



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS D'EFFICIENCE

**ALECENSA<sup>®</sup> (alectinib)**

Roche

**Date de validation par la CEESP : 10 juillet 2018**

*Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle*



# Sommaire

<b>1. Avis de la CEESP</b>	<b>5</b>
1.1 Sur le contexte	5
1.2 Sur l'analyse de l'efficacité	5
1.2.1 En ce qui concerne la conformité méthodologique	5
1.2.2 En ce qui concerne l'efficacité	5
1.3 Sur l'analyse d'impact budgétaire	6
1.3.1 En ce qui concerne la conformité méthodologique	6
1.3.2 En ce qui concerne l'impact budgétaire	6
1.4 Conclusion de la commission	6
1.5 Données complémentaires attendues	7
<b>2. Synthèse des réserves émises par la CEESP</b>	<b>8</b>
<b>3. Annexe 1 – Contexte de la demande</b>	<b>9</b>
3.1 Objet de la demande	9
3.2 Produit et indication concernés par la demande	9
Indication	9
Stratégie thérapeutique	9
Place dans la stratégie thérapeutique	10
Essais cliniques en cours	10
3.3 Historique d'autorisation de mise sur le marché	10
3.4 Historique du remboursement	10
3.5 Population cible	11
<b>4. Annexe 2 – Synthèse de l'analyse critique</b>	<b>12</b>
<b>5. Annexe 3 – Synthèse des résultats et des principales sources d'incertitude de l'analyse d'efficacité</b>	<b>17</b>
<b>6. Annexe 4 – Analyse critique détaillée de l'étude d'efficacité</b>	<b>19</b>
6.1 Documents support de l'analyse critique	19
6.2 Objectif de l'étude d'efficacité	19
6.3 Choix structurants	19
6.3.1 L'analyse économique et le choix du critère de résultat	19
6.3.2 La perspective	20
6.3.3 L'horizon temporel et l'actualisation	20
6.3.4 La population d'analyse	20
6.3.5 Les stratégies comparées	21
6.4 La modélisation	22
6.4.1 La population simulée	22
6.4.2 La structure du modèle	24
6.4.3 Prise en compte de la dimension temporelle	25
6.4.4 Estimation de la répartition de la cohorte dans les différents états du modèle	26
6.4.5 Estimation des probabilités de survenue d'événements intercurrent	31
6.4.6 Processus de validation	34
6.5 Mesure et valorisation des états de santé	35
6.5.1 Méthode et données	35
6.5.2 Résultats de santé	36
6.6 Mesure et valorisation des coûts	37
6.6.1 Coûts pris en compte	37
6.6.2 Mesure, valorisation et calcul des coûts	37

---

6.6.3	Résultats de l'analyse de coût.....	38
<b>6.7</b>	<b>Résultats et analyses de sensibilité .....</b>	<b>39</b>
6.7.1	Résultats de l'étude d'efficience.....	39
6.7.2	Analyse de l'incertitude.....	39
6.7.3	Discussion par l'industriel des résultats.....	42
6.7.4	Analyse et conclusion de la HAS.....	43
<b>7.</b>	<b>Annexe 5 – Analyse critique détaillée du modèle d'impact budgétaire .....</b>	<b>47</b>
7.1	Objectif de l'analyse proposée .....	47
7.2	Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire.....	47
7.3	Méthode et hypothèses .....	49
7.4	Mesure et valorisation des coûts.....	50
7.5	Résultats de l'analyse d'impact budgétaire.....	51
7.5	Analyses de sensibilité du modèle d'impact budgétaire .....	53
7.5.1	Les analyses de sensibilités sur les hypothèses du modèle .....	53
7.5.2	Les analyses de sensibilités sur les variables du modèles .....	53
<b>8.</b>	<b>Annexe 6 – Echange avec l'industriel .....</b>	<b>55</b>

# 1. Avis de la CEESP

## 1.1 Sur le contexte

L'évaluation, présentée par le laboratoire Roche, soutient une demande d'extension de ALECENSA® (alectinib) sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La demande de remboursement concerne la première ligne de traitement, en monothérapie, des patients adultes ayant un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec un réarrangement du gène anaplastic lymphoma kinase (ALK-positif).

Alectinib est le 3<sup>e</sup> anti-ALK à demander le remboursement en 1<sup>e</sup> ligne de traitement, après le crizotinib en avril 2017 et le ceritinib en décembre 2017. A l'heure actuelle, seules les recommandations américaines du NCCN ont été actualisées et ont intégré l'utilisation d'alectinib en 1<sup>e</sup> ligne comme traitement à privilégier, du fait de ces résultats cliniques versus crizotinib d'une part, et de son action bénéfique contre le développement des métastases cérébrales d'autre part.

L'industriel revendique une amélioration du service médical rendu III (ASMR III).

Le chiffre d'affaires annuel prévisionnel a été estimé à [REDACTED] d'euros après deux années de commercialisation.

## 1.2 Sur l'analyse de l'efficacité

L'évaluation déposée par l'industriel a pour objectif d'analyser l'efficacité d'alectinib en 1<sup>e</sup> ligne du traitement des patients avec CBNPC avancé ALK+, en tant que nouveau traitement de référence versus crizotinib, qui est le traitement utilisé en pratique courante actuellement.

### 1.2.1 En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat d'alectinib est acceptable, bien qu'elle soulevé une réserve importante sur le choix de la méthode retenue pour extrapoler à long terme la survie globale des deux options comparées.

Cette réserve importante a conduit le SEESP à proposer une modification de l'analyse de référence.

### 1.2.2 En ce qui concerne l'efficacité

D'après l'analyse de référence retenue par le SEESP, alectinib en 1<sup>e</sup> ligne est associé à un RDCR de 138 459 €/QALY versus crizotinib sur un horizon temporel de 10 ans, au prix revendiqué de [REDACTED] € TTC par boîte de 224 gélules. Il est à noter qu'alectinib est présent dans les deux options thérapeutiques comparées, puisque 80% des patients du bras crizotinib sont supposés recevoir alectinib en 2<sup>e</sup> ligne.

Considérant l'incertitude paramétrique associée aux données introduites dans le modèle, il faut accepter une disposition à payer de 260 000 €/QALY pour qu'alectinib ait une probabilité de 70% d'être efficace. A ce titre, l'incertitude peut être qualifiée de très importante. Le risque de 30% de retenir alectinib en 1<sup>e</sup> ligne alors que cette option ne serait pas efficace ne peut être réduite, même en acceptant des dispositions à payer très supérieures, en raison de l'incertitude sur l'estimation d'un gain de survie globale d'alectinib versus crizotinib dans l'essai ALEX (critère secondaire, HR=0,76 ; IC95 % [0,48 ; 1,20] sans test de comparaison car hiérarchisation rompue). L'impact de cette incertitude sur l'estimation de l'efficacité est supprimé après 29 mois en faisant l'hypothèse d'une probabilité de survie identique sous alectinib et crizotinib.

L'hypothèse retenue par la HAS pour simuler la SG à long terme se traduit par un taux de survie à 10 ans de 13% sous crizotinib et 14% sous alectinib. Même en adoptant une hypothèse plus opti-

miste sur la survie globale (24% sous crizotinib et 28% sous alectinib), le RDCR reste dans le même ordre de grandeur de 124 249 €/QALY.

Par ailleurs, l'interprétation du résultat estimé pour alectinib versus crizotinib est limitée en raison de l'exclusion de ceritinib en L1, justifiée par l'absence de données cliniques comparatives directes ou indirectes versus alectinib, et des chimiothérapies en L2.

- D'une part, l'exclusion de ceritinib est une limite importante, car rien ne permet de garantir que l'inclusion de ceritinib ne modifierait pas la frontière d'efficacité et, par voie de conséquence, le RDCR d'alectinib.
- D'autre part, l'exclusion des chimiothérapies en 2<sup>e</sup> ligne ne permet pas d'estimer l'efficacité d'un changement dans la prise en charge du CBNPC avancé ALK<sup>+</sup> en faveur d'un retraitement par un autre anti-ALK plutôt qu'une chimiothérapie. Il n'est dès lors pas possible de connaître l'évolution des niveaux de coût-résultat, associée aux changements successifs intervenus dans la prise en charge au cours du temps.

Enfin, le prix d'alectinib influence très fortement le RDCR. A partir de 30% de réduction du prix d'alectinib, le RDCR est inférieur à 50 000 €/QALY.

## 1.3 Sur l'analyse d'impact budgétaire

### 1.3.1 En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'évaluation de l'impact budgétaire d'alectinib est acceptable, bien qu'elle soulève une réserve mineure sur la non inclusion du ceritinib.

### 1.3.2 En ce qui concerne l'impact budgétaire

Sous les hypothèses et les choix méthodologiques retenus par l'industriel, l'impact budgétaire de la prise en charge d'alectinib dans l'indication de la demande de remboursement est estimé à [REDACTED] d'euros cumulés sur cinq ans.

Une baisse de 30% du prix d'alectinib diminue l'impact budgétaire de son introduction en 1<sup>e</sup> ligne de près de 98%, soit un impact de [REDACTED] d'euros sur 5 ans.

La distribution des traitements en 2<sup>e</sup> ligne est également un paramètre important influençant le résultat, avec une diminution de l'impact budgétaire lorsque plus de patients reçoivent une chimiothérapie en L2.

## 1.4 Conclusion de la commission

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

- Sous les hypothèses et les choix méthodologiques retenus par le SEESP, le ratio différentiel coût-résultat d'alectinib versus crizotinib est estimé à 138 459 €/QALY, dans le traitement de 1<sup>e</sup> ligne des patients atteints d'un CBNPC ALK<sup>+</sup>. La probabilité du produit d'être efficace atteint un plateau d'environ 70% à partir d'une disposition à payer de 260 000 €/QALY, traduisant l'incertitude très importante générée par l'impossibilité d'avoir une estimation fiable de la survie globale.
- La qualité méthodologique de ce dossier ne préjuge pas du caractère acceptable par la collectivité d'un tel niveau de RDCR, très largement supérieur aux valeurs de référence proposées par les institutions étrangères (tableau 1, HAS, 2014). Ce type de dossier illustre l'importance d'établir une disposition de la collectivité à payer pour un gain en santé en France.
- Au prix revendiqué par l'industriel, l'impact budgétaire est de [REDACTED] € estimé sur cinq ans pour traiter environ 2 400 patients par alectinib.

Au vu de ces éléments, une baisse significative par rapport au prix revendiqué est nécessaire.

## **1.5 Données complémentaires attendues**

Il est attendu que des nouvelles données de survie globale soient produites en fonction des séquences de traitements reçues (influence des anti-ALK en L1 et L2).

## 2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

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

- Réserve mineure (-) : élément non conforme aux recommandations en vigueur, mais qui est justifié ou dont l'impact attendu sur les conclusions est négligeable.
- Réserve importante (+) : élément non conforme aux recommandations en vigueur, avec un impact attendu important sur les conclusions (en particulier en termes d'incertitude).
- Réserve majeure (++) : élément non conforme aux recommandations en vigueur qui invalide tout ou partie de l'étude économique.

**Tableau : synthèse des réserves sur l'analyse de l'efficacité**

Libellé de la réserve	-	+	++
<b>Choix structurants</b>			
Population d'analyse : L'analyse demandée par la HAS, à titre exploratoire, chez les patients avec métastases cérébrales n'a pas été réalisée.	-		
<b>Modélisation</b>			
La méthode utilisée par l'industriel pour choisir les fonctions d'extrapolations pour la survie n'est pas adaptée. En l'absence de données disponibles pour la SG au-delà de 5 ans, le choix le moins favorable à alectinib sur le long terme aurait dû être préféré en analyse de référence.		+	
<b>Mesure et valorisation des états de santé et des coûts</b>			
L'estimation des volumes des ressources via avis d'experts n'est pas fiable, cependant cela a un impact faible sur l'estimation des RDCR :			
- faible nombre d'experts sollicité (2 cliniciens) ;	-		
- manque de clarté du questionnaire utilisé, notamment la description du suivi des patients en termes de RDV chez le médecin spécialiste ou généraliste.			

**Tableau : synthèse des réserves sur l'analyse d'impact budgétaire**

Libellé de la réserve	-	+	++
<b>Choix structurants</b>			
Choix des comparateurs : non inclusion de ceritinib comme option de traitement en 1 <sup>e</sup> ligne	-		
<b>Mesure et valorisation des états de santé et des coûts</b>			
L'estimation des volumes des ressources via avis d'experts n'est pas fiable, cependant cela a un impact faible sur l'estimation de l'AIB :			
- faible nombre d'experts sollicité (2 cliniciens)	-		
- manque de clarté du questionnaire utilisé, notamment la description du suivi des patients en termes de RDV chez le médecin spécialiste ou généraliste.			



## 3. Annexe 1 – Contexte de la demande

### 3.1 Objet de la demande

L'évaluation, présentée par le laboratoire Roche, soutient une demande d'extension de ALECENSA® (alectinib) sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La demande de remboursement concerne la première ligne de traitement des patients adultes ayant un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec un réarrangement du gène anaplastic lymphoma kinase (ALK-positif).

### 3.2 Produit et indication concernés par la demande

ALECENSA® (alectinib) est un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) oral, hautement sélectif d'ALK et de RET. En cas de réarrangement des gènes ALK ou RET, les protéines ALK ou RET sont activées et envoient en continu au noyau cellulaire des signaux de prolifération et d'inhibition du processus de mort cellulaire programmée. L'inhibition de l'activité tyrosine kinase d'ALK induit la mort cellulaire tumorale. Alectinib est lipophile et peut donc franchir passivement la barrière hémato-encéphalique pour y être distribué.

### Indication

ALECENSA® (alectinib) est indiqué en monothérapie, en première ligne de traitement des patients adultes ayant un CBNPC avancé ALK-positif.

En 2015, le cancer bronchique représente 45 000 nouveaux cas et 30 500 décès. Le CBNPC constitue 82,4% des cas en France. Selon les dernières données de l'INCa sur l'activité des plateformes de génétique moléculaire en 2014, 3,2% des patients atteints de cancer bronchique ayant bénéficiés d'une recherche de translocation ALK (21 000 patients) étaient positifs.

Les translocations EML4-ALK sont majoritairement retrouvées chez les patients atteints d'adénocarcinome (histologie non épidermoïde). Elles touchent plus souvent des patients jeunes, des femmes et semblent indépendantes du tabagisme.

Les données disponibles indiquent un pronostic défavorable, avec une survie globale médiane de 30,9 mois [IC95% 26,7-34,5], à partir du diagnostic du stade métastatique, chez les patients français atteints d'un CBNPC ALK+ et ayant été traités par crizotinib. La présence de métastases cérébrales est un facteur pronostic négatif de la survie globale chez les patients atteints d'un CBNPC ALK+. Or, les métastases cérébrales toucheraient 15% à 35% des patients au moment du diagnostic et jusqu'à 60% des patients en progression après une 1<sup>re</sup> ligne à base de crizotinib ou chimiothérapie.

### Stratégie thérapeutique

Les traitements ayant une AMM européenne en 1<sup>re</sup> ligne du CBNPC ALK+ métastatique sont :

- XALKORI® (crizotinib) ;
- ZYKADIA® (ceritinib) (évalué par la Commission de la Transparence le 13/12/2017).

En 1<sup>re</sup> ligne de traitement du CBNPC ALK+ de stade III ou IV, crizotinib est préconisé par les recommandations européennes (ESMO 2016) et françaises (référentiel Rhône-Alpes-Auvergne 2017). Les recommandations américaines (NCCN 2017) préconisent l'utilisation des ALK-inhibiteurs en 1<sup>re</sup> ligne de traitement du CBNPC ALK+ avancé avec une préférence pour alectinib.

Selon une étude de pratique européenne réalisée tous les trimestres par KantarHealth sur la période 2014-2017, les résultats spécifiques à la France indiquent que crizotinib est prescrit dans 94% des cas (101 médecins interrogés).

En cas de progression sous crizotinib, il est recommandé de poursuivre le traitement avec le ceritinib (ESMO 2016, NCCN 2017, référentiel Rhône-Alpes-Auvergne 2017).

## Place dans la stratégie thérapeutique

L'industriel place ALECENSA® (alectinib) comme traitement de choix de 1<sup>re</sup> ligne du CBNPC ALK+ avancé. Une méthode d'analyse d'ALK validée est nécessaire pour sélectionner les patients présentant un CBNPC avec réarrangement du gène ALK.

## Essais cliniques en cours

En date du 19/03/2018, 6 essais de phases 3 ont été identifiés dans la base clinicaltrials.gov. L'industriel ne déclare aucune étude en cours susceptible de donner lieu à une demande d'extension d'indication, de nouvelle indication ou de nouvelle population, dans les prochaines années.

### 3.3 Historique d'autorisation de mise sur le marché

Médicament sans statut particulier.

L'extension d'AMM n'a pas été précédée d'une ATU.

#### AMM européenne centralisée

- 16 février 2017 : AMM conditionnelle dans le traitement en monothérapie du CBNPC avancé chez les patients ALK positifs préalablement traités par crizotinib.
- 18 décembre 2017 : extension de l'AMM européenne à la première ligne de traitement du CBNPC avancé chez les patients ALK positifs et conversion de l'AMM conditionnelle en AMM pleine et entière.

Médicament à prescription hospitalière, réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

### 3.4 Historique du remboursement

L'industriel revendique pour ALECENSA® (alectinib) une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) en termes de survie sans progression et de délai jusqu'à la première progression cérébrale, de tolérance et de qualité de vie, par rapport à XALKORI (crizotinib) en 1<sup>re</sup> ligne de traitement du CBNPC ALK+ avancé.

ALECENSA® (alectinib) est conditionné en boîte de 224 gélules de 150 mg (ou en flacon de 240 gélules en cas de tension d'approvisionnement) correspondant à 28 jours de traitement (dose journalière de 1200 mg en deux prises).

Le prix revendiqué est de ████████ € TTC par boîte.

La dépense annuelle par patient est estimée par l'industriel à ████████ € pour les patients sans métastase cérébrales et à ████████ € pour les patients avec métastases cérébrales.

L'industriel estime le montant remboursable à 5 ans pour alectinib à ████████ € TTC.

### 3.5 Population cible

La population cible d'Alectinib est constituée des patients atteints d'un CBNPC ALK+ avancé en 1<sup>re</sup> ligne de traitement.

Parmi les 45 222 nouveaux cas de cancer bronchique diagnostiqués en 2015, 82,4% sont des CBNPC, dont :<sup>1</sup>

- 68% sont diagnostiqués aux stades IIIB et IV non opérables, ce qui représente 25 339 patients ;<sup>2</sup>
- 32% sont diagnostiqués aux stades localisés (stade I-IIIa) et éligibles à une prise en charge initiale, parmi lesquels 40% vont évoluer vers un stade avancé ou métastatique, ce qui représente 4 770 patients.<sup>3</sup>

Ces données permettent d'estimer à 30 109, le nombre de nouveaux cas de CBNPC avancé ou métastatique en France chaque année.

Le réarrangement ALK est principalement retrouvé chez des patients présentant un CBNPC non épidermoïde et ce sont chez ces patients qu'un test permettant de détecter une altération moléculaire est réalisé. Les CBNPC non épidermoïdes représentent environ 65% des cas, avec un réarrangement ALK dans 3,2% des cas.<sup>4,5</sup>

A partir de ces données, l'industriel estime la population cible d'Alectinib en 1<sup>re</sup> ligne à **626 nouveaux patients par an**. Il estime la population rejointe à 5 ans à 1 172 patients.

L'industriel précise que les patients recevant alectinib en 1<sup>re</sup> ligne de traitement ne le recevront pas dans les lignes de traitement ultérieures.

<sup>1</sup> Locher C, Debievre D, Coëtmeur D, Goupil F, Molinier O, Collon T, et al. Major changes in lung cancer over the last ten years in France: the KBP-CPHG studies. Lung Cancer Amst Neth. Juill 2013;81(1):328

<sup>2</sup> Carrato, A., Vergnenegre, A., Thomas, M., et al. Clinical management patterns and treatment outcomes in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) across Europe: EPICLIN-Lung study. Curr Med Res Opin. 2014;30(3):447-61

<sup>3</sup> HAS. ZYKADIA - Avis de la Commission de la Transparence du 7 octobre 2015

<sup>4</sup> HAS. XALKORI - Avis de la Commission de la Transparence du 5 avril 2017

<sup>5</sup> INCa. Les thérapies ciblées dans le traitement du cancer en 2015 - Etat des lieux et enjeux

## 4. Annexe 2 – Synthèse de l'analyse critique

**Contexte** : demande d'extension d'indication en 1<sup>er</sup> ligne de traitement chez les patients atteints d'un CBNPC avancé ALK-positif. L'industriel revendique un SMR important et une modérée (ASMR III).

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserves CEESP
<b>Objectif</b>		
Evaluer l'efficacité d'alectinib en 1 <sup>er</sup> ligne du traitement des patients avec CBNPC avancé ALK <sup>+</sup> , en tant que nouveau traitement de référence versus le traitement utilisé en pratique courante actuellement, le crizotinib.	Conforme Il est à noter qu'alectinib est présent dans les deux stratégies comparées, soit en 1 <sup>er</sup> ligne soit en 2 <sup>o</sup> ligne	Pas de réserve
<b>Choix structurants</b>		
<b>Type d'analyse</b> : ACE + ACU	Conforme	Pas de réserve
<b>Perspective</b> : financeurs des soins (Assurance maladie et patients)	Conforme	Pas de réserve
<b>Horizon temporel</b> : à durée déterminée (cf. durée de simulation 10 ans)	Conforme	Pas de réserve
<b>Actualisation</b> : 4% (0% à 6% en AS)	Conforme	Pas de réserve
<b>Population d'analyse</b> : Patients atteints d'un CBNPC avancé ALK <sup>+</sup> en 1 <sup>er</sup> ligne de traitement	La population correspond à celle pour laquelle une AS MR III est revendiquée. L'analyse exploratoire en sous-groupe demandée lors de l'échange technique chez les patients avec métastases cérébrales, n'a pas été réalisée par l'industriel.	Réserve mineure
<b>Options comparées</b> <b>Intervention</b> : alectinib <b>Comparateur</b> : crizotinib	Acceptable au vue du manque de données, notamment pour le ceritinib. Rien ne permet de garantir que l'inclusion de ceritinib ne modifierait pas la frontière d'efficacité et, par voie de conséquence, le RDCR d'alectinib	Pas de réserve
<b>Modélisation</b>		
<b>Population simulée</b> : Patients inclus dans l'essai ALEX	La population simulée n'est pas représentative de la population attendue en vie réelle sur 3 caractéristiques : en meilleur état de santé général, avec une surreprésentation des sujets asiatiques (pas d'impact attendu sur l'efficacité relative), et une proportion plus élevée de patients ayant des métastases cérébrales (dépistage systématique dans l'essai). L'impact du meilleur état de santé et de la sur représentativité des patients avec métastase sur l'efficacité relative n'est pas connu.	Pas de réserve

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserves CEESP
<p><b>Modèle</b> : Modèle de survie de type « aire sous la courbe ».</p> <p><b>Etats du modèle</b> : 3 états de santé : Survie sans progression, survie post progression (2<sup>e</sup> puis 3<sup>e</sup> ligne de traitement), et décès.</p>	<p>Modèle justifié en oncologie et cohérent avec l'histoire de la maladie et les données disponibles.</p> <p>Etats de santé justifiés en oncologie et cohérents avec l'histoire de la maladie et les données disponibles.</p>	<p>Pas de réserve</p>
<p><b>Evènements intercurrents</b></p> <p><u>Effets indésirables</u> : un risque d'EI de grades 3 et 4 (si reportés chez ≥2% des patients dans l'essai ALEX) est appliqué à chaque cycle.</p> <p><u>Apparition de métastases cérébrale</u> : un risque d'apparition de métastase cérébrale est appliqué à chaque cycle (surcoût pris en compte, pas de désutilité).</p> <p><u>Arrêt de traitement</u> : un risque d'arrêt de traitement est appliqué, pour progression de la maladie ou survenue d'un événement indésirable.</p> <p><u>Traitement post-progression</u> : Anti-ALK en L2 sur une durée moyenne de 50.08 semaines (ceritinib après alectinib ; alectinib ou ceritinib après crizotinib 80%/20%). Chimiothérapie en L3 jusque décès.</p>	<p>Modélisation des événements intercurrents acceptables.</p>	<p>Pas de réserve</p>
<p><b>Gestion de la dimension temporelle</b></p> <p><u>Durée de simulation</u> : 10 ans</p> <p><u>Cycles</u> : 1 semaine avec correction de demi-cycle</p> <p><u>Hypothèses d'extrapolation</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Extrapolation des données de survie réalisée en supposant que les données observées dans l'essai ALEX suivent une fonction paramétrique théorique, permettant leur extrapolation.</li> <li>- La phase d'extrapolation commence au dernier point de croisement entre la courbe de Kaplan-Meier et la fonction paramétrique retenue.</li> <li>- Arrêt de l'effet traitement relatif d'alectinib versus crizotinib à la fin de la période d'observation maximale (29 mois).</li> </ul>	<p>Durée de la simulation à 10 ans privilégiée lors de l'échange technique (mauvais pronostic des patients ALK<sup>+</sup> et métastatique, absence de données de survie au long terme chez les patients traités par anti-ALK).</p> <p>Durée de cycle justifiée</p> <p>Hypothèses d'extrapolation permettant de limiter l'impact de l'incertitude à long terme, avec en particulier le choix de ne plus modéliser de bénéfice sur la SG d'alectinib versus crizotinib après 29 mois.</p>	<p>Pas de réserve</p>
<p><b>Méthode d'estimation des courbes de survie</b></p> <p><u>Sources de données</u> : essai randomisé en ouvert ALEX. (gel des données au 09 février 2017, min-max : 0,3-29,0 mois).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- SG : critère secondaire, séquence hiérarchique des tests interrompue. HR=0,76 ; IC95 % [0,48 ; 1,20] et durée médiane non atteinte dans les deux bras.</li> <li>- SSP : critère principal. HR=0,50 ; IC95 % [0,36 ; 0,70], p = 0,0001). Médiane de SSP de 10,4 mois (IC95 % [7,7 ; 14,6]) dans le bras crizotinib et de 25,7 mois (IC95 % [19,9 ; NE]) dans le bras alectinib.</li> </ul> <p><u>Modélisation des courbes de survie par morceaux</u></p> <p>SSP : Courbes Kaplan-Meier puis extrapolation par fonction paramétrique.</p> <p>SG : Courbes Kaplan-Meier puis extrapolation par fonction paramétrique (jusqu'à 29 mois pour alectinib puis arrêt du bénéfice additionnel d'alectinib sur crizotinib).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Modèles de survie des deux stratégies paramétrés de manière indépendante (non-respect de l'hypothèse de risques proportionnels) mais sélection d'un</li> </ul>	<p>La méthode utilisée par l'industriel pour choisir les fonctions d'extrapolations pour la survie n'est pas adaptée.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Exclusion des critères AIC et BIC comme critère de sélection du modèle paramétrique, suggérant que la tendance observée dans l'essai ne peut pas être extrapolée dans le temps. Si cette hypothèse ne peut être exclue dans l'absolu, elle n'a pas été suffisamment explicitée et justifiée par l'industriel.</li> <li>- Sélection pour SSP (1) l'avis d'expert ne suffit pas pour estimer des taux de survie ; (2) la plausibilité des modèles n'est analysée que sur 4 ans pour une extrapolation sur 10 ans ; (3) la sélection de la fonction paramétrique appliquée pour les deux</li> </ul>	<p>Réserve importante</p>

**Evaluation déposée par l'industriel**

- modèle paramétrique commun aux deux bras.
- Choix de la fonction paramétrique retenue pour la SSP sur avis d'experts uniquement, lesquels ont estimé les taux de SSP sur 4 ans pour le bras crizotinib (critères AIC et BIC jugés non pertinents).
  - Choix de la fonction paramétrique retenue pour la SG sur comparaison de l'extrapolation des données du bras crizotinib avec les données de l'essai PROFILE 1014 et du registre Flatiron pendant environ 4 ans (critères AIC et BIC jugés non pertinents).

Analyse principale			Analyses de sensibilité
SSP	Courbes KM	Extrapolation	
<b>Alectinib</b>	<b>0 à 17.9 mois</b>	<b>Après 17.9 mois :</b> Exponentielle	Weibull (crizotinib : 20.6 mois ; alectinib : 22.3 mois)
<b>Crizotinib</b>	<b>0 à 21.8 mois</b>	<b>Après 21.8 mois :</b> Exponentielle	
SG			
<b>Alectinib</b>	<b>0 à 23.5 mois</b>	<b>Après 23.5 mois :</b> Gamma	Exponentielle (crizotinib : 23.5 mois ; alectinib : 25.1 mois).
		<b>A partir de 29 mois</b> Application à alectinib des probabilités de crizotinib.	
<b>Crizotinib</b>	<b>De 0 à 24.4 mois</b>	<b>Après 24.4 mois :</b> Gamma	Weibull (crizotinib : 24.1 mois ; alectinib : 23.0 mois).

**Analyse critique SEESP**

- bras aurait dû être discutée au regard de la cohérence des résultats obtenus pour les deux bras.
- Sélection pour SG : Les limites (2) et (3) identifiées ci-dessus s'appliquent. Concernant la discussion de la plausibilité uniquement sur 4 ans, le SEESP observe, que les taux de SG obtenus pour crizotinib sont très proches les uns des autres pendant ces quatre premières années entre les fonctions Gamma, log normale et exponentielle, mais que ces fonctions se distinguent largement au long terme. Cela confirme l'insuffisance de la justification sur 4 ans.

**Réserves CEESP****Validation****Validation interne****Vérification des formules, test de la logique des résultats générés et test de valeurs extrêmes****Validation externe**

Aucune donnée n'a été identifiée permettant d'estimer la SSP et la SG sur des séquences de traitement de deux anti-ALK.

Les procédures de validations techniques du modèle ont été correctement explicitées et sont acceptable. Pas de réserve  
Il n'est à ce jour pas possible de valider les simulations à moyen et long terme pour les deux bras du modèle.

**Valorisation de l'utilité**

Source de données : essai clinique ALEX, recueil par questionnaire EQ-5D.

Score valorisé avec les préférences françaises.

**Méthode**

**Utilité SSP et SPP** : Modèle à effets mixtes pour tenir compte de la variabilité individuelle.

Dans l'état SPP, pas de données pour les patients en L3. Application un différentiel d'utilité entre L2 et L3 calculé via l'étude de Chevalier et al.

Pas de réserve

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserves CEESP
<p>SSP : 0,831 – SPP L2 : 0,743 – SPP L3 : 0,586</p> <p><b>Désutilité lié aux Els</b> : issu de la littérature ou application de la moyenne des désutilités disponibles dans la littérature pour les événements indésirables pour lesquels aucune valeur de désutilité n'a été retrouvée.</p> <p><b>Valorisation des coûts (€2017)</b></p> <p>Acquisition (traitements de 1<sup>e</sup> ligne et consécutifs) :</p> <p>L1 : Durée de traitement issue de l'essai ALEX</p> <p>L2 : anti-ALK sur 50.08 semaines (durée moyenne des essais anti-ALK post-crizotinib)</p> <p>L3 : chimiothérapie jusqu'au décès.</p> <p>Administration par voie IV (chimiothérapie uniquement) : injection (GHM 28Z07Z et 17M06T, ENCC MCO 2015) et transport.</p> <p>Prise en charge des métastases cérébrale : coût appliqués sur 495.31/mois (analyse des bases PMSI MCO public/privé de 2012 à 2015). Identification des séjours chaînés de 2013 comportant au moins l'un des 6 codes C34 et valorisation via l'ENC. Prise en compte du surcoût du suivi en ambulatoire</p> <p>Coût de suivi : suivi recommandé dans les RCP. Tarifs de TNB.</p> <p>Coût des Els : publications de Wehler et de Banz (coûts des molécules, des examens biologiques et médicaux et des hospitalisations).</p> <p>Coût de la surveillance des patients : estimation par deux experts selon la ligne de traitement et la présence de métastase cérébrale.</p> <p>Prise en compte des dépassements d'honoraires et valorisation des actes médicaux (scanner, IRM) via le CCAM version 47.</p>	<p>L'estimation des volumes des ressources n'est pas fiable en raison :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- du faible nombre d'experts sollicité (2 cliniciens)</li> <li>- du manque de clarté du questionnaire utilisé, notamment la description du suivi des patients en termes de RDV chez le médecin spécialiste ou généraliste.</li> </ul> <p>La valorisation des coûts est conforme.</p>	<p>Réserve mineure</p>
<p><b>Analyse de l'incertitude</b></p> <p>Choix structurant : taux d'actualisation (1,5% ; 6%)</p> <p>Choix de modélisation : durée de simulation (20 ans), population simulée (âge moyen : 44 ans ; 66 ans), modèles paramétriques d'ajustement des données de survie, hypothèses nécessaires au calcul des coûts (prix ; répartition des traitements actifs en SPP), source des scores d'utilité (chevalier), estimation des fréquences des EI (sans pondération).</p> <p>Analyse déterministe sur les paramètres : paramètres des fonctions de survie, utilité, désutilité, coûts.</p> <p>Analyse probabiliste :</p>	<p>Tous les paramètres ont été testés en analyses déterministe et probabiliste.</p> <p>Les hypothèses sur l'extrapolation des courbes de survie n'ont pas été suffisamment testées, notamment l'impact de l'utilisation d'un modèle par morceau. Une discussion des résultats d'analyses de sensibilité utilisant les fonctions paramétriques sur tout l'horizon temporel était attendue mais n'a pas été réalisée. Il semblerait néanmoins que ce paramètre influence peu le résultat.</p>	<p>Pas de réserve</p>

## Evaluation déposée par l'industriel

## Analyse critique SEESP

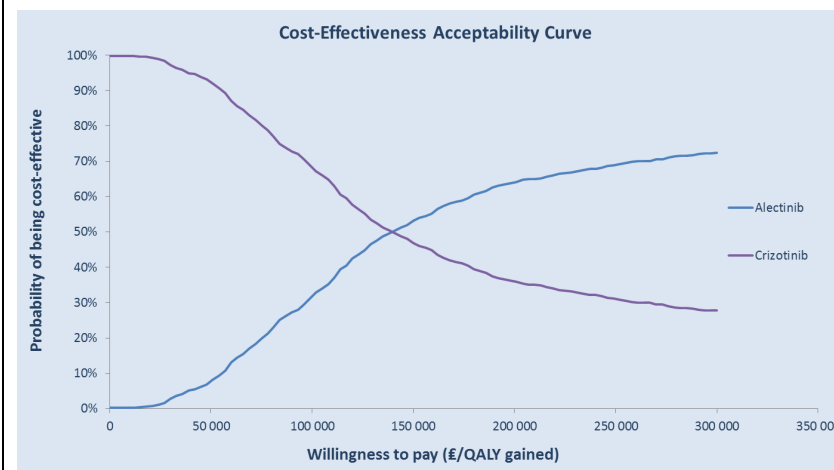
## Réserves CEESP

Variable	Distribution	Paramètre(s) de la distribution
Utilités des états de santé	Loi gamma	Moyenne et écart type
Coûts <ul style="list-style-type: none"> <li>- D'administration des stratégies</li> <li>- De surveillance selon l'état de santé</li> <li>- Des métastases</li> </ul>	Log-normale	Moyenne et écart type (défini comme 20% de la moyenne ou par $[(\ln(\text{borne haute}) - \ln(\text{borne basse}))/4]$ )
Survie sans progression	Normale multivariée	Décomposition de Choleski
Survie globale	Normale multivariée	Décomposition de Choleski
Durée de traitement (DdT)	Normale multivariée	Décomposition de Choleski



## 5. Annexe 3 – Synthèse des résultats et des principales sources d'incertitude de l'analyse d'efficacité

Résultats de l'analyse de référence retenue par le SEESP					Analyse probabiliste associée		
<b>Résultats</b>					<b>Courbe d'acceptabilité multi-option</b>		
Interventions	Coûts totaux (€)	AV	QALYs	Dominance ou RDCR	Probabilité de 70% pour alectinib d'être efficace au seuil de 260 000 €/QALY A partir de 140 000 €/QALY, alectinib devient la stratégie avec la probabilité maximisant le plus le bénéfice net.		
				€/AV			€/QALY
<b>Crizotinib</b>	208 447€	3.83	2.64				
<b>Alectinib</b>	273 066€	4.11	3.10	€/AV	<b>138 459 €/QALY</b>		



Analyse de l'incertitude				
<b>Paramètres sources d'incertitude statistique</b>				
	<b>RDCR</b>		<b>min</b>	<b>Max</b>
<b>Coût d'acquisition d'alectinib</b>	78 819	168 279	-43%	+22%
<b>Coût d'acquisition de crizotinib</b>	175 042	138 459	+26%	0
<b>Utilité dans l'état SPP en L3</b>	114 309	150 766	-17%	+9%
<b>Coût d'acquisition de certinib</b>	123 373	138 459	-11%	0,0%
<b>Durée de traitement en L2</b>	142 869	134 374	+3%	-3%
<b>Coût d'acquisition chimiothérapie</b>	144 992	138 459	+5%	0%
<b>Utilité dans l'état SSP</b>	141 050	135 962	+2%	-2%
<b>Hypothèses sources d'incertitude structurelle</b>				
	<b>RDCR</b>			
<b>Horizon temporel = 20 ans</b>	136 447		-1%	
<b>SG fonction gamma</b>	124 249		-10%	
<b>SSP crizotinib fonction Weibull</b>	120 511		-13%	
<b>Progression cérébrale fonction log normale</b>	132 091		-5%	
<b>Score d'utilité d'après Chevalier et al.</b>	190 871		+38%	
<b>50% des patients sous chimiothérapie en L2 après alectinib en L1</b>	110 399		-20%	

## 6. Annexe 4 – Analyse critique détaillée de l'étude d'efficacité

### 6.1 Documents support de l'analyse critique

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

- Rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (dépôt le 22/12/2017) ;
- Rapport technique « Analyse coût-efficacité d'alectinib, ALECENSA® » (version du 22/12/2017 et version actualisée du 22/05/2018) ;  
Version électronique du modèle économique au format Excel (version de juin 2017 et version actualisée du 22/05/2018)
- Réponses aux questions techniques adressées le 22/05/2018.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Rapport soumis à la Commission de la transparence ;
- Note d'intérêt économique ;
- Bibliographies du rapport de présentation et du rapport technique ;

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

### 6.2 Objectif de l'étude d'efficacité

Cette évaluation a pour objectif d'analyser l'efficacité d'alectinib en 1<sup>e</sup> ligne du traitement des patients avec CBNPC avancé ALK+, en tant que nouveau traitement de référence versus le traitement utilisé en pratique courante actuellement (crizotinib).

#### **Analyse HAS**

L'objectif est conforme à l'indication pour laquelle une ASMR III est revendiquée.

Il est à noter que le produit évalué (alectinib) est présent dans les deux stratégies comparées, soit en 1<sup>e</sup> ligne soit en 2<sup>e</sup> ligne.

### 6.3 Choix structurants

#### 6.3.1 L'analyse économique et le choix du critère de résultat

L'analyse de référence repose sur une analyse coût-utilité fondée sur la durée de vie ajustée sur la qualité (QALY).

Une analyse complémentaire de type coût-efficacité, reposant sur un critère de résultat en années de vie gagnées, a été réalisée.

**Analyse de la HAS**

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

**6.3.2 La perspective**

La perspective retenue est qualifiée de collective, sur la base des financeurs des soins (assurance maladie obligatoire, assurance maladie complémentaire, reste à charge).

**Analyse de la HAS**

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

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

La perspective retenue par l'industriel est une perspective « financeurs des soins ». Ce choix est acceptable dans le cadre de ce dossier.

**6.3.3 L'horizon temporel et l'actualisation**

Le modèle repose sur un horizon temporel à durée déterminée fixé à 10 ans.

Les coûts et les résultats sont actualisés au taux de 4%.

**Analyse de la HAS**

Le choix d'un horizon temporel à durée déterminée fixé à 10 ans est cohérent avec l'incertitude qui serait générée par une modélisation jusqu'au décès de la cohorte, reposant sur l'extrapolation de données de SG non matures.

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

**6.3.4 La population d'analyse**

La population d'analyse correspond à la population pour laquelle une ASMR III est revendiquée (indication d'alectinib en première ligne de traitement), à savoir les patients atteints d'un CBNPC avancé avec réarrangement du gène ALK.

Aucune sous-population en fonction de la présence ou non de métastases cérébrale n'est définie. L'industriel précise que l'étude ALEX ne présentait pas la puissance nécessaire pour permettre une interprétation statistiquement robuste des résultats dans ces sous-populations. Même si les durée de survie sans progression semblaient plus courtes pour les deux traitements chez les patients présentant des métastases cérébrales à l'inclusion, il n'était pas possible de conclure à une

différence d'efficacité relative d'alectinib vs crizotinib dans ces deux groupes (avec et sans métastases cérébrales).

### Analyse de la HAS

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

Lors de l'échange technique, le SEESP avait demandé que soit réalisée une analyse en sous-groupe en fonction de la présence ou non de métastase. La demande portait sur la réalisation d'une analyse à titre exploratoire, le SEESP étant conscient de l'insuffisance des données pour démontrer un éventuel différentiel d'effet entre ces sous-populations. Si l'argument de l'industriel est acceptable dans le cadre d'une analyse de référence, il ne l'est pas dans le cadre d'une analyse complémentaire exploratoire, sur la base des hazard ratios disponibles pour les deux sous-populations.

### 6.3.5 Les stratégies comparées

Selon l'industriel, crizotinib constitue le seul comparateur cliniquement pertinent d'alectinib, dans l'indication considérée, compte tenu d'une part de sa place dans les recommandations et d'autre part de son utilisation préférentielle en pratique courante (cf. tableau 1).

De plus, l'intégration des stratégies chimiothérapies et ceritinib dans un modèle médico-économique nécessiterait une méta-analyse en réseau bayésienne. Cette comparaison indirecte n'apparaît pas recevable, le réseau n'étant pas connecté en raison de la différence de protocoles de chimiothérapies entre les essais ASCEND-4 (ceritinib) et PROFILE 1014 (crizotinib).

**Tableau 1 : Sélection des comparateurs**

Option thérapeutique	Statut réglementaire	Justification	Inclusion
<b>Analyse de référence</b>			
<b>Crizotinib, XALKORI®</b>	AMM en 1 <sup>e</sup> ligne CBNPC ALK+ avancé Avis CT du 05/04/2017 : ASMR IV	PdM*=94 % Recommandée en priorité	Oui
<b>Chimiothérapies</b>		Tend à disparaître dans les prescriptions Non mentionnées dans les recommandations	Non
- Carbo+alimta+avastin			
- Cispl+alimta+avastin			
- Cispl+alimta			
<b>Céritinib, ZYCADIA®</b>	AMM en 1 <sup>e</sup> ligne CBNPC ALK+ avancé Avis CT du 13/12/2017 : ASMR IV	Pas de réseau connecté permettant la comparaison indirecte de céritinib et alectinib. Non évalué par la HAS au moment du dépôt de dossier dans cette indication. Il n'est pas anticipé une intégration dans la prise en charge (fort ancrage de crizotinib). 80% des patients déclarent des EI gastro-intestinaux.	Non

\* Etude de pratique Kantar-Health

### Analyse de la HAS

L'exclusion des chimiothérapies et de ceritinib en 1<sup>e</sup> ligne est acceptable, considérant pour la seconde l'impossibilité à ce jour de produire des données comparatives entre ALECENSA® (alectinib) et ZYKADIA® (ceritinib).

L'exclusion de ceritinib est une limite importante car rien ne permet de garantir que l'inclusion de ceritinib ne modifierait pas la frontière d'efficacité et, par voie de conséquence, le RDCR d'alectinib.

D'une part, le prix journalier de ceritinib est inférieur au coût journalier de crizotinib. Le prix journalier de XALKORI® est de 172,09€ (2 cachets en 2 prises) contre 163,70€ pour ZYKADIA® (5 cachets en 1 prise) et XXXXX € pour alectinib (8 cachets en 2 prises).

D'autre part, dans son avis du 13/12/2017 sur ZYKADIA® (ceritinib), la Commission de la transparence considère que ZYKADIA® (ceritinib) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV), au même titre que la spécialité XALKORI® (crizotinib). Elle précise cependant qu'en l'absence de comparaison d'un niveau de preuve optimal, sa place vis-à-vis du crizotinib reste à définir.

Cette exclusion ne permet pas de considérer que l'efficacité d'alectinib est évaluée dans la prise en charge du CBNPC en 1<sup>e</sup> ligne chez les patients ALK+.

Il est à noter que le recueil des traitements consécutifs à crizotinib et alectinib ne s'est pas fait systématiquement dans l'essai ALEX, les comparateurs ne sont donc pas clairement définis. Les options comparées dans cette évaluation sont composées de deux séquences d'anti-ALK en 1<sup>e</sup> et 2<sup>e</sup> ligne, en tout cas pour l'évaluation des coûts de traitement. L'efficacité du changement de prise en charge en faveur d'un retraitement par un autre anti-ALK plutôt que par une chimiothérapie, est inconnue. La problématique traitée dans l'évaluation déposée par l'industriel se limite à l'analyse de l'efficacité des séquences de traitement à privilégier entre anti-ALK en L1 et L2.

Cette perspective méthodologique adoptée par l'industriel peut également avoir un impact non évaluable sur le RDCR estimé.

## 6.4 La modélisation

### 6.4.1 La population simulée

La population simulée dans l'analyse de référence correspond à la population de l'essai clinique ALEX, constituée de patients ayant un CNBPC avancé, ALK+, naïfs de traitement.

La représentativité de la population de l'essai a été analysée par rapport aux patients français dépistés ALK+ inclus dans deux études récentes, Barlesi (2016) et Duruissaux (2017), regroupant respectivement 388 et 318 patients français.

Tableau 2 : Analyse de la représentativité de la population simulée

Etude	Barlesi (2016) (n=388)	Duruissaux (2017) (n=318)	ALEX (n=303)
Age			
Médian (années)	61,2	58,3	58 (bras alectinib), 54 (bras crizotinib)
< 65 ans (%)		70%	77%
Non-fumeurs (%)	43,3%	55,8%	63%
Type histologique de la tumeur : Adénocarcinome	85,0%	91,8%	92%
Sexe : Hommes	53,1%	50,6%	44%
Statut Ecog (%) : 0 ou 1	80,7%	77,3%	93,4%
Stade au diagnostic (%)			
III/IV	-	98,4%	86%
Stade de la maladie à l'inclusion : IIIb/IV	88%	-	100%
Ethnie (%) :			
Asiatique	2,1%	1,7%	45%
Lésions cérébrales à l'inclusion mesurable ou non par le CRI (%)	-	-	40%
Métastases cérébrales (%)		35,5%*	38,6%

\* il n'était pas précisé si les métastases cérébrales étaient identifiées par imagerie

La population simulée est cohérente avec les observations issues des études en vie réelle de Barlesi et de Duruissaux.

- L'âge médian dans l'essai ALEX (58 ans et 54 ans) est similaire à celui observé dans les études de Barlesi (61 ans) et de Duruissaux (58 ans) ;
- Le statut tabagique plutôt non-fumeur (63% de non-fumeurs) est cohérent avec les études Duruissaux (56%) et Barlesi (43%).

Au final, les principales différences entre la population de l'essai ALEX et celles des deux études françaises concernaient :

- La proportion de patients ayant un statut ECOG de 0 ou 1, plus élevé dans l'essai ALEX que dans la population française d'analyse, traduisant un meilleur état de santé général pour les patients de l'essai (caractéristique fréquente des populations d'essais) ;
- La surreprésentation de patients d'origine asiatique dans l'essai ALEX (45% versus 2%), qui s'explique par une plus forte incidence de la pathologie dans la population japonaise (7%) par rapport à celle de la population caucasienne (3.2%), entraînant l'inclusion de plus de patients asiatiques. La même surreprésentation est également observée dans les essais ASCEND-4 et PROFILE 1014, qui contenaient des proportions similaires de patients asiatiques (42% et 47% respectivement). Selon l'industriel, cette surreprésentation n'a pas d'incidence sur la transposabilité des résultats d'efficacité.
- La proportion plus élevée de patients ayant des métastases cérébrales à l'inclusion dans l'étude ALEX que celle habituellement rapportée chez les patients atteints d'un CBNPC ALK+ (38% dans l'étude ALEX versus 15% à 35% dans la littérature). Ceci pourrait s'expliquer par la réalisation d'une IRM cérébrale systématique à l'inclusion, alors que dans

la pratique clinique les IRM cérébrales sont majoritairement réalisées en cas de suspicion de métastases cérébrales.

L'industriel conclut que la transposabilité des données cliniques de l'étude ALEX à la pratique courante est assurée compte tenu des caractéristiques des patients inclus, cohérentes avec celles d'une population de patients atteints de CBNPC ALK+.

### **Analyse de la HAS**

Parmi les principales différences observées entre la population simulée et une population en pratique réelle, seule la surreprésentation de la population asiatique a fait l'objet d'une analyse de son impact potentiel sur la transposabilité des différentiels d'efficacité observés dans l'essai. Cette différence a été expliquée par l'industriel et il n'est pas attendu d'impact.

D'autres différences sont à souligner comme pouvant avoir un impact potentiel sur la transposabilité de l'efficacité relative d'alectinib versus crizotinib, sans que cela ait été analysé par l'industriel

- Le meilleur état de santé général de la population simulée (ECOG entre 0 et 1) : le gain d'efficacité sous alectinib chez les patients ayant un état de santé dégradé (entre 22 et 19% de la population des études de Duruissaux et Barlesi respectivement) est inconnu.
- La plus forte proportion de patients avec métastases cérébrales à l'inclusion : cette spécificité a été expliquée, mais l'impact potentiel sur le résultat n'a pas été discuté. On peut supposer que la proportion est en réalité la même, mais que c'est la proportion de métastases diagnostiquées qui est différente.

## **6.4.2 La structure du modèle**

### **► Type de modèle et états modélisés**

Le modèle est un modèle de survie partitionnée, ou modèle d'aire sous la courbe, dans lequel les états sont les suivants : survie sans progression, survie post progression et décès.

### **► Événements intercurrents du modèle**

#### *Événements indésirables*

Les effets indésirables considérés dans l'analyse sont ceux, de grade III ou IV, retrouvés dans l'essai ALEX avec une fréquence supérieure ou égale à 2%. Les effets indésirables de grade I et II n'ont pas été inclus car ceux-ci sont associés à une prise en charge moins importante, ils ont donc moins d'impact sur le coût associé et la qualité de vie des patients.

#### *Apparition d'une métastase cérébrale.*

Le modèle permet de prendre en compte le développement de métastases cérébrales (MC) chez les patients, en appliquant un surcoût lié à ces événements. Aucune désutilité n'a été affectée à la survenue de métastases cérébrales.

#### *Arrêts de traitement*

Les arrêts de traitement sont ceux qui ont été observés dans l'essai. Les causes principales sont la progression de la maladie ou la survenue d'un événement indésirable. Le choix de modéliser un arrêt de traitement à progression est testé en analyse de sensibilité.



### Traitements post-progression

Dès lors que les patients progressent, ils reçoivent un anti-ALK en L2 : après alectinib, 100% des patients reçoivent ceritinib ; après crizotinib, 80% des patients reçoivent alectinib et 20% reçoivent ceritinib.

La durée moyenne de traitement par anti-ALK en L2 a été calculée via les résultats des essais cliniques ASCEND-5 (ceritinib en L2), ALUR (alectinib en L2), PROFILE 1007 (crizotinib en L2). Elle est fixée à 50.08 semaines.

Tous les patients encore vivants reçoivent de la chimiothérapie en L3. La durée de traitement correspond au reste de la SSP, soit le temps entre la fin de la L2 et le décès.

L'impact des traitements administrés en post-progression est intégré dans le modèle par les mesures de la survie observées dans l'essai et par la prise en compte des coûts de traitements inhérents.

#### Analyse de la HAS

La structure du modèle est cohérente avec la pathologie, et largement utilisée en oncologie.

La prise en compte des événements intercurrents dans la modélisation est méthodologiquement acceptable.

### 6.4.3 Prise en compte de la dimension temporelle

#### Durée de simulation

La durée de simulation est de 10 ans.

#### Durée des cycles du modèle

Le modèle considère des cycles hebdomadaires. Une durée de cycle courte a été retenue de manière à représenter le caractère continu de la progression des patients.

Le modèle prend en compte la correction de demi-cycle.

#### Hypothèses d'extrapolation des données de survie après la période d'observation (suivi médian 18,6 mois, gel des données au 09/02/2017)

Le modèle est un modèle par morceaux : les données de survie observées dans l'essai ALEX sont utilisées directement (courbes de Kaplan-Meier) puis extrapolées en faisant l'hypothèse qu'elles suivent une distribution statistique théorique, permettant leur extrapolation au-delà de la période de suivi.

Pour chaque bras, l'industriel a identifié la date à partir de laquelle les extrapolations paramétriques s'appliquaient aux données de SG et de SSP en recherchant, dans les traces de Markov, les points de croisement entre la courbe de survie de Kaplan-Meier et la courbe de survie ajustée par la fonction paramétrique spécifique retenue (cf. construction des courbes de survie). Le point de croisement le plus proche de la fin des courbes de Kaplan-Meier a été retenu afin de maximiser l'utilisation des observations de l'essai ALEX. La date de début de l'extrapolation est donc spécifique à chaque courbe de survie en fonction du modèle paramétrique retenu.

Une hypothèse d'extrapolation supplémentaire a été posée pour extrapoler la survie globale d'alectinib. Il est fait l'hypothèse d'un arrêt de l'effet du traitement relatif d'alectinib versus crizotinib à la fin de la période d'observation maximale (29 mois) :

- les données de survie globale de l'essai ALEX n'étaient pas matures (26% de décès observés pour alectinib versus 35% pour crizotinib) à la date de point ;

- la séquence hiérarchique des tests pour les critères secondaires (dont la survie globale) a été interrompue et le test de comparaison de la survie globale n'a pas été effectué.

**Tableau 3 : synthèse des hypothèses d'extrapolation appliquées par l'industriel dans l'analyse de référence.**

		Utilisation des données de l'essai ALEX	Extrapolation par une fonction paramétrique	Hypothèse supplémentaire
SSP	Alectinib	De 0 à 17.7 mois	Après 17.7 mois	
	Crizotinib	De 0 à 21.6 mois	Après 21.6 mois	
SG	Alectinib	De 0 à 24.6 mois	De 24.6 mois à 29 mois	A partir de 29 mois Arrêt de l'effet traitement relatif vs crizotinib.
	Crizotinib	De 0 à 24.1 mois	Après 24.1 mois	

## Analyse de la HAS

### La durée de simulation

Au vue du pronostic très défavorable des patients atteints d'un CBNPC avancé AKL+ tel que décrit par l'industriel (survie médiane des patients traités par une thérapie ciblée de 30,9 mois [IC95% 26,7 – 34,5]), et du manque de recul sur l'efficacité au long terme d'alectinib et crizotinib, il apparaît raisonnable de limiter la durée de simulation à 10 ans.

### La durée des cycles

La durée des cycles est adaptée à la pathologie et aux stratégies de prises en charge.

### Les méthodes d'extrapolation

Les différentes hypothèses d'extrapolation sont acceptables. En particulier l'hypothèse d'un arrêt du bénéfice sur la survie pour alectinib versus crizotinib après 29 mois est cohérente avec l'état actuel des connaissances.

## 6.4.4 Estimation de la répartition de la cohorte dans les différents états du modèle

### ► Sources de données

#### *Essai ALEX*

**ALEX** est un essai de phase III multicentrique et randomisé, comparant l'alectinib à crizotinib, mené en ouvert chez 303 patients atteints d'un CBNPC avancé ALK<sup>+</sup> en 1<sup>o</sup> ligne de traitement (gel des données au 09 février 2017, min-max : 0,3-29,0 mois). La survie globale est un critère secondaire (4<sup>o</sup> critère d'analyse dans la procédure hiérarchique après la SSP, le délai jusqu'à la 1<sup>o</sup> pro-

gression au niveau cérébral, le taux de réponse objective) ; la survie sans progression est le critère principal.

- Résultats sur la survie globale. La séquence hiérarchique des tests pour les critères secondaires ayant été interrompue, le test de comparaison de la survie globale n'a pas été effectué. Une réduction du risque de décès de 24 % (HR=0,76 ; IC95 % [0,48 ; 1,20]) a été observée dans le bras alectinib par rapport au bras crizotinib. La durée médiane de SG n'a été atteinte dans aucun des deux bras.
- Résultats sur la survie sans progression évaluée par le CRI (Comité de revue indépendant). Une réduction statistiquement significative du risque de progression ou de décès de 50 % (HR=0,50 ; IC95 % [0,36 ; 0,70], p = 0,0001) a été observée dans le bras alectinib par rapport au bras crizotinib. La médiane de SSP est de 10,4 mois (IC95 % [7,7 ; 14,6]) dans le bras crizotinib et de 25,7 mois (IC95 % [19,9 ; NE]) dans le bras alectinib.

### Analyse de la HAS

L'essai ALEX a été réalisé en ouvert, de ce fait toutes les limites méthodologiques liées à ce type de design s'appliquent ici.

L'essai ALEX ne permet pas de mesurer la survie globale (critère secondaire avec interruption de la séquence hiérarchique). La durée médiane de survie n'est atteinte dans aucun des deux bras avec une durée maximale de suivi de 29 mois. Cette limite est correctement intégrée dans le modèle en faisant l'hypothèse d'une efficacité relative nulle entre les deux traitements après la fin de la période d'observation de l'essai (29 mois), mais elle génère une incertitude très importante traduite dans l'analyse de sensibilité probabiliste (asymptote à 70% de probabilité de maximiser le bénéfice net).

Le critère principal de SSP (évalué par le CRI) n'est pas le même que celui retenu dans le dossier de la CT (investigateur). Ce choix n'est pas justifié par l'industriel mais il est défavorable au produit, avec peu d'impact sur le RDCR (-4,5%).

### ► Estimation des courbes de survie sans progression et de survie globale

L'hypothèse de risques proportionnels n'est pas respectée entre les deux bras de traitement pour la SSP et la SG (cf. fonctions de risque cumulé), ce qui a conduit à appliquer une modélisation par morceaux retenant les courbes de Kaplan Meier (KM) issues de l'essai ALEX, avec ajustement final indépendante des deux par une fonction paramétrique. Comme recommandé par le DSU 14 du NICE et après discussion lors de l'échange technique, l'industriel a appliqué la même fonction aux deux bras.

La sélection des fonctions paramétriques a été réalisée sur la base de leur aspect visuel et de l'avis d'experts cliniques concernant leur plausibilité en pratique réelle. Lors de l'échange technique, l'industriel a justifié la non utilisation des critères AIC et BIC dans le processus de sélection de par la nature de la modélisation par morceau : les fonctions paramétriques ne sont utilisées que pour extrapoler les queues de distributions, c'est-à-dire au-delà des données observées dans l'essai, alors que les critères AIC et BIC permettent de juger de la bonne adaptation de la fonction aux données observées.

L'industriel n'a pas discuté la plausibilité des résultats de survie suivant la fonction sélectionnée pour les deux bras simultanément, mais seulement pour le bras crizotinib. La fonction sélectionnée pour crizotinib a ensuite été appliquée à alectinib.

Les fonctions retenues par l'industriel pour l'analyse de référence sont présentées dans le Tableau 4 ci-dessous.

**Tableau 4 Choix des fonctions paramétriques pour l'extrapolation de la SSP et la SG**

	Plausibilité clinique et données externe	Critères AIC/BIC	Conclusion
<b>SSP</b>			
<b>Alectinib</b>	<p>Avis d'experts (anglais, français) : les deux courbes log-normale et gamma sont trop optimistes. La fonction exponentielle reflète mieux l'efficacité attendue par les experts.</p> <p><u>Données externe</u></p> <p>Absence de données</p>	<p>Log-normal (2<sup>nd</sup> rang AIC / 1<sup>er</sup> rang BIC)</p> <p>Gamma (1<sup>er</sup> rang AIC / 2<sup>nd</sup> rang BIC)</p> <p>Log-logistique (3<sup>e</sup> rang AIC / BIC)</p>	<p>Exponentielle sur la base des avis d'experts (5<sup>e</sup> rang sur l'AIC et 4<sup>e</sup> rang sur le BIC)</p> <p>Analyses de sensibilité : aucune</p>
<b>Crizotinib</b>	<p>Avis d'experts (anglais, français) : les deux courbes log-normale et gamma sont trop optimistes. La fonction weibull correspond mieux aux observations en pratique des experts.</p> <p><u>Données externe</u></p> <p>NR</p>	<p>Gamma (1<sup>er</sup> rang AIC / 2<sup>nd</sup> rang BIC)</p> <p>Log-normal (2<sup>nd</sup> rang AIC / 1<sup>er</sup> rang BIC)</p> <p>Log-logistique (3<sup>e</sup> rang AIC / BIC)</p>	<p>Exponentielle sur la base des recommandations du NICE (DSU 14) d'appliquer le même type de fonction paramétrique entre les bras</p> <p>Analyses de sensibilité : Weibull avec impact sur la durée de traitement (RDCR -3,8%)</p>
<b>SG</b>			
<b>Alectinib</b>	<p><u>Données externes</u></p> <p>Absence de données</p>	<p>Exponentielle (1<sup>er</sup> rang AIC / BIC)</p> <p>Log-logistique (2<sup>e</sup> rang AIC / BIC)</p>	<p>Choix de la fonction gamma sur la base des recommandations du NICE (DSU 14) d'appliquer le même type de fonction paramétrique entre les bras.</p> <p>Analyses de sensibilité : weibull et exponentielle</p>
<b>Crizotinib</b>	<p><u>Données externes</u></p> <p>Toutes les fonctions testées sous-estiment les données PRO-FILE1014 (à 4 ans : 56,6%, à 5 ans : 52%).</p>	<p>Log-normale (1<sup>er</sup> rang AIC / BIC)</p> <p>Log-logistique (2<sup>nd</sup> rang AIC / 3<sup>e</sup> rang BIC)</p>	<p>Choix de la fonction gamma qui présente le meilleur aspect visuel pour se rapprocher des données PROFILE.</p> <p>Analyses de sensibilité : weibull et exponentielle</p>

## Récapitulatif des choix méthodologiques pour modéliser les courbes de survie

Tableau 5 : modèles par morceaux appliqués pour estimer les courbes de survie

Analyse principale		Analyses de sensibilité
<b>SSP</b>		
Alectinib	<b>De 0 à 17.7 mois :</b> Courbes KM de l'essai ALEX	<b>Après 17.7 mois :</b> Exponentielle
Crizotinib	<b>De 0 à 21.6 mois :</b> Courbes KM de l'essai ALEX	<b>Après 21.6 mois :</b> Exponentielle
KM + Weibull à partir de 20.6 mois pour crizotinib et 22.3 mois pour alectinib.		
<b>SG</b>		
Alectinib	<b>De 0 à 24.6 mois :</b> Courbes KM de l'essai ALEX	<b>Après 24.6 mois :</b> Gamma  <b>A partir de 29 mois</b> Arrêt de l'effet traitement relatif vs crizotinib. Application à alectinib des probabilités de crizotinib.
Crizotinib	<b>De 0 à 24.1 mois :</b> Courbes KM de l'essai ALEX	<b>Après 24.1 mois :</b> Gamma
KM + exponentielle à partir de 23.5 mois pour crizotinib et 25.1 mois pour alectinib.		
KM + weibull à partir de 24.1 mois pour crizotinib et 23.0 mois pour alectinib.		

**Analyse de la HAS**

La méthodologie utilisée pour la sélection des fonctions paramétriques n'est pas recevable.

- Exclusion des critères AIC et BIC comme critère de sélection du modèle paramétrique, suggérant que la tendance observée dans l'essai ne peut pas être extrapolée dans le temps. Si cette hypothèse ne peut être exclue dans l'absolu, elle n'a pas été suffisamment explicitée ni justifiée par l'industriel.
- Choix de la fonction paramétrique retenue pour ajuster la SSP sur avis d'experts uniquement, lesquels ont estimé les taux de SSP sur 4 ans pour le bras crizotinib sur la base de leur expérience. Les limites à cette approche sont les suivantes : (1) l'avis d'expert ne suffit pas pour estimer des taux de survie ; (2) la plausibilité des modèles paramétriques n'est analysée que sur 4 ans pour une extrapolation sur 10 ans ; (3) la sélection de la fonction paramétrique appliquée pour les deux bras aurait dû être discutée au regard de la cohérence des résultats obtenus pour les deux bras.
- Choix de la fonction paramétrique retenue pour ajuster la SG sur la comparaison de l'extrapolation des données du bras crizotinib avec les données de l'essai PROFILE 1014 et du registre Flatiron pendant environ 4 ans. Les limites (2) et (3) identifiées ci-dessus s'appliquent de la même manière ici. Concernant la discussion de la plausibilité uniquement sur 4 ans, le SEESP observe, que les taux de SG obtenus pour crizotinib sont très proches les uns des autres pendant ces quatre premières années entre les fonctions Gamma,

log normale et exponentielle, mais que ces fonctions se distinguent largement au long terme (Cf tableau ci-dessous). Cela confirme l'insuffisance de la justification de la sélection du modèle paramétrique.

Années	Alectinib			Crizotinib		
	Gamma	Expo	Log normal	Gamma	Expo	Log normal
2	73%	73%	73%	65%	65%	65%
4	54%	49%	53%	46%	44%	44%
5	47%	40%	45%	40%	36%	37%
<b>10</b>	<b>28%</b>	<b>14%</b>	<b>23%</b>	<b>24%</b>	<b>13%</b>	<b>20%</b>

Le taux de survie à 10 ans observé avec la fonction gamma pour crizotinib est de 24%. Ce taux semble être surestimé par rapport à l'état actuel des connaissances.

- Il est important de rappeler que la présence de la mutation ALK renforce le mauvais pronostic du stade métastatique, et que 80% des patients de l'essai ALEX sont au stade métastatique.
- Aucune étude ne permet de soutenir l'hypothèse faite par l'industriel d'un gain de survie passant de 3.8% à 5 ans (données INCa 2010, datées d'avant l'arrivée des anti-ALK) à 36% (données simulées par le modèle avec la fonction gamma) pour les patients atteints d'un CBNPC métastatique.
- La publication de Davis et al (2018)<sup>6</sup> décrit la survie globale de patients canadiens et américains traités par crizotinib en 1<sup>e</sup> ligne (mais sans anti-ALK en 2<sup>e</sup> ligne), et présente une médiane de 24 mois. Les données du registre américain Flatiron décrivent la même médiane, avec une proportion inconnue de patients sous anti-ALK en 2<sup>e</sup> ligne.
- La publication américaine de Reynolds et al. (2018)<sup>7</sup> décrit la survie globale de patients américains traités par crizotinib en 1<sup>e</sup> ligne (retraités par anti-ALK en 2<sup>e</sup> ligne pour 40% d'entre eux), et présente une médiane de 33,8 mois (95% CI = 24.3–38.8).

Lors de l'échange technique, l'industriel a justifié son choix d'utiliser la fonction gamma au regard d'analyses exploratoires en sous-groupes de la survie chez des patient traités par anti-ALK en L1 puis en L2 versus des patients recevant de la chimiothérapie en L2. Ces analyses montraient une tendance pour un gain de survie plus important chez les patients traités par anti-ALK en L1 et L2. Ceci pourrait effectivement suggérer l'intérêt des traitements reçu en L2 post anti-ALK pour la survie des patients.

Néanmoins, ces résultats étaient présentés pour de petits groupes patients, et ne permettent pas de quantifier l'influence du retraitement par anti-ALK en L2 sur la survie globale et donc de justifier le gain de survie retenu par l'industriel en analyse de référence. Il n'est pas possible aujourd'hui d'estimer la survie des patients traités par anti-ALK au vue des changements récents dans la prise en charge des patients.

<sup>6</sup> Davis, K. L., Kaye, J. A., Masters, E. T., & Iyer, S. (2018). Real-world outcomes in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer treated with crizotinib. *Current Oncology*, 25(1), e40.

<sup>7</sup> Reynolds, C., Masters, E. T., Black-Shinn, J., Boyd, M., Mardekian, J., Espirito, J. L., & Chioda, M. (2018). Real-World Use and Outcomes of ALK-Positive Crizotinib-Treated Metastatic NSCLC in US Community Oncology Practices: A Retrospective Observational Study. *Journal of clinical medicine*, 7(6).

Au final, considérant le manque de données de survie chez les patients traités par anti-ALK en L1 et en L2, le choix de la fonction gamma est un choix favorable à alectinib, puisqu'il s'agit de la fonction la plus optimiste pour crizotinib et que les résultats d'efficacité d'alectinib sont conditionnés à ceux de crizotinib à partir de 29 mois. Choisir une fonction optimiste pour crizotinib amène à la même hypothèse pour alectinib.

En l'absence de données de survie globale disponible chez ces patients, le choix de la fonction exponentielle était attendu en analyse de référence, y compris les analyses de sensibilité.

#### **6.4.5 Estimation des probabilités de survenue d'événements intercurrent**

##### **► Estimation des fréquences d'événements indésirables**

Les taux hebdomadaires d'occurrence d'événements indésirables de grade 3 à 5, appliqués à chaque cycle, sont calculés à partir des données extraites de l'essai clinique ALEX (Tableau). Ces taux tiennent compte de la durée d'exposition à l'alectinib (15,0 mois) plus longue que celle de crizotinib (11,8 mois).

La modélisation des EI sur la base de ces taux ne permet d'intégrer que 56% (28/48) et 77% (75/98) des EI de grade 3/4 pour alectinib et crizotinib respectivement.

Suite à l'échange technique et sur la base de cette sélection d'EI, l'industriel a réalisé une pondération permettant de simuler un taux identique d'EI grade III/IV à celui observé dans l'essai (voir tableau ci-dessous).

Le taux hebdomadaire d'apparition a ensuite été calculé grâce à ces fréquences d'apparition.

Tableau 6 Événements indésirables pris en compte dans le modèle

	Alectinib (N=152)		Crizotinib (N=151)	
	n*	N recalculé	n*	N recalculé
Insuffisance rénale aiguë	3	5	0	0
Elévation de l'AST	7	12	25	33
Anémie	3	5	0	0
Elévation de l'ALT	10	17	17	22
Augmentation de la bilirubinémie	3	5	0	0
Diarrhée	0	0	3	4
Allongement de l'intervalle QT sur l'ECG	0	0	6	8
Nausée	0	0	3	4
Neutropénie	0	0	13	17
Infection (dont Pneumonie/ pneumonite)	2	3	3	4
Vomissement	0	0	5	7
Total	28	48	75	98

n\* nombre d'événements

#### ► Estimation des survenues de métastases cérébrales

Au 1<sup>er</sup> cycle de la modélisation, il est considéré que 75% des patients n'ont pas de métastases cérébrales (bornes 65% et 85% testées en analyse de sensibilité). Ce pourcentage est issu d'un article indiquant un pourcentage de métastases au diagnostic entre 15 et 35%.<sup>8</sup>

Dans les cycles ultérieurs, un risque d'apparition de métastase cérébrale est appliqué à partir des données de KM de survie sans apparition de métastase cérébrale disponibles dans l'essai ALEX, avec ajustement final par une fonction paramétrique.

#### Source de données

L'incidence cumulative de progression cérébrale, évaluée par le CRI selon le score RECIST, était systématiquement plus faible dans le bras alectinib. A 12 mois, l'incidence cumulative était de 9,4% (IC95% 5,4 -14,7) dans le bras alectinib et 41,4% (IC95% 33,2 - 49,4) dans le bras crizotinib.

<sup>8</sup> Guérin A, Sasane M, Zhang J, Culver KW, Dea K, Nitulescu R, et al. Brain metastases in patients with ALK+ non-small cell lung cancer: clinical symptoms, treatment patterns and economic burden. J Med Econ. avr 2015;18(4):31222.



*Estimation de la courbe de survie sur l'incidence des métastases cérébrales.*

	Plausibilité clinique et validation externe	Critères AIC/BIC	Conclusion
<b>Alectinib</b>	La fonction exponentielle semble un choix conservateur au regard de la fin de la courbe KM qui suggère l'existence d'un plateau.	Exponentielle Log-normal	Choix d'appliquer la fonction exponentielle sur les critères statistiques  Analyses de sensibilité : log-normale (RDCR - 3.7%)
<b>Crizotinib</b>		Log-normal Gamma	Choix d'appliquer la fonction exponentielle, sur la base des recommandations du NICE d'appliquer le même type de fonction paramétrique.  Analyses de sensibilité : log-normal (RDCR - 3.7%)

► **Estimation des arrêts de traitement**

La durée avant arrêt de traitement est modélisée à partir des données de l'essai (courbe Kaplan-Meier) puis extrapolation par une fonction paramétrique après avoir confirmé le rejet de l'hypothèse de proportionnalité des risques.

	Plausibilité clinique et validation externe	Critères AIC/BIC	Conclusion
<b>Alectinib</b>	Durée de traitement simulée supérieure à la SSP simulée, alors que les Kaplan-Meier de SSP et DdT sont très proches.	Gamma Log-normal	Choix d'appliquer le même modèle que SSP : Exponentiel (5 <sup>e</sup> rang sur l'AIC et le BIC)  Analyses de sensibilité : aucune
<b>Crizotinib</b>	Durée de traitement simulée supérieure à la SSP simulée, alors que les Kaplan-Meier de SSP et DdT sont très proches.	Log-logistique Exponentielle	Exponentielle, sur la base des recommandations du NICE d'appliquer le même type de fonction paramétrique.  Analyses de sensibilité : aucune

## 6.4.6 Processus de validation

### *Validation interne du modèle*

Une vérification technique du modèle a été effectuée selon un cahier des charges défini.

- Revue manuelle de toutes les formules du modèle Excel et du code des macros en Visual Basic for Applications (VBA).
- Vérification que les calculs, programmes et formules mathématiques, correspondent aux différentes options proposées et s'appliquent de manière logique.
- Revue des feuillets portant sur les flux de patients.
- Revue du fonctionnement des analyses de sensibilité et de la cohérence des résultats produits.
- Contrôle de la validité interne du modèle en comparant les simulations aux données de l'essai clinique.
- Test de valeurs extrêmes (mise à zéro de paramètres et stress test du modèle) dans le but d'évaluer que les résultats produits sont intuitivement reliés aux options sélectionnées.
- Contrôle qualité du contenu éditorial (descriptions, références, navigation, sorties graphiques).

### *Validation externe*

Les seules données disponibles à long terme pour documenter la survie globale associée à l'utilisation de crizotinib en 1<sup>e</sup> ligne de traitement d'un CBNPC ALK+ avancé ou métastatique sont issues de l'étude PROFILE 1014 (données utilisées pour sélectionner les fonctions paramétriques) et de l'analyse de la base de données américaine Flatiron (240 centres anti-cancéreux).

Les données de l'INCa et celles issues de la publication Davis, pour la survie globale, ne pouvaient être retenue comme pertinentes selon l'industriel du fait de la période sur laquelle elles ont été produites ;

- Absence de stratégie thérapeutique à base d'anti-ALK pour l'INCa (données de 2010)
- Absence de 2<sup>e</sup> ligne post-crizotinib à base d'un anti-ALK pour Davis

Une extraction de la base Flatiron a été effectuée en 2017 afin d'étudier rétrospectivement la survie globale des patients recevant crizotinib en 1<sup>e</sup> ligne de traitement, crizotinib étant disponible aux Etats-Unis depuis plus de 5 ans. Par rapport aux données issues de la base Flatiron, l'industriel estimait que la survie était correctement modélisée.

**Analyse de la HAS**

Les procédures de validation techniques du modèle sont acceptables.

En revanche, aucune validation externe du bras alectinib et du bras crizotinib n'est possible en raison de l'absence de données sur la survie des patients traités par anti-ALK, en raison des changements récents dans la prise en charge de ces patients.

Les rares données disponibles ont été retenues pour sélectionner les modèles paramétriques et ne peuvent donc être utilisées pour la validation externe du modèle.

**6.5 Mesure et valorisation des états de santé****6.5.1 Méthode et données***Sources de données*

Au cours de l'essai ALEX, le questionnaire EQ-5D-3L a été administré aux patients des deux bras de traitement à l'inclusion, en semaines 4 et 8, puis toutes les 8 semaines jusqu'à progression. En post-progression, le recueil se fait toutes les 8 semaines en cas de progression isolée et asymptomatique.

Une revue de la littérature a été conduite sur les données de qualité de vie dans le CBNPC métastatique, indépendamment de la ligne de traitement, publiées entre 2010 et aujourd'hui. Un total de 37 études a été retrouvé, dont 10 études documentent des utilités pour l'état SSP et 6 pour l'état SPP.

Sur ces études, seules 3 intègrent des patients français : Chevalier 2013<sup>9</sup> ; Chouaid 2013,<sup>10</sup> mais utilisation d'une matrice de valorisation anglaise et Griebisch 2014,<sup>11</sup> mais pas de scores directement rapportés. Seule l'étude de Chevalier 2013 rapporte des scores d'utilité utiles et valides.

Les désutilités associées aux effets indésirables sont basées sur la littérature ou sur des hypothèses en l'absence de données.

*Méthode d'estimation des scores d'utilité*

Les valeurs issues de l'essai ALEX sont utilisées dans le modèle pour la SSP et la progression avec traitement par une 2<sup>e</sup> ligne, étant donné que ces valeurs sont les plus spécifiques de la population d'analyse. Pour les patients en 3<sup>e</sup> ligne, un différentiel d'utilité entre L2 et L3 a été calculé via l'étude de Chevalier et al.<sup>12</sup> puis appliqué à l'utilité des patients en L2 de ALEX.

Les valeurs de l'étude Chevalier et al. ont été testées en analyse de sensibilité.

<sup>9</sup> Chevalier J, Lay KL, Pouvourville G de. Health State Utility Values in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients. Value Health. 1 nov 2013;16(7):A419

<sup>10</sup> Chouaid C, Agulnik J, Goker E, Herder GJM, Lester JF, Vansteenkiste J, et al. Health-related quality of life and utility in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a prospective cross-sectional patient survey in a real-world setting. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer. août 2013;8(8):9971003.

<sup>11</sup> Griebisch I, Palmer M, Fayers PM, Ellis S. Is progression-free survival associated with a better health-related quality of life in patients with lung cancer? Evidence from two randomised trials with afatinib. BMJ Open [Internet]. 31 oct 2014 [cité 27 avr 2017];4(10). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4216861/>

<sup>12</sup> Chevalier J, Lay KL, Pouvourville G de. Health State Utility Values in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients. Value Health. 1 nov 2013;16(7):A419.

**Tableau 7 Utilité appliquées aux différents états de santé dans l'analyse de référence**

	Utilité en SSP	Utilité en SPP L2	Utilité en SPP L3
<b>Utilité</b>	0.831	0.743	0.586

Aucune désutilité n'est associée à la présence de métastases cérébrales, ce qui est un choix défavorable au produit. Aucune valeur spécifique n'a été identifiée dans la littérature pour documenter une perte de qualité de vie spécifique et les valeurs d'utilité récoltées lors de l'essai ALEX n'a pas permis d'identifier un écart statistiquement significatif entre les patients subissant des métastases cérébrales et les autres (sensibilité limitée du questionnaire EQ-5D et faible nombre de comparaisons entre patients avec et sans métastases cérébrales).

**Tableau 8 Liste des désutilités associées aux Els**

Liste des effets indésirables	Moyenne	Source
Insuffisance rénale aiguë	-0,061	Hypothèse*
Élévation de l'AST	-0,061	Hypothèse*
Anémie	-0,073	Westwood 2014
Élévation de l'ALT	-0,061	Hypothèse*
Augmentation de la bilirubinémie	-0,061	Hypothèse*
Diarrhée	-0,0468	Nafees et al., 2008 (48)
Allongement de l'intervalle QT sur l'ECG	-0,061	Hypothèse*
Nausée	-0,0468	Hypothèse*
Neutropénie	-0,08973	Nafees et al., 2008 (48)
Infection (dont Pneumonie/ pneumonite)	-0,061	Hypothèse*
Vomissement	-0,04802	Nafees et al., 2008 (48)

\*Application de la moyenne des désutilités disponibles dans la littérature pour les événements indésirables pour lesquels aucune valeur de désutilité n'a été retrouvée.

### Analyse de la HAS

La source des données d'utilité et la méthode de valorisation sont acceptables.

## 6.5.2 Résultats de santé

**Tableau 9 : Résultats de santé à 10 ans**

	Mois de vie en SSP	Mois de vie en SPP	Total années de vie	Total QALY
<b>Alectinib</b>	23.92	29.90	4.62	3.40
<b>Crizotinib</b>	10.35	31.74	4.18	2.84

## 6.6 Mesure et valorisation des coûts

### 6.6.1 Coûts pris en compte

Les coûts inclus dans l'analyse sont : les coûts d'acquisition des traitements, les coûts d'administration des traitements, les coûts de suivi des traitements, les coûts de surveillance de la pathologie, les coûts liés aux effets indésirables et les coûts liés aux métastases cérébrales.

Les traitements valorisés comportent l'alectinib et son comparateur crizotinib, ainsi que les traitements consécutifs, administrés en 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> ligne. Les traitements consécutifs sont constitués d'alectinib, crizotinib, ceritinib et la chimiothérapie (pemetrexed + sels de platine).

### 6.6.2 Mesure, valorisation et calcul des coûts

#### Hypothèses nécessaire à l'estimation des coûts

##### *Coût d'acquisition des traitements*

- L'analyse de référence considère qu'il n'y a pas de perte de produit pour les molécules administrées par intraveineuse (pemetrexed et sels de platine).

##### *Durées de traitement*

- Les durées moyennes de traitements des différentes stratégies en L1 sont calculées à partir des données des essais cliniques (DdT) : 31.74 mois pour alectinib et 16.89 mois pour crizotinib.
- La durée moyenne de traitement par ALK-inhibiteur en L2 est estimée à partir de la moyenne des durées de SSP observées dans les études concernant les traitements en 2<sup>e</sup> ligne : ALUR (alectinib), PROFILE 1007 (crizotinib) et ASCEND-5 (ceritinib) soit 50,08 semaines (11.56 mois).
- Les durées moyennes de traitement par chimiothérapie + pemetrexed en L3 prédites par le modèle sont de 20.27 mois pour les patients ayant reçu alectinib et de 29.80 mois pour les patients ayant reçu crizotinib.

##### *Répartition des traitements en post-progression*

- En L2, tous les patients reçoivent un ITK en 2<sup>e</sup> L : 100% des patients sous alectinib en 1<sup>e</sup> ligne reçoivent ensuite du ceritinib et les patient sous crizotinib en 1<sup>e</sup> ligne reçoivent ceritinib (20%) ou alectinib (80%). Une analyse de sensibilité teste l'impact de cette hypothèse en supposant que 50% des patients du bras alectinib recevront une chimiothérapie en L2 (RDCR -18,8%).
- En L3, tous les patients reçoivent de la chimiothérapie (pemetrexed + sels de platine).

##### *Coût des effets indésirables*

Les coûts des effets indésirables sont basés sur les publications de Wehler 2015<sup>13</sup> et de Banz<sup>14</sup>. L'étude de Wehler porte sur les événements indésirables associés aux traitements du mélanome métastatique dans 8 pays dont la France et celle de Banz porte sur des patients atteints de CBNPC avancé traités en 1<sup>re</sup> ligne.

<sup>13</sup> Wehler E, Zhao Z, Pinar Bilir S, Munakata J, Barber B. Economic burden of toxicities associated with treating metastatic melanoma in eight countries. Eur J Health Econ HEPAC Health Econ Prev Care. 2017;18(1):4958.

<sup>14</sup> Banz K, Bischoff H, Brunner M, Chouaid C, de Castro Carpeño J, de Marinis F, et al. Comparison of treatment costs of grade 3/4 adverse events associated with erlotinib or pemetrexed maintenance therapy for patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) in Germany, France, Italy, and Spain. Lung Cancer Amst Neth. 2011;74(3):52934.

Dans les deux études, la perspective utilisée pour la détermination des coûts français était celle du payeur. Les coûts pris en compte étaient : les coûts des molécules, des examens biologiques et médicaux et des hospitalisations.

L'étude de Banz précise un pourcentage de patients hospitalisés et le coût renseigné comporte les coûts hospitaliers et ambulatoires. L'étude de Wehler distingue dans les résultats le coût de prise en charge en ville et à l'hôpital mais il n'est pas renseigné de taux d'hospitalisation pour les patients. Il est considéré pour les coûts issus de l'étude de Wehler que tous les patients reçoivent une prise en charge ambulatoire.

Le pourcentage de patients hospitalisé a été repris soit de l'étude de Banz, soit de la description de la prise en charge des grades 3 et 4 du CTCAE, soit une hypothèse de 25% d'hospitalisation a été appliquée (correspondant à la moyenne d'hospitalisation tout événement indésirable compris dans l'étude de Banz et al.). Il est considéré que les patients avec hospitalisation se voient affecter le coût d'un transport sanitaire.

#### *Coût des métastases cérébrales*

Pour l'estimation du surcoût lié aux métastases cérébrales une analyse de la base de données « programme de médicalisation des systèmes d'information » (PMSI) a été conduite. L'analyse a été réalisée sur les bases PMSI MCO public/privé de 2012 à 2015 et les bases PMSI SSR et HAD de 2013 à 2015.

Deux cohortes de patients avec un premier diagnostic de cancer du poumon ont été constituées : une première cohorte avec des patients ayant un cancer du poumon ainsi qu'une métastase cérébrale et une seconde cohorte de patient avec cancer du poumon sans métastase cérébrale.

Les séjours chaînés de 2013 comportant au moins l'un des 6 codes C34 (code CIM-10) « Tumeur maligne des bronches et du poumon » en position Diagnostic Principal/Diagnostic Relié/Diagnostic Associé Significatif ont été extraits. Afin d'identifier uniquement les cancers du poumon métastatiques, la présence concomitante des codes de métastases a été recherchée. L'ENCC a été utilisé pour la valorisation.

#### **Analyse de la HAS**

La méthode globale de valorisation des coûts est acceptable. En revanche, les réponses des cliniciens au questionnaire concernant les ressources consommées ne sont pas claires, notamment l'estimation des visites chez le spécialiste est confuse et probablement sous-estimée.

Concernant les ressources et les coûts tels qu'implémentés dans le modèle, le SEESP souligne le manque de transparence et de clarté dans la présentation des données dans le modèle Excel®. Les valeurs totales sont directement entrées dans les cellules (exemple : coût/semaine du suivi biologique) sans modification possible des ressources consommées ou du coût unitaire, seule modification possible des coûts totaux hebdomadaires.

### **6.6.3 Résultats de l'analyse de coût**

La prise en charge sur 10 ans d'un patient traité par alectinib coûte en moyenne ████████ €. Les coûts d'acquisition d'alectinib représentent environ 66% du coût de prise en charge. Tous les coûts sont présentés dans le Tableau 10 ci-dessous.

Tableau 10 Coûts par poste sur la durée de simulation

Poste de coût (en €)	Crizotinib	Alectinib
Coût d'acquisition	85 367	██████
Coût d'administration	230	██████
Coût des Els	1 340	██████
Coût de suivi en SSP	1 667	██████
Coût des traitements en post-progression	115 463	██████
Coût lié aux métastases	15 312	██████
<b>Total</b>	<b>219 378</b>	██████

## 6.7 Résultats et analyses de sensibilité

### 6.7.1 Résultats de l'étude d'efficacité

Les résultats en termes de RDCR de l'analyse de référence de l'industriel sont présentés dans le Tableau 11, sur un horizon temporel à 10 ans.

Tableau 11 Résultats de l'analyse de référence

Interventions	Coûts totaux (€)	AV	QALYs	Dominance ou RDCR	
				€/AV	€/QALY
<b>Crizotinib</b>	219 378	4.18	2.84		
<b>Alectinib</b>	288 965	4.62	3.40	158 815 €/AV	124 249 €/QALY

### 6.7.2 Analyse de l'incertitude

#### a) Incertitude liée aux choix structurants de l'évaluation

Tableau 12 Analyse de sensibilité sur l'horizon temporel modifié à 20 ans

	Coûts totaux	AVs	QALYs	RDCR €/AV	RDCR €/QALY	Variation sur le RDCR
<b>Crizotinib</b>	250 512	5.17	3.43			
<b>Alectinib</b>	328 032	5.77	4.09	130 024	115 959	-6.67%

## b) Incertitude liée aux hypothèses retenues dans le modèle

### *Hypothèses de modélisation et d'extrapolation des courbes de survie*

Plusieurs analyses testent l'impact des choix retenus en matière d'extrapolation des courbes KM de l'essai ALEX.

**Tableau 13 Analyse de sensibilité des hypothèses d'extrapolation**

	Analyse de référence (RDCR= 124 249)	Hypothèses alternatives	RDCR	Variation
<b>SG alectinib et crizotinib</b>	Gamma	Exponentielle	138 466	+11.44%
		Weibull	120 478	-3.04%
<b>SSP crizotinib</b>	Exponentielle	Weibull	119 504	-3.82%
<b>Delai de progression cérébrale</b>	Exponentielle	Log Normal	119 606	-3.74%

### *Hypothèse nécessaire au calcul des coûts (dont les prix)*

**Tableau 14 Variation du prix d'alectinib**

Pris PPTTC alectinib	RDCR €/QALY (Référence = 124 249)	Variation
<b>-20%</b>	74 558	-40%
<b>-10%</b>	99 403	-20%
<b>-5%</b>	111 826	-11%
<b>+10%</b>	149 094	+20%

### *Hypothèse sur la répartition des patients entre les traitements en L2*

Utilisation de la chimiothérapie post-alectinib en L2 chez 50% des patients. Dans ce cas, le RDCR est diminué de -18.82%.

### *Sources de données*

En utilisant les données présentées dans la publication de Chevalier et al, le RDCR augmente de 30.56%.

En utilisant le nombre d'EIs apparus décrit dans l'essai ALEX, le RDCR est réduit de 0.33%.

## c) Incertitude liée aux données entrées dans le modèle

L'impact de l'incertitude paramétrique inhérente à l'estimation des variables d'efficacité, de coût unitaire et de score d'utilité, est exploré par des analyses de sensibilité déterministes et probabilistes.

### *Analyse de sensibilité déterministe*

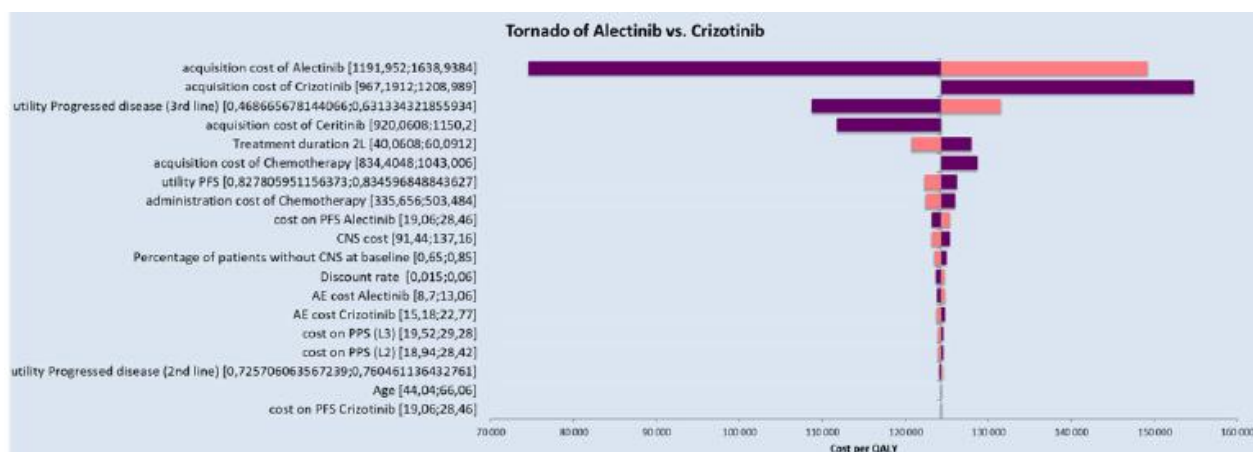
Le tableau ci-dessous reprend les bornes hautes et basses des variables qui ont le plus d'impact sur le RDCR, notamment les coûts d'acquisition d'alectinib et de crizotinib, ainsi que la valeur d'utilité associée au traitement en L3.



Tableau 15 Analyses de sensibilité déterministes

Analyse de référence : 124 249 €/QALY	Valeurs de la variable		RDCR associé (en €/QALY)	
	Borne basse	Borne haute	Borne basse	Borne haute
Utilité pour la SSP	0.828	0.835	126 180	122 375
Utilité pour la progression 2 <sup>ème</sup> ligne	0.726	0.760	124 013	124 485
Utilité pour la progression 3 <sup>ème</sup> ligne	0.469	0.631	108 735	131 497
Coût de surveillance pour alectinib en SSP (€)	19.06	28.46	123 143	125 354
Coût de surveillance pour crizotinib en SSP (€)	19.06	28.46	124 249	124 249
Coût de surveillance en post progression (2 <sup>ème</sup> ligne) (€)	18.94	18.66	124 535	123 962
Coût de surveillance en post progression (3 <sup>ème</sup> ligne) (€)	19.52	29.28	124 558	123 939
Coût hebdomadaire d'acquisition d'alectinib (€)			74 549	149 098
Coût hebdomadaire d'acquisition de crizotinib (€)	967.19	1208.99	154 734	124 249
Coût hebdomadaire d'acquisition de ceritinib (traitement consécutif) (€)	920.06	1150.20	111 677	124 255
Coût d'acquisition de pemetrexed (traitement consécutif) (€)	834.40	1043.01	128 660	124 249
Coût d'administration de la chimiothérapie (€)	335.66	503.48	126 023	122 474
Durée de traitement en 2 <sup>ème</sup> ligne (semaines)	40.06	60.09	127 954	120 820
Taux d'actualisation	0.015	0.06	123 683	124 689
Age	44.04	66.06	124 249	124 249
Coût des EI pour alectinib (€)	8.7	13.06	123 753	124 744
Coût des EI pour crizotinib (€)	15.18	22.77	124 727	123 770
Coût des métastases cérébrales (en €)	91.44	137.16	125 333	123 164

Figure 1 : Graphique de Tornado



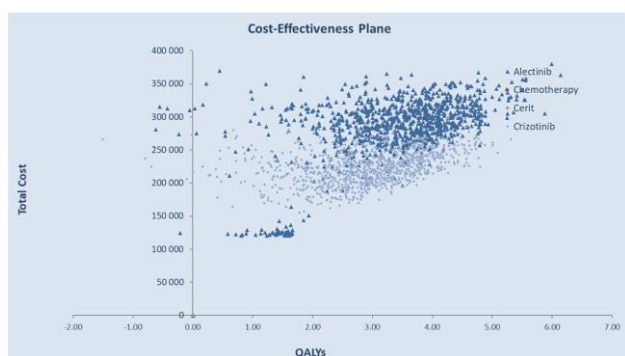
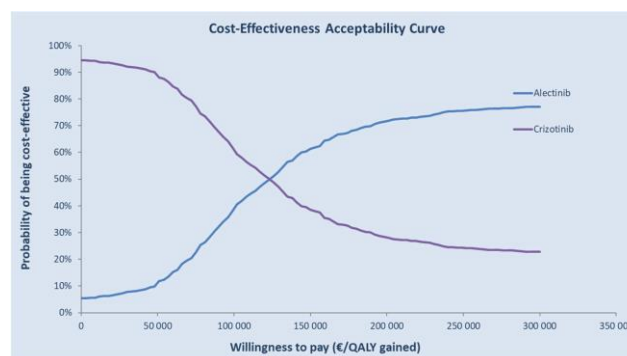
### Analyses de sensibilité probabiliste

L'analyse de sensibilité probabiliste a été réalisée sur 1 000 simulations. Les différentes variables intégrées dans l'analyse de sensibilité probabiliste sont présentées dans le tableau ci-dessous :

**Tableau 16 Paramètres inclus dans l'analyse de sensibilité probabiliste**

Variable	Distribution	Paramètre(s) de la distribution
Utilités des états de santé	Loi gamma	Moyenne et écart type
Coûts <ul style="list-style-type: none"> <li>- D'administration des stratégies</li> <li>- De surveillance selon l'état de santé</li> <li>- Des métastases</li> </ul>	Log-normale	Moyenne et écart type (défini comme 20% de la moyenne ou par $[(\ln(\text{borne haute}) - \ln(\text{borne basse}))/4]$ )
Survie sans progression	Normale multivariée	Décomposition de Choleski
Survie globale	Normale multivariée	Décomposition de Choleski
Durée de traitement (DdT)	Normale multivariée	Décomposition de Choleski

L'analyse de sensibilité probabiliste montre que alectinib est efficiente à 75% avec un seuil d'environ 250 000 €/QALY.

**Figure 2 : plan coût-résultat****Figure 9 : courbe d'acceptabilité**

### 6.7.3 Discussion par l'industriel des résultats

Les résultats obtenus montrent que le RDCR entre alectinib et crizotinib est de 124 249 €/QALY. L'industriel précise que l'incertitude autour du résultat est faible, étant donné les variations restreintes du RDCR en analyse de sensibilité.

L'analyse de sensibilité probabiliste montre que crizotinib est la stratégie maximisant le bénéfice net jusqu'à un seuil d'acceptabilité d'environ 126 000€/QALY. A partir de 126 000 €/QALY, alectinib devient la stratégie avec la probabilité maximisant le plus le bénéfice net.

L'industriel conclut que l'analyse médico-économique présentée est conservatrice compte tenu des choix suivants :

- Utilisation d'un horizon temporel à 10 ans, limitant le bénéfice clinique d'alectinib et l'incertitude pouvant être associée aux hypothèses d'extrapolation
- Extrapolation de la SG d'alectinib sans bénéfice d'alectinib vs crizotinib
- Homogénéisation du coût de prise en charge des patients en SPP avec minimisation du coût de 3<sup>ème</sup> ligne dans les deux bras.

## 6.7.4 Analyse et conclusion de la HAS

### ► Résultats de l'étude médico-économique

Le SEESP a retenu une analyse de référence différente de celle présentée par l'industriel, préférant un scénario plus conservateur qui modélise des taux de survie sous alectinib à 10 ans autour de 14%, contre 28% selon l'analyse de l'industriel. Ce choix s'explique par l'absence de données de survie au long terme spécifique à cette population, pouvant justifier des hypothèses sur la survie aussi favorables).

L'analyse de référence choisie par le SEESP consiste à utiliser la fonction exponentielle pour l'extrapolation de la SG des deux bras de traitements, au lieu d'utiliser la fonction gamma.

D'après l'analyse de référence choisie par le SEESP, le RDCR est de **138 459 €/QALY**, soit une augmentation de 11% par rapport au RDCR présenté par l'industriel.

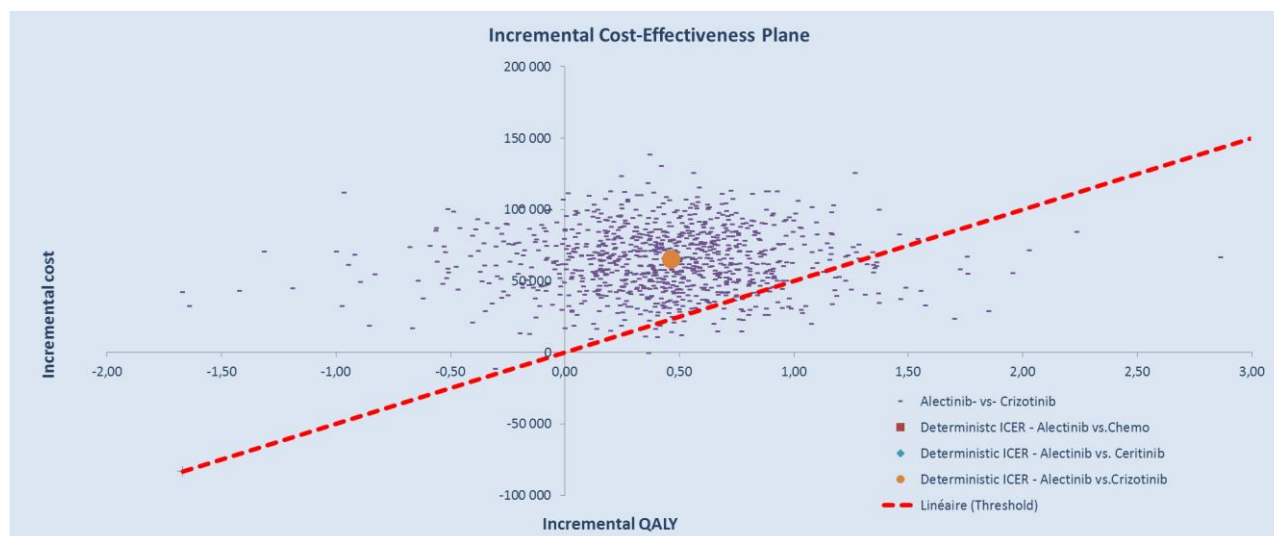
Le coût total de traitement sur 10 ans s'élève à [REDACTED] € pour les patients ayant reçu alectinib en 1<sup>e</sup> ligne, dont 70% correspondant au coût de traitement par alectinib.

Le gain en QALY estimé par le modèle est de **0.47** sur 10 ans pour les patients traités par alectinib par rapport à ceux traités par crizotinib.

### ► Prise en compte de l'incertitude et analyse de sensibilité sur l'analyse de référence choisie par le SEESP

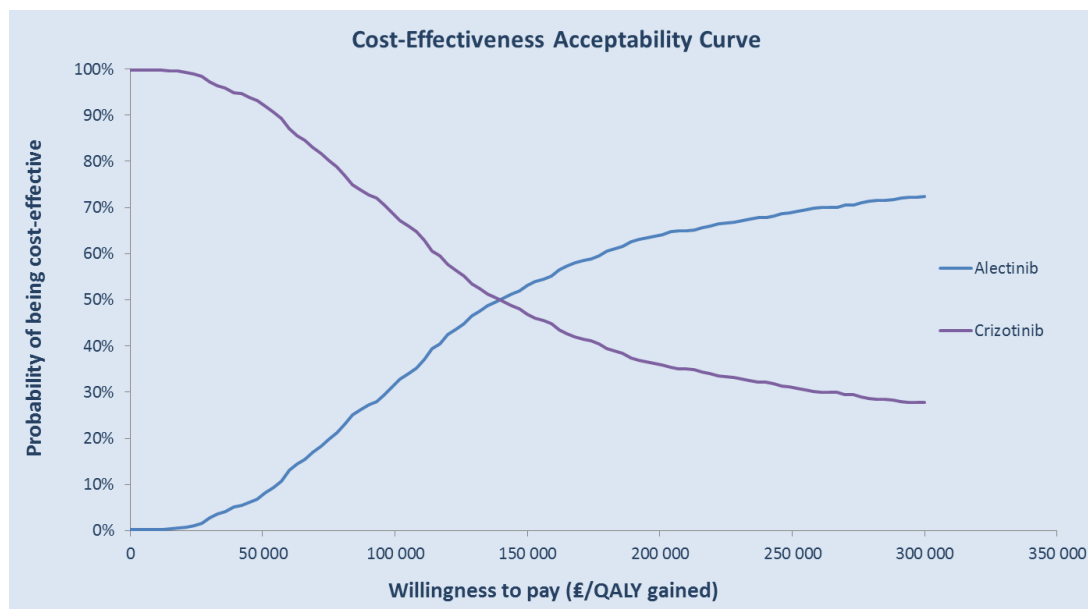
Les analyses de sensibilité probabilistes réalisées avec 1 000 itérations montrent que 12% des simulations se retrouvent dans le cadran Nord-Ouest du plan coût efficacité, indiquant les situations où alectinib est dominé, c'est-à-dire plus cher est moins efficace que le crizotinib.

Figure 3 Plan coût-efficacité – Analyse de référence du SEESP



La courbe d'acceptabilité montre qu'alectinib a une probabilité de 50% d'être coût-efficace à un seuil de 140 000 €/QALY, et une probabilité de 70% d'être coût-efficace à un seuil de 261 000€/QALY.

**Figure 4 Courbe d'acceptabilité – Analyse de référence du SEESP**



Les analyses de sensibilité déterministes montrent que les paramètres les plus influant sont les prix des traitements et les scores d'utilité associés à la 3<sup>e</sup> ligne de traitement :

- Une variation de prix d'alectinib de +/- 10% fait varier le RDCR de **-43% à +22%**
- Une variation du prix de crizotinib de - 10% fait varier le RDCR de +26%
- Une variation de l'utilité associée à la 3<sup>e</sup> ligne de traitement fait varier le RDCR de -17% à +9%.

Des analyses de sensibilité sur le prix ont été réalisées, avec des réductions de -5%, -10% et -20%, ainsi qu'une augmentation de +10%. Une diminution du prix de 20% permet d'obtenir un RDCR de **78 830 €/QALY**, soit une **diminution 43%** du RDCR par rapport à l'analyse de référence.

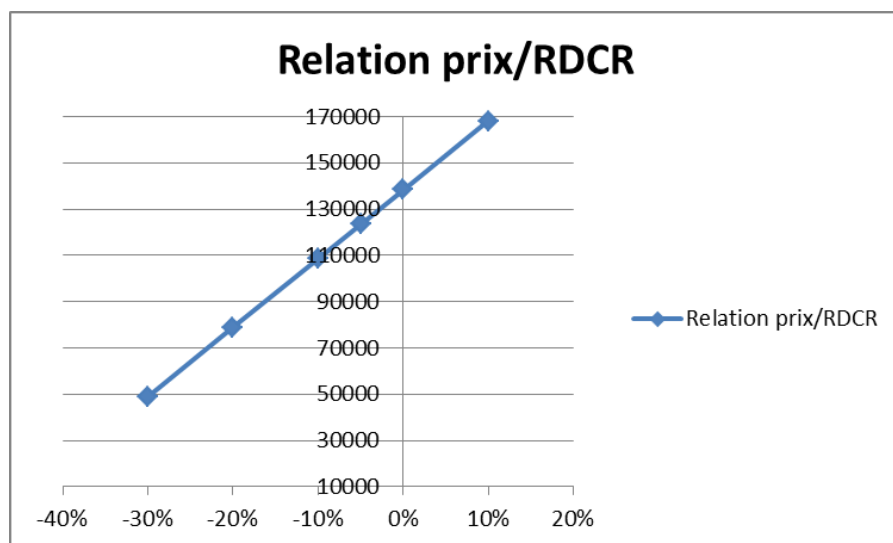
Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

**Figure 5 Résultats des analyses en scenario sur le prix d'alectinib**

Prix d'alectinib	RDCR	Variation
<b>+10%</b>	168 274 €/QALY	+22%
<b>Référence</b>	138 459 €/QALY	
<b>-5%</b>	123 552 €/QALY	-11%
<b>-10%</b>	108 644 €/QALY	-22%
<b>-20%</b>	78 830 €/QALY	-43%

La courbe du RDCR en fonction du prix montre qu'à **partir de 30% de réduction du prix d'alectinib, le RDCR est inférieur à 50 000 €/QALY.**

Figure 6 Courbe de la relation prix d'alectinib, RDCR



### ► Conclusion

La méthodologie appliquée dans ce modèle est solide, mais le résultat présenté par l'industriel en analyse de référence n'est pas retenu par le SEESP.

Le SEESP souligne la difficulté à valider les hypothèses d'extrapolations de la survie globale des patients atteints d'un CBNPC ALK+. Avec l'arrivée récente des thérapies anti-ALK en 1<sup>e</sup> et 2<sup>e</sup> ligne, le pronostic des patients n'est plus comparable aux dernières données publiées en 2010, et très peu de données d'efficacité au long terme des anti-ALK sont disponibles.

Partant de ce constat, le SEESP a choisi de présenter une analyse de référence plus conservatrice que celle de l'industriel, avec pour seule différence des hypothèses sur les taux de survie à 10 ans passant de 24% à 13% pour les patients traités par crizotinib, et de 28% à 14% pour les patients traités par alectinib. Le RDCR obtenu était de **138 459 €/QALY** contre **124 249 €/QALY** dans l'analyse présentée par l'industriel, soit une augmentation de 11%.

Sans données externes disponibles permettant de favoriser une hypothèse de survie par rapport à une autre, le SEESP souhaite attirer l'attention sur le caractère incertain de ce résultat. Dans l'état actuel des connaissances, il est préférable de rester prudent sur les extrapolations au long terme de la survie globale des patients atteints d'un CBNPC ALK+ avancé. Malgré les changements récents de la prise en charge de ses patients et l'arrivée des anti-ALK en 1<sup>re</sup> et 2<sup>e</sup> ligne ayant montré une amélioration de la SSP des patients, aucun résultat ne permet à l'heure actuelle de statuer sur le gain en survie global.

De ce fait, le SEESP reste ouvert sur le résultat en terme de RDCR, et n'invalide pas complètement l'analyse de l'industriel, préférant toutefois le qualifier de « scénario optimiste » en l'état actuel des connaissances.

Une autre source d'incertitude importante du modèle influençant largement le RDCR est le prix des traitements par alectinib et crizotinib. Les analyses en scénario sur le prix d'alectinib et la courbe de la relation entre RDCR et prix montrent qu'une réduction **d'au moins 30%** du prix d'alectinib permettrait d'obtenir **un RDCR inférieur à 50 000 €/QALY.**

Enfin, la dernière source d'incertitude importante concerne la valeur d'utilité associée aux traitements de 3<sup>e</sup> ligne. Ceci traduisant une sous-estimation du RDCR chez les patients présentant une

meilleure qualité de vie à ce stade de traitement. Cette incertitude est cependant directement liée à la structure du modèle, et la valeur de l'analyse de référence semble cohérente avec la littérature.

En conclusion, le RDCR estimé en analyse de référence, au prix d'alectinib revendiqué par l'industriel, est principalement dépendant des hypothèses sur la survie globale, qu'il n'est pas possible de valider à l'heure actuelle. En revanche, le RDCR étant largement sensible au prix d'alectinib, une diminution d'au moins 30% de son prix permettrait de réduire une partie de l'incertitude, tout en obtenant un RDCR inférieur à 50 000 €/QALY. En effet, à ce prix, les hypothèses d'extrapolation et celles sur les valeurs d'utilité ont beaucoup moins d'impact sur le résultat.

Les efforts de l'industriel sont à souligner lors de l'échange technique pour améliorer la qualité méthodologique de l'évaluation médico-économique soumise.

## 7. Annexe 5 – Analyse critique détaillée du modèle d'impact budgétaire

Si l'analyse d'impact budgétaire diffère d'une analyse coût-efficacité dans ses objectifs, de nombreux éléments sont communs aux deux analyses. Dans le cas présent, les stratégies comparées, les durées moyennes de traitement, la proportion de patients développant des métastases, l'estimation des coûts par patient et la plupart des paramètres modélisés sont identiques. Ces éléments ont été discutés dans le cadre de l'analyse critique de l'analyse coût-efficacité ; les critiques formulées et leur impact potentiel sur les conclusions restent valables dans le cadre de l'analyse d'impact budgétaire. Seuls les éléments propres à l'analyse d'impact budgétaire sont présentés et discutés dans cette section.

### 7.1 Objectif de l'analyse proposée

L'analyse d'impact budgétaire a pour objectif d'étudier l'impact sur les dépenses de l'assurance maladie de l'introduction de la spécialité ALECENSA® (alectinib), dans le traitement en 1<sup>e</sup> ligne des patients atteints de CBNPC avancé avec un réarrangement du gène ALK positif, chez les patients adultes naïfs de traitement.

#### Analyse HAS

L'objectif est cohérent avec l'extension d'indication pour laquelle une ASMR III est revendiquée.

### 7.2 Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire

#### ► Perspective et horizon temporel

La perspective adoptée est une perspective assurance maladie obligatoire

L'horizon temporel est de 5 ans, avec un début de commercialisation au 4<sup>e</sup> trimestre 2018.

#### Analyse HAS

La perspective et l'horizon temporel retenus sont conformes aux recommandations de la HAS.

#### ► Population d'analyse et population cible

La population d'analyse est la population des patients atteints d'un CBNPC avancé avec réarrangement du gène ALK en 1<sup>e</sup> ligne de traitement.

La population cible en 1<sup>e</sup> ligne, estimée sur la base des chiffres INSEE pour 2017, est de 629 patients (cf section 3.5). La population cible en 1<sup>e</sup> ligne pour les 5 années suivantes est estimée en tenant compte d'un taux de croissance de la population française de 0,3971% par an.

Tableau 17 : Estimation de la population cible en L1 et en L2

	Q4 2018 – Q3 2019	Q4 2019 – Q3 2020	Q4 2020 – Q3 2021	Q4 2021 – Q3 2022	Q4 2022 – Q3 2023
<b>Eligible à une 1<sup>e</sup> ligne</b>	629	631	634	636	639
<b>Eligible à une 2<sup>e</sup> ligne</b>	503	505	507	509	511

### Analyse HAS

Le calcul de la population cible en 1<sup>e</sup> ligne est acceptable. En revanche, l'estimation de la population cible en 2<sup>e</sup> ligne présenté dans le rapport n'est pas utilisée dans le modèle. Il n'est pas supposé que des patients soient déjà sous traitement par alectinib en L2 à l'entrée du modèle. Aucune population prévalente de deuxième ligne n'est prise en compte.

### ► Scénarios comparés

Le modèle d'impact budgétaire d'alectinib inclut deux scénarios. Dans le premier scénario, alectinib est disponible pour les patients en 1<sup>e</sup> ligne de traitement et dans le second, alectinib n'est pas disponible en 1<sup>e</sup> ligne.

	1 <sup>e</sup> ligne	2 <sup>e</sup> ligne	3 <sup>e</sup> ligne
<b>Scénario 1</b>	XALKORI® (Crizotinib)	80% ALECENSA® (Alectinib) 20% ZYKADIA® (Ceritinib)	Chimiothérapies (pemetrexed +sels de platine)
	ALECENSA® (Alectinib)	100% ZYKADIA® (Ceritinib)	
<b>Scénario 2</b>	XALKORI® (Crizotinib)	80% ALECENSA® (Alectinib) 20% ZYKADIA® (Ceritinib)	Chimiothérapies (pemetrexed +sels de platine)

La composition de la 2<sup>nd</sup>e ligne de traitement après alectinib est testée en analyse de sensibilité afin de mieux représenter la pratique actuelle (+13,35% en introduisant 50% de chimiothérapies en L2 versus 100% d'ITK dans l'analyse de référence).

Lors de l'échange technique, le SEESP a souligné l'absence du ceritinib comme comparateur potentiel en 1<sup>re</sup> ligne. L'industriel s'est justifié de sa non inclusion du fait :

- Qu'il n'était pas inclus ni dans l'analyse coût-efficacité. Ne pas l'inclure dans l'AIB permettait de garder une cohérence entre les deux modèles, ainsi que de limiter le recours à de nouvelles hypothèses.
- De son utilisation en pratique réelle (très faible parts de marché)
- D'avis d'experts, justifiant que malgré le remboursement de ceritinib dans cette population, crizotinib resterait le 1<sup>er</sup> choix des médecins en alternative à alectinib (habitude de prescription).

### Analyse HAS

Les arguments avancés par l'industriel peuvent justifier l'exclusion de ceritinib, notamment au vue de son manque d'utilisation en pratique à l'heure actuelle. De



plus, comme aucune donnée d'efficacité ne peut être reprise du modèle d'efficacité, l'incertitude liée à la prise en compte de nombreuses hypothèses est évitée.

Néanmoins, le coût journalier de traitement de ceritinib étant plus faible que celui de crizotinib, l'absence de la prise en compte du traitement par ceritinib en 1<sup>re</sup> ligne limite l'analyse. Une analyse de scénario aurait permis de discuter de cette limite.

## 7.3 Méthode et hypothèses

### ► Description générale

Le modèle d'impact budgétaire, développé sous Microsoft Excel®, est un modèle à cohortes incidentes successives et à séquences de traitements.

Les patients entrent dans le modèle en 1<sup>e</sup> ligne de traitement. Ils peuvent progresser deux fois et sortir du modèle ou décéder avant.

Aucun taux de mortalité n'a été appliqué dans la mesure où la mortalité était déjà prise en compte à travers les durées de traitement. Le taux de décès appliqué dans le modèle provient de l'essai PROFILE 1014 pour le traitement crizotinib.

Les principales hypothèses de ce modèle sont les suivantes.

- Le taux de croissance de la population française est appliqué dans le modèle et permet d'augmenter la taille de la population cible chaque année.
- L'incidence du cancer du poumon est considérée comme constante au cours du temps
- Les durées des traitements sont basées sur les moyennes de durées estimées par le modèle coût-efficacité
- La durée moyenne de survie sans progression issue du modèle coût-efficacité est utilisée comme proxy de la durée de traitement
- Aucun taux de mortalité n'est appliqué dans la mesure où la mortalité est prise en compte à travers les durées de traitement
- Concernant les métastases cérébrales, l'efficacité des traitements sur le délai de progression cérébrale est appliquée aux seuls patients sans métastase cérébrale à l'initiation du 1<sup>er</sup> traitement.
- La prise en compte des métastases cérébrales n'affecte que le coût de prise en charge des patients par le biais d'un surcoût mensuel fixe. Le surcoût associé est appliqué jusqu'au décès du patient. Il est fait l'hypothèse que la présence d'une métastase cérébrale ne modifie pas les séquences de traitement ni le taux de mortalité.

### Analyse HAS

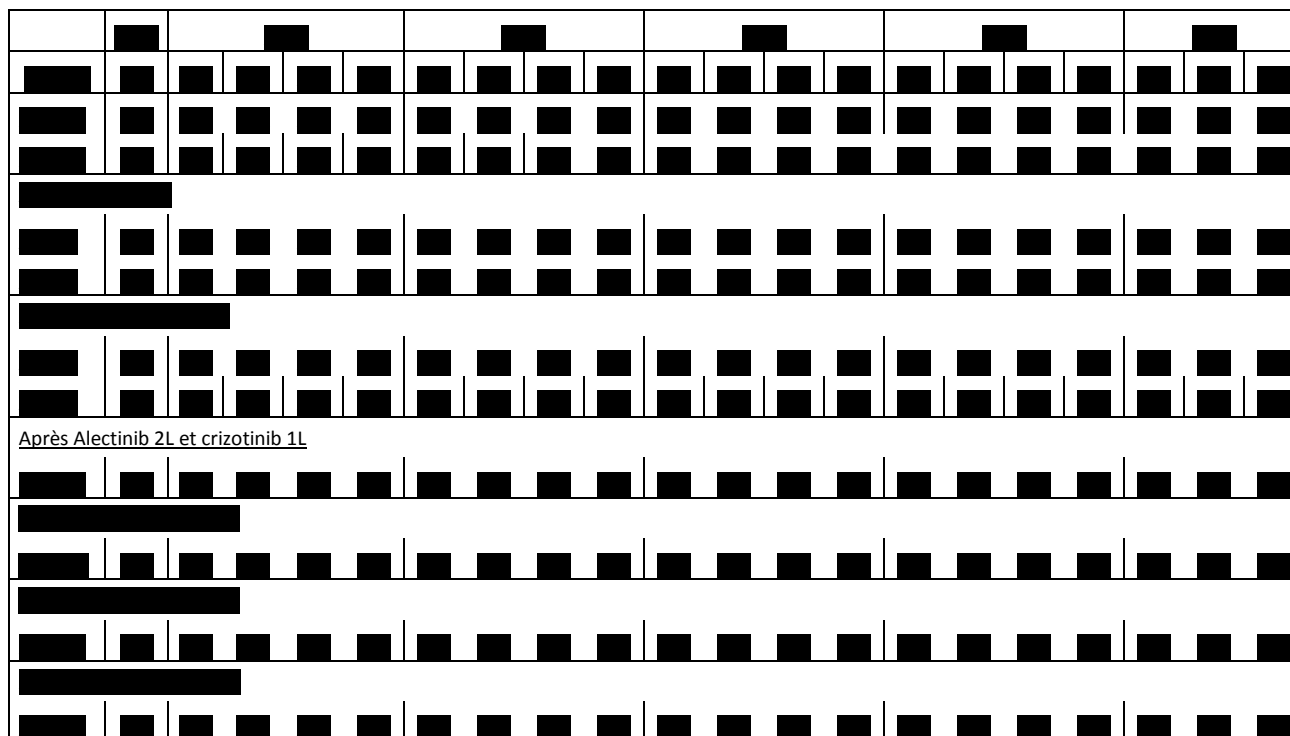
Les principales hypothèses faites par l'industriel sont suffisamment justifiées et acceptables.

### ► Parts de marché

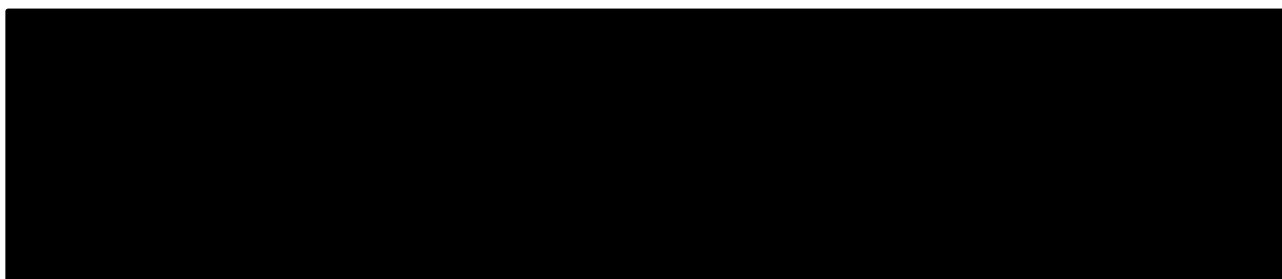
L'industriel suppose que la part de marché d'alectinib au 4<sup>e</sup> trimestre 2018 sera de ■■■% avec une progression rapide sur 2019 aboutissant à ■■■% de parts de marché jusqu'à la fin de l'horizon tem-

poirelle (les tableaux ci-dessous comportent une erreur sur la part de marché d'alectinib, qui est bien constante à 85% à partir de 2019 jusqu'en 2013).

- **Scénario avec alectinib**



- **Scénario sans alectinib**



#### Analyse HAS

L'évolution des parts de marché d'alectinib en 1<sup>re</sup> ligne de traitement décrite par l'industriel sont correctement justifiée. D'autant plus que certaines nouvelles recommandations en vigueur place alectinib comme traitement « préféré » en 1<sup>re</sup> ligne parmi les autres anti-ALK.

## 7.4 Mesure et valorisation des coûts

### Méthode

Les ressources consommées et les coûts unitaires permettant de les valoriser correspondent à ceux estimés dans le cadre de l'analyse d'efficience.

## Coûts

Pour rappel, les coûts intégrés dans l'AIB correspondent aux coûts d'acquisition des traitements, aux coûts d'administration des traitements, aux coûts de suivi des traitements, aux coûts de surveillance de la pathologie, aux coûts liés aux effets indésirables et aux coûts liés aux métastases cérébrales. Les coûts totaux mensuels sont présentés dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 18 Coûts mensuels par traitement et par poste de coût**

Coût mensuel par patient	Alectinib	Crizotinib	Céritinib	Chimiothérapie
<b>Coût d'acquisition</b>	████████	5 238,72 €	4 983,42 €	1 550,17 €
<b>Coût d'administration</b>	██████	0,00 €	0,00 €	486,15 €
Coût de suivi	██████	24,30 €	28,89 €	47,04 €
Coût des effets indésirables	██████	80,66 €	158,14 €	154,91 €
Surcoût lié aux métastases (pour les patients avec MC)	██████	529,65 €	529,65 €	529,65 €
Coût total par patient (sans MC)	████████	5 343,92 €	5 170,70 €	2 199,84 €
Coût total par patient (avec MC)	████████	5 873,57 €	5 700,35 €	2 729,49 €

## 7.5 Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

### ► Nombre de patients traités chaque année

Le modèle estime le nombre de patient encore sous traitement à la fin de chaque année. Les populations prévalentes sont présentées dans le tableau ci-dessous pour les deux scénarios.

**Tableau 19 Nombre de patient sous traitements à la fin de chaque année**

Population	T0	T1	T2	T3	T4
Population cible en 1 <sup>re</sup> ligne	629	631	634	636	639
Scenario sans alectinib					
Crizotinib	██████	██████	██████	██████	██████
Céritinib	██████	██████	██████	██████	██████
Alectinib (L2)	██████	██████	██████	██████	██████
Chimiothérapies	██████	██████	██████	██████	██████
Scenario avec alectinib					
Alectinib	██████	██████	██████	██████	██████
Crizotinib	██████	██████	██████	██████	██████
Céritinib	██████	██████	██████	██████	██████
Chimiothérapies	██████	██████	██████	██████	██████

### ► Impact budgétaire simulé par le modèle

L'impact budgétaire cumulé à 5 ans est de ████████ € : soit ████████ € en année 1 ████████ € en année 2, ████████ € en année 3 ████████ € en année 4, ████████ € en année 5. Rapporté au budget du scénario sans alectinib (██████ m€), au prix revendiqué pour alectinib, l'impact budgétaire de l'introduction d'alectinib représente 18,78%.

Le poste de coût le plus important est le coût des traitements (acquisition, administration et suivi) avec un surcoût de ████████ € sur 5 ans.

Les postes de coûts où alectinib engendre des économies sont :

- Les coûts des événements indésirables : -2 897 076 €
- Les coûts liés aux métastases cérébrales : -4 053 436 €

**Tableau 20 Résultats de l'impact budgétaire**

	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumulé
<b>Scénario 1 (sans alectinib)</b>						
Coût des traitements	██████	██████ €	██████ €	██████ €	██████ €	██████ €
Surcoût des métastases cérébrales	724 767 €	2 872 787 €	5 253 022 €	7 475 991 €	9 502 205 €	25 828 773 €
Coût des événements indésirables	329 650 €	922 259 €	1 654 612 €	2 816 406 €	3 947 638 €	9 670 565 €
<b>Coût total du scénario 1</b>	<b>22 563 937 €</b>	<b>66 472 916 €</b>	<b>106 320 691 €</b>	<b>126 191 727 €</b>	<b>144 585 055 €</b>	<b>466 124 326 €</b>
<b>Scénario 2 (avec alectinib)</b>						
Coût des traitements	██████	██████ €	██████ €	██████ €	██████ €	██████ €
Surcoût des métastases cérébrales	708 657 €	2 550 452 €	4 371 426 €	6 221 089 €	7 923 712 €	21 775 337 €
Coût des événements indésirables	284 092 €	684 105 €	1 169 085 €	1 916 727 €	2 719 479 €	6 773 489 €
<b>Coût total du scénario 2</b>	<b>██████</b>	<b>██████ €</b>	<b>██████ €</b>	<b>██████ €</b>	<b>██████ €</b>	<b>██████ €</b>
<b>Impact budgétaire</b>						
Coût des traitements	██████	██████ €	██████ €	██████ €	██████ €	██████ €
Surcoût des métastases cérébrales	-16 110 €	-322 335 €	-881 596 €	-1 254 901 €	-1 578 493 €	-4 053 436 €
Coût des événements indésirables	-45 558 €	-238 154 €	-485 527 €	-899 679 €	-1 228 159 €	-2 897 076 €
<b>Impact budgétaire total annuel</b>	<b>██████</b>	<b>██████ €</b>	<b>██████ €</b>	<b>██████ €</b>	<b>██████ €</b>	<b>██████ €</b>

**Analyse HAS**

L'impact budgétaire de l'arrivée d'alectinib en 1<sup>re</sup> ligne de traitement est estimé à [REDACTED] d'€ sur 5 ans. Néanmoins, la non prise en compte du ceritinib en 1<sup>re</sup> ligne de traitement pourrait sous-estimer ce résultat, le coût de traitement journalier du ceritinib étant inférieur à celui d'alectinib et de crizotinib.

**7.5 Analyses de sensibilité du modèle d'impact budgétaire****7.5.1 Les analyses de sensibilités sur les hypothèses du modèle***Répartition des patients en L2 entre chimiothérapie et anti-ALK à 50/50*

Dans le scénario de référence avec alectinib la prise en charge se fait à 100% par ceritinib en 2<sup>ème</sup> ligne. Les experts ont proposé un second scénario exploratoire plus cohérent où 50% des patients reçoivent de la chimiothérapie, et l'autre moitié du ceritinib.

Ce scénario entraîne une légère baisse de l'impact budgétaire par rapport à l'analyse de référence : [REDACTED] d'euros en cumulé à 5 ans contre [REDACTED] dans l'analyse de référence.

*Diminution du prix d'alectinib*

La variation de l'impact budgétaire est plus que proportionnelle à la variation du prix d'alectinib.

**Tableau 20 Résultats des analyses de sensibilité sur le prix d'alectinib**

Prix	Impact budgétaire cumulé sur 5 ans	Variation
Référence	[REDACTED] €	
Prix 1 : -5%	[REDACTED] €	-16%
Prix 2 : -10%	[REDACTED] €	-32%
Prix 3 : -20%	[REDACTED] €	-64%

**7.5.2 Les analyses de sensibilités sur les variables du modèles**

Les résultats des analyses déterministes sont présentés ci-dessous. Les paramètres les plus influents étaient les coûts des traitements, la taille de la population cible et la durée de traitement.

Il ressort de l'analyse de sensibilité déterministe qu'une diminution de 30% du coût d'acquisition d'alectinib génère un impact budgétaire de [REDACTED] d'euros. La sensibilité des résultats du modèle à ce paramètre est importante

Tableau 21 Résultats des analyses de sensibilité déterministes sur l'impact budgétaire à 5 ans

Paramètres de l'AIB	Impact budgétaire cumulé à 5 ans (cas de base : ████████ €)	
	Borne basse	Borne haute
Population cible annuelle (patients)	██████	██████
Surface corporelle	██████	██████
Coût traitement d'alectinib	██████	██████
Coût traitement de tous les comparateurs	██████	██████
Durée de traitement par alectinib	██████	██████
Durée de traitement par crizotinib	██████	██████
Durée de traitement par ceritinib	██████	██████
Durée de traitement par chimiothérapie	██████	██████
Coûts liés aux effets indésirables	██████	██████
Surcoût lié aux métastases cérébrales	██████	██████

### Analyse HAS

Les analyses de sensibilité montrent la très grande influence du prix d'alectinib sur le résultat.

Les analyses déterministes de l'industriel ont montré qu'une **diminution du prix d'alectinib de 30%** faisait **diminuer l'impact budgétaire de 97%** pour atteindre ████████ d'euro en 5 ans.

La taille de la population cible et la durée de traitement par alectinib sont les deux autres paramètres les plus influents.

## 8. Annexe 6 – Echange avec l'industriel

La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel. L'industriel a adressé des réponses écrites à la HAS.

### Échange technique

#### ALECENSA® (alectinib)

Les éléments en gras doivent être traités en priorité.

Suite à l'échange technique, les rapports techniques et fichiers Excel® (incluant les éventuelles nouvelles analyses de référence et sensibilité) sont attendus.

Les modifications apportées aux rapports techniques seront mises en évidence par un surlignage.

#### A - Échange technique concernant l'étude d'efficacité

##### Résumé des modifications attendues

Analyse de référence		
<b>Durée de simulation</b>	Réduction de la durée de simulation à 10 ans maximum.	Q4
<b>Modèles paramétriques de survie (SG, SSP, métastase)</b>	Choix d'un même type de modèle dans les deux bras, sauf justification solide. Le modèle exponentiel est privilégié pour la SSP, la SG et l'incidence des métastases cérébrales) sauf argumentation contraire.	Q5
<b>Événements indésirables</b>	Pondération des fréquences d'incidence des EI identifiés afin de modéliser 100% du nombre total d'EI de grade III/IV.	Q12
<b>Scores d'utilité</b>	Utilisation des scores issus de l'essai, en appliquant pour les lignes ultérieures un ratio issu de l'étude Chevalier.	Q20
<b>Analyses de sensibilité</b>	Tous les modèles paramétriques de survie retenus doivent faire l'objet d'au moins une analyse de sensibilité (SSP, SG et métastases).	Q26

#### Population simulée

- Justifier l'absence de sous-population en fonction de la présence de métastases cérébrales (dépendances annuelles différentes). Dans la mesure du possible, une analyse exploratoire pourra être présentée en distinguant deux sous-populations avec et sans métastases cérébrales.
- Il est attendu une analyse rigoureuse de la représentativité de la population simulée**, en clarifiant en particulier les sources de référence (quel chiffre est issu de quelle étude, type d'étude) (cf. p.38). Une discussion est en particulier attendue sur sa non-représentativité éventuelle concernant les patients asiatiques et les patients avec métastases cérébrales, ainsi que sur l'impact que cela peut avoir sur la transposition de l'effet relatif estimé d'ALECENSA.

#### Comparateur

- Quels sont les traitements consécutifs à la première ligne dans les deux bras de l'essai ? Donner les proportions et discuter de leur crédibilité en pratique réelle.

## Durée de simulation

4. **Sauf argumentation solide, une durée de simulation plus courte est retenue en analyse de référence (10 ans maximum).**

*L'argument utilisé pour fonder la durée de simulation de 20 ans repose sur des données de survie de patients atteints de CBNPC tous stades confondus ; elles ne sont pas recevables pour justifier la durée de simulation d'une population ALK+ dont 80% des patients sont au stade métastatique. D'une part les données présentées par l'industriel pour décrire la pathologie indiquent que la présence de la translocation ALK est un facteur pronostic très défavorable, avec une survie médiane des patients traités par une thérapie ciblée de 30,9 mois (IC95% 26,7 – 34,5). D'autre part, les données du SEER reprises par l'INCa en 2010 indiquent un taux de survie de 3,8% à 5 ans chez les patients métastatiques.*

## Modélisation des courbes de survie

5. Questions générales sur la méthode

- a. **Il est recommandé, sauf argumentation solide, d'utiliser le même modèle paramétrique dans les deux bras, que ce soit pour la SG, la SSP et l'incidence des métastases cérébrales. Le modèle exponentiel semble à privilégier, sauf justification contraire.**

*La méthode retenue n'est pas cohérente avec les recommandations du DSU 14 du NICE, qui recommande de privilégier un même type de fonction paramétrique dans les deux bras, même si le paramétrage est spécifique à chacun des bras. Si plusieurs types de modèle selon les bras semblent appropriés, cela doit être justifié sur la base de jugements d'experts cliniques, de plausibilité biologique et d'une analyse statistique robuste.*

*Pour la survie globale du bras comparateur en particulier, le risque d'une surestimation ne peut être exclu considérant les données disponibles en pratique courante et le fait que les données de l'essai PROFILE 1014 ont été contestées (évaluation du NICE de crizotinib, repris dans l'évaluation de alectinib).*

*Selon les résultats du modèle, 12% des patients traités par crizotinib seraient encore en vie à 20 ans. Ce résultat n'est pas cohérent avec :*

- *La survie à 5 ans évaluée à 3,8% sur la population métastatique, qui représente environ 80% des patients de l'essai ALEX (donnée publiée en 2010 par l'INCa<sup>15</sup>).*
  - *La médiane de SG estimée à 24 mois en vie réelle chez des patients canadiens et américains traités par crizotinib (Davis et al. 2018<sup>16</sup>).*
- b. Sur quel raisonnement ou référence repose le choix de la date d'extrapolation (cf. point de croisement entre la courbe de Kaplan-Meier et la fonction paramétrique) ? Quel est l'impact de ce choix méthodologique sur le RDCR ?
- c. Le choix des modèles paramétriques devrait également reposer sur une discussion de la plausibilité des propriétés des modèles retenus ou exclus (notamment hypothèse de rapport des risques proportionnel et l'hypothèse d'Accélération Failure Time).

6. Choix des fonctions paramétriques pour la SSP.

- a. Quels sont les arguments des experts anglais pour considérer que « l'adéquation aux courbes de Kaplan-Meier [par les deux fonctions log-normale et gamma] n'était pas acceptable » ?
- b. Y-a-t-il des données de SSP de long terme dans l'étude PROFILE ?
- c. A quelles dates démarre la période d'extrapolation de la SSP pour chacun des deux bras ?
- d. Des analyses de sensibilité sont attendues permettant de tester l'impact de ne pas retenir les fonctions paramétriques identifiées à partir des critères statistiques.

<sup>15</sup> ©Recommandations professionnelles Cancer du poumon non à petites cellules Formes localisées non opérables, localement avancées et métastatiques. Collection Recommandations & référentiels, INCa, Boulogne-Billancourt, septembre 2010

<sup>16</sup> K.L. Davis et al. (2018) Real-world outcomes in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer treated with crizotinib. *Curr Oncol.* 2018 Feb;25(1):e40-e49.



- e. Pourquoi avoir choisi en analyse de sensibilité de tester la log-logistique pour la SSP sous crizotinib ?
7. Choix des fonctions paramétriques pour la SG
- a. A quelles dates démarre la période d'extrapolation de la SG pour chacun des deux bras ?
  - b. Détailler la méthodologie appliquée après 29 mois pour le bras alectinib pour simuler un arrêt de l'effet traitement relatif versus crizotinib.**
  - c. Pourquoi avoir choisi de tester l'impact du modèle par morceaux en changeant les lois retenues ? Des analyses de sensibilité sont attendues permettant de tester séparément l'impact du modèle par morceaux (donc en ne changeant pas la loi retenue en analyse de référence) et l'impact de la fonction choisie dans la période d'extrapolation (avec les fonctions paramétriques identifiées à partir des critères statistiques).

## Événements intercurrents

### Changement de lignes en post-progression

- 8. Comment sont intégrées dans le modèle les deux lignes prises en compte en post-progression ?

### Arrêts de traitement

- 9. Un éclaircissement est attendu sur la figure 22 page 52 sur laquelle repose la justification de ne pas retenir les fonctions minimisant AIC/BIC. Dans le bras alectinib, seule la fonction log-normale est présentée, pas la fonction gamma. Dans le bras crizotinib, la fonction présentée (gamma) ne correspond pas aux deux lois identifiées par les critères statistiques (Log-logistique et Exponentielle).
- 10. Validation : vérifier que les proportions de patients sous traitement dans le modèle sont cohérentes avec les proportions de patients sous traitement dans l'essai.

### Métastases cérébrales

- 11. Choix des fonctions paramétriques pour l'incidence des métastases cérébrales.
  - a. Comme pour la SG et la SSP, il est attendu que le même modèle soit appliqué dans les deux bras.
  - b. A quelles dates démarre la période d'extrapolation pour chacun des deux bras ?
  - c. Ajouter le nombre de patients à risque sur la figure 25 page 54. Clarifier cette figure : Si les courbes de KM sont estimées sur l'ensemble des patients de l'essai comme le suggère la légende, pourquoi a-t-on un taux de patients sans métastase de 100% alors que 40% des patients de l'essai ont des métastases cérébrales à l'inclusion ?

### Événements indésirables (EI)

- 12. Une correction est attendue permettant de simuler un taux total identique d'EI de stade III/IV à celui observé dans l'essai. Une pondération des événements déjà intégrés est une simplification acceptable.

*Il n'est pas demandé de prendre en compte d'autres EI, mais de pondérer les fréquences des EI déjà identifiés afin d'obtenir une fréquence totale simulée cohérente avec la fréquence totale observée dans l'essai y compris les récurrences.*

## Validation

- 13. Quelles ont été les procédures de validation techniques du modèle mises en place ?
- 14. Discuter davantage l'écart entre les données de survie de l'INCa (tout CBNPC et stade IV) et les données modélisées (CBNPC ALK+, avec 80% de patients au stade IV), à partir de l'état des connaissances sur le pronostic d'un patient ALK+, sur les protocoles disponibles en 2013, etc. L'article de David et al. déjà cité est une source de données supplémentaire pour valider les sorties du modèle sur la SG sous crizotinib.

15. Figure 28 p.58 : combien de patients ont été intégrés à l'analyse de la SG d'après la base de données Flatiron ? Le nombre de patients à risque n'est pas décrit sous le graphique. Comment expliqueriez-vous le plateau observé à partir du 45<sup>e</sup> mois ?
16. En fonction de la part d'alectinib en post-progression dans le bras crizotinib, les données des essais réalisés pour alectinib en L2 permettent-elles de valider les données de SSP et de SG du bras comparateur ?
17. Une comparaison est attendue entre le modèle déposé en France auprès de la CEESP et le modèle déposé en Angleterre auprès du NICE (cf. en annexe un modèle de tableau pour les validations croisées). Une discussion des différences est attendue.

## Utilités

18. Préciser les dates de recueil prévues au protocole pour l'EQ-5D (pas clair dans le tableau fournit) ainsi que les taux de réponse.
19. Discuter des différences observées entre les deux sources disponibles.
20. L'homogénéité de la source de données est privilégiée dans l'analyse de référence, en utilisant les scores de l'essai, pondérés par un ratio de décrétement issu de l'essai Chevalier. Une analyse de sensibilité est attendue retenant les scores de Chevalier et al. dans tous les états.
21. Quelle est la durée pendant laquelle les désutilités sont appliquées ? D'après quelle source ?
22. Pourquoi dans le modèle, la perte de QALY associée aux événements indésirables « pneumonia and pneumonitis » ainsi qu'aux vomissements est égale à zéro ? (onglet « AE cost and disutility » cellules F107 et F114).

## Coûts

23. En quoi l'exclusion des immunothérapies en L3 est-elle conservatrice ? Etant attendu que la survie soit plus longue sous alectinib, la probabilité d'avoir une 3<sup>e</sup> ligne avec une durée potentiellement plus longue est également supérieure à crizotinib. Est-ce qu'il y a eu des immunothérapies prescrites dans l'essai ?
24. Les durées moyennes de traitement en L2 et L3 sont-elles cohérentes avec la durée de SPP modélisée ?
25. Ressources consommées et coûts du suivi
  - a. Justifier, et modifier le cas échéant, l'hypothèse selon laquelle le suivi des patients CBNPC ALK+ au stade avancé ou métastatique, se fait principalement en ambulatoire par le médecin généraliste.
    - Absence d'intervention d'un oncologue dans la surveillance des patients sans métastase cérébrale (seules les visites chez un neuro-oncologue pour les patients avec métastases cérébrales ont été intégrées). Les patients CBNPC sans métastase cérébrale seraient exclusivement suivis en ambulatoire par un médecin généraliste, y compris pour les prescriptions.
    - Absence de consultations par un spécialiste pour 85%, 70% et 60% des patients avec des métastases cérébrales, selon les lignes de traitement.
  - b. Les légendes des colonnes du tableau 40 ne sont pas claires, deux colonnes sont intitulées fréquence par semaine. Une des deux colonnes semble présenter les proportions de patient à qui ces coûts sont appliqués, en revanche l'autre colonne semble correspondre aux coûts hebdomadaires. Veuillez clarifier ces éléments et indiquer quelles sont les fréquences appliquées à chaque examen et la source utilisée.
  - c. Les calculs du suivi biologique au premier cycle de traitement ne sont pas correctement implémentés : pas de prise en compte du test glycémique, sous-estimation du prix hebdomadaire des tests biologiques pour crizotinib (cellule H50, onglet coûts d'administration).

## Analyses de sensibilité

26. Tous les modèles paramétriques de survie retenus doivent faire l'objet d'au moins une analyse de sensibilité (SSP, SG et métastases).

---

## B - Échange technique concernant le modèle d'impact budgétaire

### Flux de patients

1. A quoi correspond le taux de mortalité appliqué pour tous les traitements de 18,83% ? Comment a-t-il été calculé et d'après quelle(s) source(s) ?
2. Les proportions de patients développant des métastases cérébrales sont issues du modèle d'efficacité, elles reposent donc sur des hypothèses d'extrapolation qui doivent être actualisées (même modèle d'ajustement dans les deux bras) et testées en analyses de sensibilité. Précisez l'onglet et les cellules du modèle d'efficacité qui ont été reportés dans l'AIB dans le tableau « pourcentage de patients avec métastases cérébrales au cours du temps ».

De plus, il semblerait que le pourcentage de patients avec métastases cérébrales au cours du temps ne soit pas reporté correctement dans les onglets « flux patients ». En effet, un décalage apparaît entre les mois et les pourcentages associés par rapport à ceux décrits dans l'onglet « données épidémiologiques ». Une correction est attendue.

*Dans l'onglet « flux patient avec alectinib », la cellule C67 renvoie à la cellule 'Données épidémiologiques' G188 qui devrait correspondre au pourcentage de patients au 59<sup>e</sup> mois, or la cellule G188 renvoie au 50<sup>e</sup> mois. Il faudrait vérifier et corriger toute la colonne dans cette feuille et dans la feuille « flux patient crizotinib ».*

3. Dans les onglets « flux patient », quelle est la différence entre les calculs décrivant la « prise en compte des patients sortant de 3<sup>e</sup> ligne » et ceux décrivant la « non prise en compte des patients sortant de 3<sup>e</sup> ligne » ? Les résultats en termes de nombres de patients sont identiques entre ces deux calculs.

### Parts de marché

4. **Il est attendu une analyse de scénario prenant en compte l'arrivée de céritinib en 1<sup>e</sup> ligne de traitement.**

*L'avis de deux experts pour exclure ceritinib en 1<sup>e</sup> ligne de traitement ainsi que les données d'utilisation décrites en figure 1 ne sont pas des arguments suffisants pour l'exclusion de l'analyse : ceritinib est indiqué dans cette population depuis fin 2017 et la figure 1 ne présente des données d'utilisation que jusqu'en Q2 2017, soit avant le remboursement de ceritinib dans cette population. De plus, le coût journalier de ceritinib est inférieur aux deux autres produits. Son exclusion est donc favorable à alectinib.*

5. Justifier l'évolution attendue sur 5 ans de vos hypothèses de parts de marché sur alectinib en L1, avec une progression rapide sur les premières années puis une décroissance au profit de crizotinib à partir du 3<sup>e</sup> trimestre 2021. Des analyses de sensibilité sont attendues sur les parts de marché d'ALECENSA en L1.
6. Pourquoi crizotinib apparaît en L3 dans le scénario avec alectinib (annexe rapport d'AIB) alors que dans le corps des rapports d'efficacité et d'AIB la 3<sup>e</sup> ligne est supposée n'être constituée que de chimiothérapie ?

### Durée de traitement

7. Vérifier que la durée de traitement moyenne et médiane simulée dans le modèle d'impact budgétaire est cohérente avec la durée moyenne et médiane de traitement simulée dans le modèle d'efficacité.

8. Il est indiqué une durée de traitement en L2 de 13 mois dans le rapport technique de l'AIB contre 50,08 semaines (11.6 mois) dans le modèle d'efficacité pour tous les traitements de L2 anti-ALK. Pouvez-vous expliciter cette différence ?
9. Il est indiqué une durée de traitement de 38 semaines dans le rapport technique du BIM pour les patients recevant une chimiothérapie en L3. Il est également précisé que cette durée provient du rapport technique du modèle d'efficacité. Où se trouve cette donnée dans le rapport technique du modèle d'efficacité et comment a été calculé cette durée grâce au modèle ?

### Données de coûts

10. Pourquoi les données de coûts de suivi en termes de RDV chez le médecin n'ont pas été incluses dans l'analyse ?
11. Pourquoi les coûts mensuels décrits dans le tableau 6 ne sont pas identiques à ceux reportés dans le rapport du modèle d'efficacité (tableau 25) ?

### Incohérences entre le rapport technique et le modèle

12. Veuillez vérifier et corriger, le cas échéant, les éléments suivant dans le modèle ou le rapport :
  - a. Pourcentage d'infection pour ceritinib différent entre le rapport technique et le modèle excel : 0.00% dans le rapport p.30 versus 0.17% entré dans le modèle.
  - b. Pourcentage d'infection pour alectinib différent entre le rapport technique et le modèle excel : 0.00% reporté dans le rapport p.30 versus 0.09% dans le modèle.
  - c. Fréquence mensuelle de la mesure de la glycémie chez les patients traités par alectinib différente entre le rapport et le modèle : pas de mesure de la glycémie dans le modèle versus 2 fois par mois reporté dans le rapport p.25.

### Mise à jour des prix des comparateurs

Depuis le dépôt du dossier, les nouveaux prix de XALKORI et ZYKADIA ont été publiés au JO (janvier 2018). Veuillez mettre à jour ces données dans les modèles.

- Prix crizotinib dans le modèle = 5 162.40 €TTC ; prix actuel = 5 162.63 €TTC
- Prix ceritinib dans le modèle = 4 910.77 €TTC ; prix actuel = 4 911.01 €TTC

## Annexe 1 : Modèle de tableau comparatif de modèles d'efficacité

Tableau 22. Comparaison des modèles XX et YY (pour exemple)

	Modèle déposé au NICE	Modèle déposé à la CEESP
Perspective	XX	Financeurs français (Assurance Maladie, Patients)
Horizon temporel	XX	10 ans
Cycles	XX mois	1 semaine
Taux d'actualisation	XX%	4%
Population d'analyse	XXX Sous-groupe : XXX	XXX Sous-groupe : Aucune
Options comparées		alectinib versus crizotinib
Population simulée	Source : XX	Source : ALEX
Type de modèle		Modèle d'aire sous la courbe
Structure du modèle		3 états (SSP, SPP, Décès) 3 événements intercurrents EI, arrêt de traitement, survenue de MC
<b>Données d'efficacité</b>	Source : XX	Source : ALEX
<i>Modélisation</i>		Kaplan-Meier avec ajustement final SSP : KM (X sem) + exponentielle SG : KM (X sem) + exponentielle Arrêt de l'effet relatif d'ALECENSA sur la SG à 29 mois.
<b>Données de tolérance</b>	Source : XX	Source : ALEX
<i>Modélisation</i>		Fréquence hebdomadaire appliquée à chaque cycle sous traitement
<b>Données sur la durée de traitement</b>	Source : XX	Source : ALEX
<i>Modélisation</i>		Kaplan-Meier avec ajustement final SSP : KM (X sem) + exponentielle SG : KM (X sem) + exponentielle
Utilité associées aux états	Source : XX - XX : XX - XX : XX - XX : XX - XX : XXX	Source : ALEX - SSP : 0,831 - SPP L2 : 0,743 Source : Chevalier - SPP L3: 0,550
Conséquences des EI	Désutilité par cycle (XX) Alectinib : - Crizotinib : - Coût par cycle Alectinib : XX€* Crizotinib : XX€*	Désutilité par cycle (littérature ou hypothèse) Alectinib : - 0,000005 Crizotinib : -0,000012 Coût par cycle Alectinib : 6,40€ Crizotinib : 14,04€
Prix	XX€*	Alectinib : XX€ Crizotinib : XX€

		Céritinib : XX€
<b>RESULTATS</b>		
Survie globale	<u>Taux de survie à 2 ans</u>	<u>Taux de survie à 2 ans</u>
	Alectinib :	Alectinib :
	Crizotinib :	Crizotinib :
	<u>Taux de survie à 5 ans</u>	<u>Taux de survie à 5 ans</u>
	Alectinib :	Alectinib :
	Crizotinib :	Crizotinib :
	<u>Médiane de survie</u>	<u>Médiane de survie</u>
	Alectinib :	Alectinib :
	Crizotinib :	Crizotinib :
Survie sans progression	<u>Taux de SSP X 5 ans</u>	<u>Taux de SSP à X ans</u>
	Alectinib :	Alectinib :
	Crizotinib :	Crizotinib :
	<u>Médiane de SSP</u>	<u>Médiane de SSP</u>
	Alectinib :	Alectinib :
	Crizotinib :	Crizotinib :
Patients avec métastases cérébrales		
QALYs	Alectinib : Crizotinib :	Alectinib : Crizotinib :
Années de vie	Alectinib : Crizotinib :	Alectinib : Crizotinib :
Coûts moyens par patients et par poste	- XX : XX€* - XX : XX€*	(Alectinib ; Crizotinib) - Acquisition : XX€/ XX€ - Administration : XX€ XX€ - EI : XX€ XX€ - Suivi SSP : XX€ XX€ - SPP : XX€ XX€ - Métastases : XX€ XX€
RDCR		

\* Avec un taux de change supposé de 1€ = xx£





Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

N° 978-2-11-152353-1