



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS D'EFFICIENCE

Zejula® (niraparib)

Tesaro

Date de validation par la CEESP : 10 juillet 2018

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

Sommaire

1.	Avis de la CEESP	4
1.1	Sur le contexte.....	4
1.2	Sur l'analyse de l'efficience	4
1.2.1	En ce qui concerne la conformité méthodologique.....	4
1.2.2	En ce qui concerne l'efficience	4
1.3	Sur l'analyse d'impact budgétaire	4
1.3.1	En ce qui concerne la conformité méthodologique.....	4
1.3.2	En ce qui concerne l'impact budgétaire.....	4
1.4	Conclusion de la commission.....	4
1.5	Données complémentaires attendues.....	5
2.	Synthèse des réserves émises par la CEESP	6
3.	Annexe 1 – Contexte de la demande	7
3.1	Objet de la demande	7
3.2	Produit et indication concernés par la demande.....	7
	Indication	7
	Stratégie thérapeutique	7
	Place dans la stratégie thérapeutique.....	7
	Essais cliniques en cours.....	8
3.3	Historique d'autorisation de mise sur le marché	8
3.4	Historique du remboursement	9
3.5	Population cible	9
4.	Annexe 4 – Analyse critique détaillée de l'étude médico-économique.....	11
4.1	Documents support de l'analyse critique	11
4.2	Objectif de l'étude d'efficience.....	11
4.3	Elément soulevant une réserve méthodologique majeure.....	11
4.3.1	Dans la population de patientes ne présentant pas la mutation BRCA.....	12
4.3.2	Dans la population de patientes présentant la mutation BRCA.....	13
5.	Annexe 5 – Analyse critique détaillée du modèle d'impact budgétaire	14
5.1	Objectif de l'analyse proposée	14
5.2	Elément soulevant une réserve méthodologique majeure.....	14
6.	Annexe 6 – Echange avec l'industriel	16
	Bibliographie	17

1. Avis de la CEESP

1.1 Sur le contexte

L'évaluation, déposée par le laboratoire Tesaro, soutient la demande d'inscription de ZEJULA (niraparib) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La demande de remboursement concerne, en monothérapie, le « traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, sensible au platine et récidivant, qui sont en réponse (réponse complète ou réponse partielle) à une chimiothérapie à base de platine ».

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

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

1.2 Sur l'analyse de l'efficience

L'évaluation vise à estimer le ratio différentiel coût-résultat (RDCR) du niraparib en comparaison aux autres traitements envisageables, chez les patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, sensible au platine et récidivant, qui sont en réponse (réponse complète ou réponse partielle) à une chimiothérapie à base de platine, en distinguant d'une part les patientes ayant la mutation BRCA et d'autre part les patientes n'ayant pas la mutation BRCA.

1.2.1 En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse médico-économique de ZEJULA dans la population de l'indication soulève une réserve majeure portant sur l'estimation non valide de la survie globale comme un ratio de la survie sans progression.

1.2.2 En ce qui concerne l'efficience

Compte-tenu de la réserve méthodologique majeure, le RDCR de niraparib *versus* les autres traitements envisageables ne peut pas être évalué.

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 du ZEJULA soulève une réserve majeure portant sur l'estimation non valide de la survie globale et donc du nombre de décès à partir des résultats de l'évaluation coût-efficacité.

1.3.2 En ce qui concerne l'impact budgétaire

Compte-tenu de la réserve méthodologique majeure, l'impact budgétaire du niraparib ne peut pas être évalué.

1.4 Conclusion de la commission

Il n'est pas possible d'estimer le RDCR du niraparib, ni par rapport à la surveillance active, dans les deux sous-populations, ni par rapport à olaparib, dans la population des patientes avec la mutation BRCA.

Compte-tenu des éléments disponibles, le prix sera négocié dans un contexte de gain démontré en survie sans progression, par rapport à la surveillance active, dont on ne sait pas si et dans quelle mesure il se traduira en gain de survie globale. Le gain éventuel *versus* olaparib ne peut pas être estimé.

1.5 Données complémentaires attendues

Des données de survie globale, issues de l'essai NOVA, suffisamment matures sont attendues.

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 1: Synthèse des réserves de l'analyse coût-utilité

Libellé de la réserve	-	+	++
Modélisation			
Corrélation non valide entre la survie sans progression et la survie globale			++
NB : ce tableau ne reprend que l'élément ayant fait l'objet d'une réserve majeure.			

Tableau 2: Synthèse des réserves de l'analyse d'impact budgétaire

Libellé de la réserve	-	+	++
Estimation du nombre de patientes traitées			
Estimation non valide de la survie globale et donc du nombre de décès à partir des résultats de l'évaluation coût-efficacité			++
NB : ce tableau ne reprend que l'élément ayant fait l'objet d'une réserve majeure.			

3. Annexe 1 – Contexte de la demande

3.1 Objet de la demande

L'évaluation, déposée par le laboratoire Tesaro, soutient une demande d'inscription de ZEJULA sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

3.2 Produit et indication concernés par la demande

Le niraparib est un inhibiteur des enzymes poly(ADP-ribose) polymérase (PARP), PARP-1 et PARP-2, administré par voie orale.

Indication

Le niraparib est indiqué en monothérapie pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, sensible au platine et récidivant, qui sont en réponse (réponse complète ou réponse partielle) à une chimiothérapie à base de platine.

Stratégie thérapeutique

Le traitement de première intention du cancer de l'ovaire est une chimiothérapie standard systémique composée de taxane et platine, en association ou pas à un anti-VEGF (bêvacizumab). Un traitement d'entretien par anti-VEGF seul est ensuite administré lorsque celui-ci a été introduit en première ligne.

En cas de rechute dite sensible au platine¹ et pour les patientes prétraitées avec bêvacizumab en première ligne, le protocole est modifié en associant au sel de platine un autre médicament (notamment gemcitabine ou doxorubicine liposomale pégylée), suivi d'un traitement d'entretien par olaparib² pour les patientes présentant la mutation BRCA et d'une surveillance active pour les patientes ne présentant pas la mutation BRCA. Pour les patientes qui n'auraient pas reçu de bêvacizumab en première ligne, il est possible de l'introduire en association au carboplatine-gemcitabine.

Place dans la stratégie thérapeutique

Le niraparib est un traitement d'entretien à partir de la 2ème ligne, indépendamment du statut BRCA, chez les patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, sensible au platine et récidivant, qui sont en réponse (réponse complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine.

En cas de mutation du gène BRCA, la place de niraparib vis-à-vis de l'olaparib comme traitement d'entretien n'est pas connue du fait de l'absence de donnée comparative.

¹ Rechute survenue dans un délai d'au moins six mois après la fin de la dernière cure par sels de platine

² « Lynparza est indiqué en monothérapie pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, récidivant et sensible au platine avec une mutation du gène BRCA (germinale et/ou somatique) et qui sont en réponse (réponse complète ou réponse partielle) à une chimiothérapie à base de platine. »

Essais cliniques en cours

La base *clinicaltrials.org*, consultée le 29 mars 2018³, référence 17 études cliniques, toutes indications confondues, dont six études sont comparatives (cf. Tableau 3).

Tableau 3. Essais cliniques comparatifs du niraparib (source : *clinicaltrials.gov*)

Indication	Phase	Traitements comparés	Avancement
Cancer de l'ovaire			
Maintenance, in patients with platinum sensitive ovarian cancer (NCT01847274)	Phase 3	– Niraparib – Placebo	Etude terminée Mirza <i>et al.</i> 2016
Maintenance, in Patients With Advanced Ovarian Cancer Following Response on Front-Line Platinum-Based Chemotherapy (NCT02655016)	Phase 3	– Niraparib – Placebo	Recrutement en cours Pas de résultat
Women With Platinum-sensitive Epithelial Ovarian Cancer (NCT02354131)	Phase 1/2	– Niraparib – Bevacizumab	En cours Pas de résultat
Autres localisations			
Non-Small Cell Lung Cancer (NCT03308942)	Phase 2	– Niraparib – Niraparib + PD-1 inhibitor	Recrutement en cours Pas de résultat
HER2 Negative Germline BRCA Mutation-positive Breast Cancer Patients (NCT01905592)	Phase 3	– Niraparib – Choix du médecin	En cours Pas de résultat
Progression Free Pancreatic Adenocarcinoma After Platinum-Based Chemotherapy (NCT03404960)	Phase 1/2	– Niraparib + nivolumab – Niraparib + ipilimumab	Recrutement en cours Pas de résultat

3.3 Historique d'autorisation de mise sur le marché

Le niraparib a été reconnu comme médicament orphelin le 4 août 2010.

Une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative et de cohorte a été accordée le 15 septembre 2017, pour une prescription après réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) ; 34 patientes ont eu accès au traitement au 11 décembre 2017.

Le produit est soumis à prescription hospitalière, réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie (PRS) ; il nécessite une surveillance particulière pendant le traitement (SPT).

³ Seuls les essais de phases II, III et IV ont été recherchés.

Le niraparib fait l'objet d'un plan de gestion de risques et d'une demande d'études cliniques complémentaires sur les risques potentiels identifiés (SMD et MAL, autres tumeurs primaires secondaires).

Le niraparib a reçu une AMM européenne centralisée le 16 novembre 2017 en monothérapie pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, sensible au platine et récidivant, qui sont en réponse (réponse complète ou réponse partielle) à une chimiothérapie à base de platine.

3.4 Historique du remboursement

Il s'agit d'une première demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics

La demande concerne des gélules de 100 mg, en boîtes de 28, 56 ou 84 gélules, pour un traitement respectivement de 100, 200 et 300 mg par jour.

Le prix revendiqué par l'industriel est ■■■■■ € PPTTC pour la boîte de 84 gélules, ■■■■■ € pour la boîte de 56 gélules et ■■■■■ € pour la boîte de 28 gélules.

La dépense annuelle moyenne par patiente, au prix revendiqué par l'industriel, est estimée à ■■■■■ € pour une patiente présentant la mutation BRCA et ■■■■■ € pour les patientes ne présentant pas la mutation BRCA.

3.5 Population cible

L'industriel a estimé la population cible comme suit :

- Selon l'InVS, l'incidence du cancer de l'ovaire a été estimé à 4575 nouveaux patientes en 2015 ;
- Les cancers épithéliaux représentent 90 % des cancers de l'ovaire, soit 4117 patients atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire ;
- Le type séreux représente 80 à 85 % des cancers épithéliaux, soit entre 3294 et 3499 patientes ;
- Le type haut grade représente 85 % de l'histologie séreuse, soit entre 2800 et 2975 patientes ;
- La population de patientes en rechute suite à une chimiothérapie de 1^{ère} ligne à base de sels de platine est de 75 % de patientes en stade avancé, soit 2100 à 2231 patientes ;
- Lorsque l'intervalle libre est supérieur à 6 mois, les patientes ont une rechute dite sensible au platine et leur fréquence est estimée entre 70 et 80 % dans la population générale, soit 1470 à 1785 patientes ;
- Le traitement standard de 2^{ème} ligne comprend notamment une association à base de sels de platine, dont le taux de réponse est de l'ordre de 66 % chez les patientes sensibles au platine, soit entre 970 et 1178 patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire épithélial séreux de haut grade seraient en réponse à une chimiothérapie à base de platine et seraient donc susceptibles de recevoir un traitement d'entretien par ZEJULA ;

La population cible de ZEJULA est estimée entre 970 et 1 200 patients par an.

A noter que lors de la première année de mise à disposition de ce traitement, un certain nombre de patientes n'ayant pas reçu ZEJULA en traitement d'entretien en deuxième ligne pourraient en bénéficier lors des lignes suivantes. On peut considérer que la proportion de patientes susceptibles de recevoir du niraparib en traitement d'entretien de 3^{ème} ligne ou plus est de 32% (réparti-

tion dans l'étude ENGOT-OV16/NOVA), **soit entre 450 et 550 patientes supplémentaires** susceptibles d'être traitées par ZEJULA en troisième ligne et plus.

4. Annexe 4 – Analyse critique détaillée de l'étude médico-économique

4.1 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 18/12/2017) ;
- Rapport technique « Modèle coût-efficacité du ZEJULA® (Niraparib) dans le cancer de l'ovaire sensible au platine et récidivant » et ses annexes (version 13/12/2017) ;
- Version électronique du modèle économique au format Excel (version 15/12/2017)

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Rapport soumis à la Commission de la transparence (note d'intérêt thérapeutique) ;
- Bibliographies du rapport de présentation et du rapport technique ;
- Rapport soumis au CEPS (note d'intérêt économique).

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

4.2 Objectif de l'étude d'efficience

L'évaluation vise à estimer le ratio différentiel coût-résultat du niraparib en comparaison aux autres traitements envisageables, chez les patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, sensible au platine et récidivant, qui sont en réponse (réponse complète ou réponse partielle) à une chimiothérapie à base de platine, en distinguant d'une part les patientes ayant la mutation BRCA et d'autre part les patientes n'ayant pas la mutation BRCA.

Analyse HAS

L'objectif est adapté à la demande de remboursement.

4.3 Élément soulevant une réserve méthodologique majeure

ZEJULA (niraparib) est indiqué en monothérapie pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, sensible au platine et récidivant, et qui sont en réponse (réponse complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de sel de platine.

L'industriel a réalisé l'analyse médico-économique dans deux sous-populations en fonction de la présence de la mutation BRCA.

En l'absence de données matures de survie globale, l'estimation de la survie globale repose sur l'hypothèse d'une corrélation entre la survie globale et la survie sans progression et le calcul d'un ratio SG/SSP dont la validité méthodologique n'est pas démontrée. L'approche méthodologique proposée par l'industriel et l'analyse critique réalisée par la HAS sont détaillées ci-dessous.

4.3.1 Dans la population de patientes ne présentant pas la mutation BRCA

Dans l'étude pivot NOVA, la comparaison de niraparib *versus* la surveillance active a mis en évidence une différence sur la survie sans progression (SSP) avec une médiane de SSP de 9,3 mois (IC95% : [7,2 ; 11,2]) dans le bras niraparib *versus* 3,9 mois (IC95% : [3,7 ; 5,5]) dans le bras placebo, soit une réduction du risque de progression ou de décès de 55% (HR = 0,45 ; IC95% : [0,338 ; 0,607] ; $p < 0,0001$) en faveur de niraparib et une amélioration de la médiane de SSP de +5,4 mois en valeur absolue.

A la date de l'analyse (*cut-off* du 30 mai 2016), aucune différence sur la survie globale n'a été observée entre le bras niraparib et le bras surveillance active. La médiane de survie globale n'a été atteinte dans aucun des bras comparés (moins de 24% d'événements observés).

L'industriel propose d'extrapoler la SG à partir de la SSP, en appliquant un ratio SG/SSP estimé à partir de différentes sources, en référence à l'étude de Matulonis *et al.* 2015 qui analyse la corrélation entre SSP et SG dans le cancer de l'ovaire.

La publication a mis en évidence que l'analyse des essais randomisés récents de phase 2/3 évaluant des thérapies ciblées chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire sensible au platine et récidivant a échoué à montrer une corrélation entre les résultats de la SSP et de l'OS ($n=6$ / 7 essais évalués)⁴.

Les auteurs précisent que la corrélation est d'autant plus difficile à établir que la SG est longue et que le nombre de lignes de traitement est important au-delà du traitement évalué (difficulté à observer les événements dans un premier temps et difficulté à attribuer la différence de survie au traitement dans un second temps). Or, c'est précisément le cas dans la situation évaluée (cf. tableau 1 ci-dessous).

Tableau 4. Déterminants d'une éventuelle corrélation entre SSP et SG selon Matulonis *et al.* et mise en regard des éléments présentés dans le dossier technique.

Publication de Matulonis <i>et al.</i> 2015	Rapport technique Zejula
Éléments en défaveur de la corrélation OS/PFS	
Une survie globale longue « obtaining sufficient OS events to facilitate statistical analyses may require long follow-up in settings (such as ovarian cancer) in which the duration of OS is long. »	« Les taux de survie globale à 5 ans sont en outre plus élevés pour les patientes avec une mutation BRCA (44 à 52%) par rapport aux patientes non mutées (36%) » (RT p.18)
Une durée post-progression longue « The degree of correlation between PFS and OS is affected by the duration of the postprogression survival (PPS) period, with a longer PPS period potentially leading to a dilution of the PFS treatment effect »	« compte-tenu de la nature chronique du cancer de l'ovaire en rechute, même en cas de maladie sensible au platine, plusieurs rechutes se succèdent au cours du temps. » (RT p.20)
Plusieurs lignes de traitement « as more treatments become available, the correlation between PFS and OS is at risk of being compromised by postprogression therapies »	« en raison du nombre important des rechute(s) successive(s), et en conséquence de l'hétérogénéité des différentes lignes de traitement qui seront proposées en post-progression(s), l'interprétation de la survie globale [35] dépendra de l'efficacité de la séquence thérapeutique totale sans pouvoir attribuer le bénéfice à un traitement en particulier. » (RT p.21)

⁴ « A number of recent randomized phase 2/3 trials evaluating targeted therapies in first-line or relapsed ovarian cancer settings have failed to show a correlation between PFS and OS outcomes » (Matulonis *et al.*, 2015).

Publication de Matulonis <i>et al.</i> 2015	Rapport technique Zejula
Eléments en faveur de la corrélation OS/PFS	
Absence de crossover <i>« the potential to detect an OS benefit in these trials was limited by postprogression crossover »</i>	<i>« Les patientes des bras placebo n'étaient autorisés à aucun moment à passer dans le bras niraparib (pas de cross-over). » (RT p.32)</i>
Distinction en fonction du statut mutationnel BRCA <i>« a positive correlation may be observed in a suitable trial involving only those patients with a BRCA1/2 mutation »</i>	<i>« L'étude ENGOT-OV10/NOVA était un essai de phase III multicentrique, international, randomisé, en double aveugle versus placebo (essai de supériorité) ayant recruté 2 cohortes indépendantes de patientes :</i> <i>- patientes atteintes d'un cancer avec une mutation germinale BRCA ou une variante génétique du gène BRCA ou une délétion suspecte : cohorte BRCA mutées (203 patientes) ;</i> <i>- patientes atteintes d'un cancer sans mutation germinale de BRCA : cohorte non-BRCA mutées (350 patientes). » (RT p.29)</i>

Si le design de l'essai NOVA présente les deux caractéristiques évoquées comme pouvant être en faveur d'une corrélation entre la SSP et la SG (cross-over non autorisé au protocole et essai mené dans deux cohortes distinctes, définies en fonction du statut mutationnel), les éléments présentés dans la publication et dans le dossier pour établir cette corrélation dans les conditions de l'essai NOVA sont insuffisants pour valider une éventuelle corrélation.

En conclusion, cette approche ne peut pas être retenue pour renseigner le RDCR de ZEJULA versus la surveillance active, au regard des données disponibles à ce jour.

4.3.2 Dans la population de patientes présentant la mutation BRCA

Dans l'étude pivot NOVA, la comparaison niraparib vs surveillance active a mis en évidence une différence sur la SSP, avec une médiane de SSP de 21 mois (IC95% : [12,9 ; NE]) dans le bras niraparib versus 5,5 mois (IC95% : [3,8 ; 7,2]) dans le bras placebo, soit une réduction du risque de progression ou de décès de 73% en faveur de niraparib (HR = 0,27 ; IC95% : [0,173 ; 0,410] ; p < 0,0001) et une amélioration de la médiane de SSP de +15,5 mois en valeur absolue.

A la date de l'analyse (cut-off du 30 mai 2016), aucune différence sur la survie globale n'a été observée entre le bras niraparib et le bras surveillance active. La médiane de survie globale n'a été atteinte dans aucun des bras comparés (moins de 13% d'évènements observés).

Dans cette sous-population également, l'industriel propose d'extrapoler la SG à partir de la SSP, en appliquant un ratio SG/SSP estimé à partir de différentes sources.

Suivant le même raisonnement que dans la population sans mutation BRCA, cette approche ne peut pas être retenue pour renseigner le RDCR de ZEJULA vs la surveillance active.

L'estimation d'une corrélation entre la survie sans progression et la survie globale, ou l'identification et la quantification d'autres facteurs prédictifs de la survie globale constituent une piste de recherche nécessaire pour modéliser les résultats de santé associés aux traitements des cancers dont la survie se prolonge et dont les lignes de traitement se multiplient. Une attention particulière devrait être portée aux conditions de validité de l'estimation de la corrélation et au choix du modèle.

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

5.1 Objectif de l'analyse proposée

L'objectif de l'analyse est de mesurer les conséquences budgétaires sur les trois premières années de la commercialisation de ZEJULA, dont l'initiation sur le marché est prévue en janvier 2019.

Analyse HAS

L'objectif de l'analyse est adapté au cadre de la demande de remboursement.

5.2 Élément soulevant une réserve méthodologique majeure

Les postes de coûts pris en compte dans l'analyse d'impact budgétaire sont le traitement, le suivi avant progression de la pathologie, la prise en charge des événements indésirables, et la prise en charge hospitalière des patientes suite à la progression de la pathologie.

Le coût de prise en charge des patientes dépend donc notamment du moment auquel surviennent la rechute (durée de l'état pré-progression) et le décès (durée de l'état post-progression). Les durées moyennes de survie dans les états de pré-progression et post-progression⁵, directement extraites du modèle coût-efficacité, ont été prises en compte dans l'analyse d'impact budgétaire. Or, telle que décrite dans la section 4.3, l'estimation de la survie globale repose sur l'hypothèse d'une corrélation entre la survie globale et la survie sans progression et le calcul d'un ratio SG/SSP dont la validité méthodologique n'est pas démontrée.

De plus, bien que l'analyse d'impact budgétaire soit limitée à un horizon temporel de trois ans, on observe que plus de la moitié des patientes sont décédées à trois ans pour les patientes sous surveillance active, 9% et 34% des patientes traitées par niraparib, respectivement avec et sans mutation BRCA (cf. Tableau 5). L'estimation de la survie globale a donc un impact certain sur les résultats de l'analyse d'impact budgétaire.

Cette approche ne peut pas être retenue pour renseigner l'impact budgétaire de ZEJULA versus la surveillance active.

⁵ Durée moyenne dans l'état post-progression = durée moyenne de la survie globale – durée moyenne dans l'état pré-progression

Tableau 5 : Durée moyenne de survie par année, avant et après progression, selon le statut BRCA de la patiente et la stratégie de prise en charge

	Première année		Deuxième année		Troisième année	
	Pré-prog.	Post-prog.	Pré-prog.	Post-prog.	Pré-prog.	Post-prog.
Patientes BRCA mutées						
Niraparib	0,80	0,17	0,45	0,47	0,28	0,63
Surveillance active	0,51	0,43	0,06	0,63	0,01	0,46
Patientes non-BRCA mutées						
Niraparib	0,67	0,31	0,25	0,58	0,12	0,54
Surveillance active	0,47	0,49	0,06	0,64	0,01	0,43

6. Annexe 6 – Echange avec l'industriel

L'analyse critique du dossier n'a pas donné lieu à un échange technique.

Bibliographie

HAS. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. Saint-Denis la Plaine 2011: HAS.
Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf

Matulonis UA, Oza AM, Ho TW, Ledermann JA. Cancer. 2015 Jun 1;121(11):1737-46. doi: 10.1002/cncr.29082. Epub 2014 Oct 21. Intermediate clinical endpoints: a bridge between progression-free survival and overall survival in ovarian cancer trials.

~



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