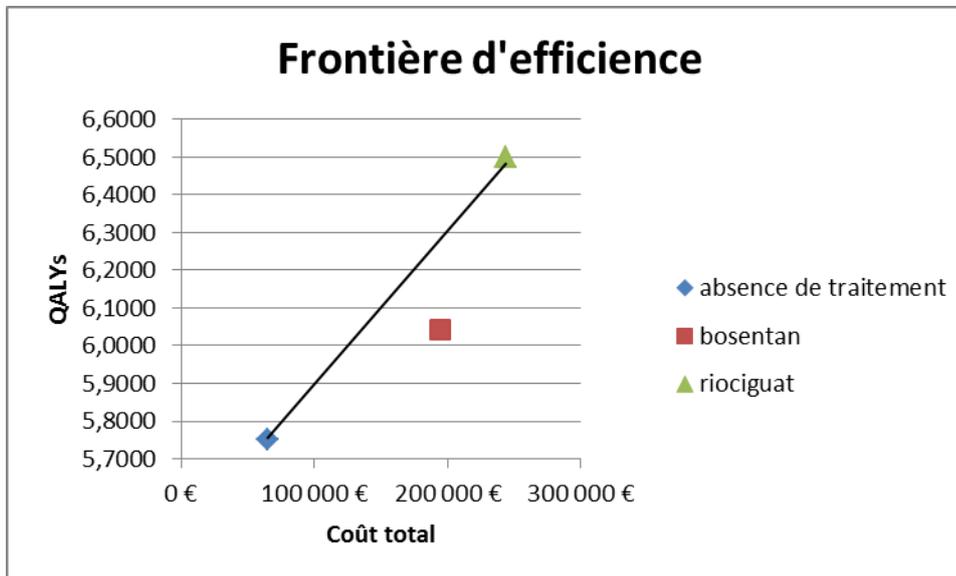
1. **Premièrement**, les conclusions de l'analyse ne sont pas présentées selon une approche de frontière d'efficacité, ce qui conduit à une interprétation fautive de l'efficacité de riociguat.

Les différentiels de coût et d'efficacité dans l'analyse de référence et dans toutes les analyses de sensibilité déterministes réalisées montrent que l'utilisation de bosentan hors AMM dans cette indication n'est pas efficace. L'interprétation d'un RDCR riociguat versus bosentan n'a donc pas de sens en termes d'efficacité dans la prise en charge.

Seule l'estimation du RDCR riociguat versus absence de traitement est interprétable. Dans l'analyse de référence, les RDCR de riociguat sont donc de 239 145 €/QALY et de 199 622 €/AVG.

Tableau 10 : Analyse de l'efficacité dans la stratégie thérapeutique

	QALYs	Coûts	RDCR
Placebo	5,7503	64 815 €	
Bosentan	6,0437	194 169 €	Dominé
Riociguat	6,4980	243 638 €	239 145



2. **Deuxièmement**, l'analyse de sensibilité probabiliste réalisée par l'industriel ne porte pas sur les bons comparateurs.

A partir du modèle fourni par l'industriel, la HAS a réalisé une analyse de sensibilité probabiliste riociguat versus absence de traitement actif. Les résultats de cette analyse sont contre-intuitifs, avec un différentiel de QALY négatif entre le bras riociguat et le bras absence de traitement. Une erreur de programmation dans l'analyse de sensibilité probabiliste ne pouvant être écartée, les résultats de cette analyse ne sont pas repris.

L'incertitude paramétrique du RDCR de riociguat versus absence de traitement actif ne peut être analysée.

3. **Troisièmement**, les résultats présentés reposent sur une hypothèse discutable de supériorité du riociguat sur le critère de mortalité.

L'analyse de référence fait l'hypothèse d'un effet traitement supérieur de riociguat en termes de mortalité versus placebo et bosentan. Cet effet est estimé par des comparaisons indirectes réalisées sur les deux essais CHEST-1 et BENEFIT ayant une durée de suivi de 16 semaines. A court terme, les analyses ne montrent aucune différence significative. Cet effet est ensuite extrapolé par le modèle sur une durée maximale de 20 ans. Les données soutenant cette hypothèse ne peuvent être considérées comme suffisamment robustes, alors que son impact sur le RDCR de riociguat est très important.

Si on supprime l'hypothèse de supériorité de riociguat sur le critère de mortalité à court terme et son extrapolation à long terme, le RDCR de riociguat versus l'absence d'alternative est augmenté de 205% (729 879 €/QALY versus 239 145 €/QALY).

4. **Quatrièmement**, les résultats sont sensibles à une variation du prix revendiqué, mais pas les conclusions.

Les analyses fournies par l'industriel montrent qu'une réduction de 15% du prix revendiqué de riociguat permet de réduire son RDCR dans la même proportion. A partir du modèle fourni par l'industriel, la HAS a réalisé une analyse de sensibilité en réduisant de 50% le prix revendiqué.

Tableau 11 : Analyse de sensibilité déterministe sur le prix de riociguat réalisée par la HAS

Riociguat vs absence d'alternative		
	Coût/QALY	Coût/AVG
Analyse de base (CTJ= █████ €)	239 145 €	199 622 €
Prix riociguat -50%	124 234 €	103 710 €

3.7 Remarques générales

Le dossier est d'une façon générale peu argumenté. De nombreux éléments manquants dans le dossier initial ont dû être demandés au cours de l'échange technique (cf. liste de questions). Les questions posées lors de l'échange technique n'ont porté que sur les éléments jugés les plus importants pour l'analyse critique de l'étude. Pour cette raison, certains éléments considérés comme moins essentiels restent non documentés.

Par ailleurs, la rédaction du rapport technique et des réponses aux questions techniques manque de clarté. Les résultats de l'analyse de référence et des analyses de sensibilité sont présentés sans discussion ni interprétation solides.

Plusieurs demandes émises par la HAS au cours de l'échange technique n'ont pas reçu de réponse satisfaisante.

Enfin, de nombreuses erreurs ont été relevées, tant dans les rapports écrits que dans le tableur Excel.

4. Annexe 4 – Synthèse de l'analyse critique

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

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

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

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

Tableau 12. Synthèse de l'analyse critique de l'évaluation économique

Libellé de la réserve	-	+	++
Choix structurants			
Mesure de l'efficacité basée sur une estimation deux-à-deux des RDCR			++
Modélisation			
La représentativité de la population simulée par rapport à la population française n'est pas documentée. Les différences observées par rapport à la population du registre français HTAP ne sont pas discutées	-		
La durée de simulation n'est pas justifiée au regard de l'histoire de la maladie		+	
Aucune analyse ou discussion de la validité du modèle (Repose uniquement sur avis d'experts)	-		
La méthode d'estimation de certaines probabilités de transition n'est pas claire	-		
De nombreuses erreurs ont été relevées dans la modélisation		+	
Mesure et valorisation des résultats de santé			
La survenue d'effets indésirables n'est pas associée à une perte d'utilité		+	
Les scores EQ-5D sont valorisés par la matrice anglaise de pondération alors qu'une matrice française est recommandée dans le guide HAS	-		
Mesure et valorisation des coûts			
La méthode d'estimation des coûts n'est pas rigoureuse	-		
Les ressources consommées sont mesurées sur dires d'experts	-		
Présentation des résultats et analyses de sensibilité			
La présentation des résultats des estimations est non conforme (absence de frontière d'efficacité)			++
Interprétation fautive de l'efficacité de riociguat : le RDCR versus bosentan n'est pas valide			++
Absence d'analyses de sensibilité sur des paramètres importants (source des valeurs d'utilité par CF ; distribution par CF à l'initiation)		+	
Absence d'une analyse de sensibilité probabiliste sur les bons comparateurs			++

5. Annexe 5 – Echange avec l'industriel

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

Corrections attendues sur l'analyse de référence

1. Concernant le choix des comparateurs, pouvez-vous nous fournir la recherche documentaire qui vous permet de conclure à l'insuffisance de données cliniques qui permettraient d'évaluer l'effet traitement de sildenafil en monothérapie ou bithérapie. En cas de recherche positive, il est attendu que les deux options Sildenafil et Sildenafil + Bosentan soient intégrées dans l'analyse de référence. A défaut, une analyse de scénario intégrant ces deux comparateurs sur la base d'hypothèses sur les effets traitement est attendue.
2. Compte tenu de la sévérité de la maladie et de l'âge moyen des patients, un horizon temporel plus court est attendu dans l'analyse de référence (20 ans maximum, à justifier sur des arguments cliniques solides).
3. Il est attendu que la population simulée corresponde au plus près à la population de l'indication en France (âge, distribution des CF au diagnostic). Ainsi, la population simulée ne peut pas comporter d'individus en CFIV à l'entrée du modèle (hors indication).
4. En l'absence d'un effet significatif direct démontré sur la mortalité, l'analyse de référence ne doit pas intégrer cet effet des traitements actifs (OR=1 dans les deux bras actifs).
5. Il est attendu que les événements indésirables les plus fréquents dans les deux bras soient introduits dans l'analyse de référence (affections gastro-intestinales, maux de tête, vertiges, etc.), sauf à argumenter l'impossibilité technique de le faire.
6. Il est attendu une analyse de référence intégrant les désutilités associées aux effets indésirables.
7. Le calcul de ratio deux-à-deux n'est pas valide. Il est attendu une présentation des résultats selon la méthode décrite dans le guide HAS 2011, permettant d'identifier les interventions non dominées. Seuls les ratios calculés sur la frontière d'efficience peuvent être interprétés.

Choix structurants

8. Concernant la perspective, ne pas prendre en compte les conséquences médico-sociales conduit à sous-estimer l'impact attendu d'un produit dont l'objectif est de ralentir la progression de la maladie. L'industriel peut, s'il le souhaite, discuter de l'impact attendu en termes de prise en charge médico-sociale lorsque le passage en classe fonctionnelle supérieure des patients est retardé.

Modélisation

9. Pouvez-vous décrire la cohorte simulée (taille et caractéristiques permettant de distribuer la cohorte dans les états du modèle) ?
10. Pouvez-vous expliquer comment les événements indésirables et les arrêts de traitement impactent sur les coûts, les utilités et les probabilités de transition ?

11. Un arrêt de traitements n'est-il possible qu'en cas d'événements indésirables ? Est-il alors systématique ou uniquement pour une certaine proportion de patients ? Il est attendu une justification clinique de ces hypothèses.

Estimation des probabilités

12. Pouvez-vous décrire en détail la méthode de calibration utilisée pour corriger le biais attendu dans le bras bosentan versus placebo en raison du recours à l'essai BENEFIT ?
13. En raison du faible nombre de patients en CF IV, les ajustements réalisés ne sont pas fiables et, par voie de conséquence, les odds ratios et les probabilités de transition qui en sont issues ne le sont pas non plus (dans le bras placebo, $p=0,569$ de CF IV à CF III). Une recherche complémentaire doit permettre de corriger cette donnée dans l'analyse de référence si nécessaire (y compris par avis d'experts).
14. Les taux de décès pour le bras placebo sont issus de l'enquête européenne. Les patients de cette étude sont traités probablement par bosentan. Quel est l'impact de ce biais sur les différentiels de santé simulés dans le modèle ? La méthode d'ajustement sur l'âge n'est pas décrite.

Evénements indésirables

15. Pouvez-vous préciser la méthode d'estimation des taux d'incidence par cycle des événements indésirables dans le bras riociguat à partir des données issues des deux essais CHEST-1 et CHEST-2 ? Pourquoi ne pas avoir également pris en compte les données des deux essais PATENT-1 et PATENT-2 ? Observe-t-on des différences entre les essais CHEST et PATENT ?
16. Pouvez-vous justifier cliniquement que les événements indésirables associés aux traitements peuvent survenir de manière constante dans le temps, c'est-à-dire indépendamment de la durée de traitement ?
17. Comment expliquez-vous que les œdèmes périphériques soient très fréquents dans le bras placebo de CHEST, alors qu'ils sont moins fréquents dans le bras placebo de BENEFIT ? Quel est l'impact, dans la mesure où cela permet de ne pas introduire cet effet indésirable dans le bras riociguat du modèle ?

Mesure et valorisation des états de santé et des coûts

18. Quelle est la matrice de valorisation utilisée pour estimer les scores d'utilité à partir du EQ-5D ?
19. N'y-a-t-il pas d'autres variations du coût de suivi en fonction de la classe fonctionnelle, que la seule variation due à l'oxygénothérapie ?
20. Pouvez-vous confirmer que les coûts des événements indésirables sont bien pris en compte (cf. tableau de présentation des résultats page 47).

Analyses de sensibilité

21. Les analyses de sensibilité doivent être adaptées aux modifications de l'analyse de référence demandées ci-dessus.

22. Une analyse de sensibilité probabiliste multi-option (intégrant l'ensemble des comparateurs) serait plus adaptée. A minima, les analyses probabilistes riociguat versus absence de traitement sont nécessaires puisque bosentan est dominé.
 23. L'hypothèse d'effet traitement constant dans le temps pour bosentan est conservatrice et donc pertinente dans l'analyse de référence. L'industriel peut, s'il le juge nécessaire, faire une analyse de sensibilité avec la même hypothèse de décroissance de l'effet traitement que riociguat.
 24. Il est attendu des analyses de sensibilité associant une réduction prévisible du prix du bosentan de -20% minimum après expiration du brevet de Tracleer et une réduction du prix du traitement évalué.
-

Validation

25. Une description précise de la méthode de recueil des avis d'experts est attendue (nombre, mode d'exercice et déclaration de conflit d'intérêt des experts ; méthode de recueil et d'analyse de leurs réponses).
 26. Les parcours simulés sont-ils globalement cohérents avec ce que l'on sait des données de registre, et avec ce que l'on peut attendre en vie réelle de la progression de la maladie ?
 27. Pouvez-vous commenter les taux de survie simulés à 5 ans, 10 ans, 20 ans et 30 ans ? Les résultats intermédiaires simulés sur la survie et sur la proportion de patients par CF sont attendus.
 28. Il est attendu une analyse détaillée de la représentativité de la population simulée par rapport à la population de l'indication en France (ou de la population européenne) avec une discussion de l'impact des différences constatées sur les coûts et les résultats de santé modélisés.
-

Vérification et erreurs

29. Pouvez-vous vérifier dans le modèle Excel et dans le rapport technique les coûts unitaires d'une boîte d'anticoagulants et d'une boîte de diurétiques ?
 30. Le tableau 28, page 47 ne reprend pas le coût des effets indésirables. Il en va de même pour les tableaux 30, 31, 32.
 31. Les 6 graphiques pages 25 et 26 sont identiques.
 32. Les tableaux 11 et 12 page 31 sont identiques.
 33. Les données sur la proportion de patients par classe fonctionnelle ayant une supplémentation d'oxygène n'ont pas été retrouvées dans la référence fournie.
-

A la suite du projet d'avis validé le 16 septembre 2014, l'industriel a souhaité présenter ses commentaires lors d'une audition qui a eu lieu le 14 octobre 2014.

Références

- HAS. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. Saint-Denis la Plaine 2011: HAS. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf
- CHEST-1: A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Oral Riociguat (BAY63-2521) in Patients With CTEPH. ClinicalTrials.gov ID: NCT00855465. Sponsor: Bayer. Study Start Date: February 2009. Study Completion Date; June, 2012. Available at <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00855465>
- Sitbon and Jaïs: Epidemiological retrospective database study in chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) in France – 2009-2011 national registry.
- OptumInsight report for BHP.Treatment pathways and health resource consumption for pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the EU. March 2013.
- CHEST-2: Riociguat (BAY63-2521)—Long-term Extension Study in Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. ClinicalTrials.gov ID NCT00910429. Sponsor: Bayer. Study Start Date: July, 2009.Estimated Study Completion Date: September, 2014. Available at <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00910429>
- Keogh AM, McNeil KD, Wlodarczyk J, Gabbay E, Williams TJ. Quality of life in pulmonary arterial hypertension: improvement and maintenance with bosentan. The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation. Feb 2007;26(2):181-187
- Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. The New England journal of medicine. Aug 1 2002;347(5):322-329



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