



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS D'EFFICIENCE

Tecentriq[®] (Atezolizumab)
Roche

Date de validation par la CEESP : 9 octobre 2018

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

Sommaire

1. Avis de la CEESP	5
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
1.2.1 En ce qui concerne l'efficacité	6
1.3 Sur l'analyse d'impact budgétaire	6
1.3.1 En ce qui concerne la conformité méthodologique	6
1.3.1 En ce qui concerne l'impact budgétaire	6
1.4 Conclusion de la Commission	7
2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	8
3. Annexe 1 – Contexte de la demande	10
3.1 Objet de la demande	10
3.2 Produit et indication concernés par la demande	10
3.3 Historique d'autorisation de mise sur le marché	13
3.4 Historique du remboursement	13
3.5 Population cible	14
4. Annexe 2 – Synthèse de l'analyse critique	15
5. Annexe 3 – Synthèse des résultats et des principales sources d'incertitude	21
6. Annexe 4 – Analyse critique détaillée de l'étude d'efficacité	22
6.1 Documents support de l'analyse critique	22
6.2 Objectif de l'étude d'efficacité	22
6.3 Choix structurants	23
6.3.1 L'analyse économique et le choix du critère de résultat	23
6.3.2 La perspective	23
6.3.3 L'horizon temporel et l'actualisation	23
6.3.4 La population d'analyse	24
6.3.5 Les stratégies comparées	24
6.4 La modélisation	25
6.4.1 La population simulée	25
6.4.2 La structure du modèle	28
6.4.3 Prise en compte de la dimension temporelle	28
6.4.4 Estimation de la répartition de la cohorte dans les différents états du modèle	30
6.4.5 Estimation des probabilités de survenue d'événements intercurrent	38
6.4.6 Processus de validation	40
6.5 Mesure et valorisation des états de santé	41
6.5.1 Méthode et données	41
6.5.2 Résultats de santé	43
6.6 Mesure et valorisation des coûts	44
6.6.1 Coûts pris en compte	44
6.6.2 Mesure, valorisation et calcul des coûts	44
6.6.3 Résultats de l'analyse de coût	46
6.7 Analyse de référence : Résultats et analyses de sensibilité	47
6.7.1 Résultats de l'étude d'efficacité	47
6.7.2 Analyse de l'incertitude	49
6.8 Analyse en scénario	58
6.9 Discussion et conclusion	60
6.9.1 Discussion par l'industriel de ses résultats	60

6.9.2	Analyse et conclusion de la HAS.....	60
7.	Annexe 5 – Analyse critique détaillée du modèle d’impact budgétaire	62
7.1	Objectif de l’analyse proposée	62
7.2	Choix structurants de l’analyse d’impact budgétaire.....	62
7.3	Méthode et hypothèses	63
7.4	Mesure et valorisation des coûts.....	66
7.5	Résultats de l’analyse d’impact budgétaire.....	67
7.6	Analyses de sensibilité du modèle d’impact budgétaire	68
8.	Annexe 6 – Echange avec l’industriel	71
9.	Bibliographie.....	72

1. Avis de la CEESP

1.1 Sur le contexte

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

Conformément à l'indication définie lors de l'AMM, la demande de remboursement concerne la population des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure. En tenant compte de cette indication, le chiffre d'affaires annuel prévisionnel a été estimé à [REDACTED] après deux années de commercialisation.

L'industriel revendiquait une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) sur l'ensemble de l'indication de l'AMM.

Dans son avis du 30 mai 2018, la commission de la transparence a rendu un avis favorable à la prise en charge dans un périmètre restreint de l'indication concernée, considérant un SMR insuffisant dans le traitement des patients présentant un réarrangement du gène ALK (ALK+). Atezolizumab a obtenu une ASMR IV versus docétaxel (à l'exclusion des patients ALK+).

A la date du 22/01/2018, 35 essais de phases III sont répertoriés dans la base clinical trials, dont 9 dans le CBNPC. Ces essais laissent présager de futures revendications dans le CBNPC chez des patients naïfs de chimiothérapie ou dans des localisations différentes (p.ex. ovaire, rein, prostate).

Cet avis fait suite à l'avis de la CEESP du 13/03/2018 portant sur l'évaluation économique du Tecentriq® (Atezolizumab) dans la même indication.

Ce nouvel avis intervient après le dépôt d'un nouveau dossier d'évaluation économique par l'industriel le 18/05/2018, visant à apporter des éléments complémentaires susceptibles de lever les réserves méthodologiques majeures émises dans le précédent avis de la CEESP sur l'évaluation de l'efficacité du Tecentriq® (Atezolizumab) en sous-population et sur l'évaluation de son impact budgétaire.

1.2 Sur l'analyse de l'efficacité

1.2.1 En ce qui concerne la conformité méthodologique

Le dossier déposé par l'industriel vise à évaluer l'efficacité d'atezolizumab chez les patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure.

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat d'atezolizumab dans la population de l'indication est acceptable, bien qu'elle soulève plusieurs réserves mineures (cf. tableau de synthèse des réserves p.7).

Seules les limites méthodologiques ayant conduit à des réserves importantes ou majeures ont été corrigées. Les autres limites soulevées lors du précédent examen n'ont pas été levées par l'industriel.

La réalisation d'analyses en sous-population est pertinente au regard des indications spécifiques de plusieurs comparateurs (pembrolizumab, pemetrexed). Dans le précédent dossier, l'industriel avait présenté une analyse d'efficacité par sous-populations en analyse de référence ; cette analyse avait fait l'objet d'une réserve majeure portant sur l'absence de données en sous-population

pour certains comparateurs, ce qui ne permet pas de considérer les résultats des méta-analyses dans chacune des sous-populations comme robustes. Dans ce dossier, cette analyse en sous-population a été présentée par l'industriel en analyse complémentaire et l'interprétation de leurs résultats n'est considérée qu'à titre exploratoire. La réserve majeure émise sur l'analyse de référence dans le précédent dossier n'a donc plus d'objet. Toutefois, les limites méthodologiques identifiées lors du précédent examen demeurent, ce qui invalide les résultats de ces analyses. En conséquence, ils ne seront pas présentés.

1.2.1 En ce qui concerne l'efficacité

Atezolizumab n'est pas efficace au prix revendiqué dans la stratégie de prise en charge du CBNPC après une chimiothérapie, en retenant docetaxel, erlotinib et nivolumab comme comparateurs. Atezolizumab n'est pas sur la frontière d'efficacité.

Ce résultat est particulièrement robuste. Aucune des analyses de sensibilité réalisées pour explorer l'incertitude structurelle ou paramétrique ne remet en cause cette conclusion.

L'analyse probabiliste montre qu'atezolizumab n'est pas équivalent à nivolumab sur le critère de l'efficacité, au prix revendiqué. Ainsi, pour une disposition à payer de 150 000 €/QALY, la probabilité qu'atezolizumab soit l'option efficace est inférieure à 10% alors que celle de nivolumab est de 50%. La probabilité qu'atezolizumab soit l'option efficace ne dépasse jamais 20%, quelle que soit la disposition à payer.

Le seul paramètre susceptible d'influer sur l'efficacité d'atezolizumab est son prix. Les analyses présentées par l'industriel montrent que

- la conclusion n'est pas modifiée pour une réduction du prix de 15% et
- pour une réduction du prix de 40% (██████ € TTC), atezolizumab est sur la frontière d'efficacité avec un RDCR de 94 000€/QALY versus erlotinib et il présente la probabilité la plus forte de maximiser le bénéfice net (44%) jusqu'à une disposition à payer de 300 000 €/QALY.

Une analyse réalisée par le SEESP montre qu'il faut une réduction de 25% du prix d'atezolizumab pour que le produit soit sur la frontière d'efficacité, avec un RDCR estimé à 120 000 €/QALY.

1.3 Sur l'analyse d'impact budgétaire

1.3.1 En ce qui concerne la conformité méthodologique

L'analyse d'impact budgétaire a pour objectif d'estimer l'impact d'atezolizumab sur les dépenses d'assurance maladie consacrées à la prise en charge pré-progression du CBNPC localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure. L'impact budgétaire est estimé dans un contexte incluant déjà deux immunothérapies (nivolumab et pembrolizumab).

La méthode sur laquelle repose l'analyse d'impact budgétaire est acceptable, bien qu'elle soulève une réserve importante sur l'estimation de la population cible, non mise à jour suite à l'avis de la Commission de la transparence de mai 2018. Les résultats présentés dans cet avis sont les résultats mis à jour par le SEESP.

1.3.1 En ce qui concerne l'impact budgétaire

En retenant la population cible estimée par la Commission de la transparence (8 580 patients en 2018), l'introduction d'atezolizumab dans la prise en charge génère un impact budgétaire estimé à ████████ d'euros cumulés sur 3 ans, en considérant un transfert de parts de marché de nivolumab et une montée en charge quasi nulle la première année.

Les principaux éléments qui peuvent modifier cet impact budgétaire sont le prix et les parts de marché d'atezolizumab et de nivolumab.

Pour une réduction de prix de 25%, correspondant au prix maximum pour que l'atezolizumab ne soit plus dominé, l'atezolizumab permettrait d'économiser [REDACTED] € sur trois ans.

Ces estimations de l'impact budgétaire reposent sur deux hypothèses insuffisamment établies sur les parts de marché. Selon la première [REDACTED]

[REDACTED]. Selon la seconde, [REDACTED]. Ces deux hypothèses sont susceptibles de sous-estimer l'impact budgétaire. [REDACTED]

1.4 Conclusion de la Commission

Considérant l'état actuel des connaissances, la CEESP conclut que :

- Au prix revendiqué, l'atezolizumab n'est pas efficient sur l'ensemble de son indication ; il n'est pas sur la frontière d'efficience constituée par le docetaxel, l'erlotinib et le nivolumab. L'analyse exploratoire menée sur les sous-populations ne permet pas d'évaluer l'efficience du produit dans ces sous-populations.
- La réduction du prix d'atezolizumab est une condition de son efficience. Il faut une réduction du prix revendiqué d'au moins 25% pour qu'il ne soit plus dominé (RDCR = 120 000 €/QALY).
- L'impact budgétaire calculé par le SEESP ([REDACTED] cumulé sur 3 ans) suppose [REDACTED]. Or, l'avis de la Commission de la transparence, publié en mai 2018, souligne que la place d'atezolizumab vis-à-vis du nivolumab ou du pembrolizumab n'est pas connue, en l'absence de données comparatives.

Au vu de ces éléments, la CEESP considère que le prix de l'atezolizumab devrait être très significativement réduit afin d'une part, que le produit soit sur la frontière d'efficience avec une probabilité forte de maximiser le bénéfice net et, d'autre part, que son introduction dans la stratégie thérapeutique n'engendre pas un impact budgétaire positif.

Par ailleurs, à l'occasion de ce dossier, la CEESP attire l'attention sur les conséquences des modifications de posologie du nivolumab sur ses coûts de traitement et donc son efficience. Si cette modification de la posologie se fait à prix par mg inchangé, le coût de traitement augmente mécaniquement et détériore l'efficience de nivolumab, et ce dans toutes les indications concernées. Seule une baisse du coût par mg de nivolumab permettra de rétablir les conditions actuelles de l'efficience de ce produit.

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 sur l'analyse d'efficacité principale

Libellé de la réserve	-	+	++
Choix structurants			
Population d'analyse La population d'analyse n'est pas homogène en termes de comparateurs. L'efficacité ne peut être interprétée que versus les options cliniquement pertinentes pour tous les patients L'absence d'une sous-population définie sur la mutation EGFR est critiquable : les patients sont pris en charge avec une ligne supplémentaire et rien ne garantit que l'efficacité relative d'atezolizumab soit équivalente	-		
Modélisation			
Population simulée La population simulée n'est pas représentative de la population réelle du fait de certains critères d'inclusion/exclusion de l'essai clinique OAK (rechute précoce, score ECOG et espérance de vie à l'inclusion traduisant un état de santé favorable). La proportion de patients pour lesquels l'efficacité de tecentriq n'est pas étudiée ne peut être considérée comme marginale (Selon barlesi et al. (2016), 28,3% de patients ECOG≥2 et 36,4% de rechute après 6 mois)	-		
Les durées de traitement des comparateurs (hors docetaxel et erlotinib) sont fixées de manière arbitraire, mais testées en analyse de sensibilité.	-		
Gestion de la dimension temporelle L'hypothèse d'un effet traitement relatif d'atezolizumab appliqué sur toute la durée de simulation est insuffisamment justifiée. L'hypothèse de non proportionnalité des effets relatifs n'a été testée que versus docetaxel (incertitude sur erlotinib). L'hypothèse de proportionnalité versus nivolumab est acceptable considérant les mécanismes d'actions des deux produits.	-		
Source de données pour estimer les courbes de survie Les courbes de survie des comparateurs sont construites en référence aux courbes de survies d'atezolizumab produites dans la méta-analyse, alors que les courbes de survie d'atezolizumab intégrées dans la modélisation sont directement fondées sur les données de l'essai clinique AOK.	-		
Méta-analyse Non justification de l'inclusion de pemetrexed dans le réseau, et non discussion de l'impact potentiel sur les estimations, malgré une demande d'explication formulée par la HAS lors de l'échange technique.	-		
Mesure et valorisation des états de santé et des coûts			
L'estimation des scores d'utilité génère une incertitude sur l'évaluation des QALYs. Hétérogénéité des sources pour l'évaluation des scores d'utilité en SSP et SPP. L'absence de différence observée entre SSP et SPP dans l'essai OAK conduit à s'interroger sur la validité des données recueillies.	-		
Résultat et exploration de l'incertitude			
Réalisation des analyses de sensibilité déterministes deux à deux, ne permettant pas d'identifier les paramètres susceptibles de modifier la frontière d'efficacité. La domi-	-		

Libellé de la réserve	-	+	++
nance généralisée ne pouvant être directement observée, les RDCR issus de ces analyses de sensibilité ne sont pas directement interprétables.			
Exploration partielle de l'incertitude générée par les estimations d'effet traitement relatif.	-		

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

Libellé de la réserve	-	+	++
La population cible ne correspond pas à la population cible définie par la Commission de la transparence publié le 30 mai 2018, soit avant le dépôt du dossier définitif suite à l'échange technique (27 juin 2018)		+	
L'exploration de l'incertitude est incomplète	-		

3. Annexe 1 – Contexte de la demande

3.1 Objet de la demande

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

Conformément à l'indication définie lors de l'AMM, la demande de remboursement concernait la population des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure. Dans son avis du 30 mai 2018, la commission de la transparence a rendu un avis favorable à la prise en charge dans un périmètre restreint de l'indication concernée, considérant un SMR insuffisant dans le traitement des patients présentant un réarrangement du gène ALK (ALK+).

L'industriel revendiquait une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) et a obtenu une ASMR IV versus docétaxel (à l'exclusion des patients ALK+).

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

Cet avis fait suite à l'avis de la CEESP du 13/03/2018 portant sur l'évaluation économique du Tecentriq® (Atezolizumab) dans la même indication.

Ce nouvel avis intervient après le dépôt d'un nouveau dossier d'évaluation économique par l'industriel le 18/05/2018, visant à apporter des éléments complémentaires susceptibles de lever les réserves méthodologiques majeures émises dans le précédent avis de la CEESP sur l'évaluation de l'efficacité du Tecentriq® (Atezolizumab) en sous-population et sur l'évaluation de son impact budgétaire.

3.2 Produit et indication concernés par la demande

TECENTRIQ® (Atezolizumab) est une immunothérapie spécifique, premier représentant des anti-PD-L1. Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé, conçu pour réactiver le système de défense immunitaire contre les tumeurs.

Les programmes de développement clinique des anti-PD1 (nivolumab, pembrolizumab) et de l'anti-PD-L1 (atezolizumab) ont été concomitants.

En se liant au récepteur PD-L1 exprimé à la surface des cellules tumorales, l'atezolizumab bloque les interactions de PD-L1 avec les récepteurs PD-1 et B7-1 présents sur les cellules T. L'inhibition de la réponse immunitaire dirigée contre les cellules cancéreuses, induite par ces interactions, est levée.

Indication

TECENTRIQ® (Atezolizumab), en monothérapie, est indiqué chez les patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure. Les patients avec mutations activatrices de l'EGFR ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif) doivent également avoir reçu une thérapie ciblée avant de recevoir Tecentriq® (Atezolizumab).

Avec 45 222 nouveaux cas en 2015 (Haute Autorité de Santé, 2016), le cancer bronchique représente 11% de l'ensemble des cancers incidents. Les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) sont la forme la plus fréquente de cancer bronchique (environ 85% des cas).

Dans le CBNPC, la survie nette standardisée à 5 ans a été estimée à 17% sur la période 2005-2010 (INCa. 2015.). Pour documenter la survie dans l'indication demandée, l'industriel cite une étude réalisée sur 27 patients, traités par docétaxel en échec d'une chimiothérapie à base de sels de platine, observant une médiane de survie globale inférieure à un an (8,5 mois et 22% de taux de survie à 12 mois) (Robinet, Thomas et Pérol 2000).

Stratégie thérapeutique

La description de la prise en charge et de la place du produit dans la stratégie thérapeutique repose sur les recommandations de l'INCa 2015 et sur le référentiel OMEDIT Rhône-Alpes (mise à jour 2017).

Concernant les patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique, les stratégies thérapeutiques recommandées après échec d'une chimiothérapie de 1^o ligne dépend du statut histologique et de la présence d'éventuelles anomalies moléculaires.

En l'absence de mutation activatrice de l'EGFR et de réarrangement de ALK, les traitements recommandés sont le nivolumab, le docétaxel et l'erlotinib. Le pemetrexed, est également recommandé pour les cancers bronchiques non épidermoïdes.

Tableau 43 : Protocoles recommandés après une chimiothérapie à base de sels de platine dans les différentes formes de CBNPC (référentiel INCa et AURA)

Type de CBNPC	Protocoles recommandés
Carcinome épidermoïde	<ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab : 3mg/kg toutes les deux semaines, PS 0-1 • Docétaxel : 75 mg/m² J1 tous les 21 jours • Erlotinib 150 mg/j • (Pembrolizumab chez les patients exprimant PDL1)*
Cancers non-épidermoïdes	<ul style="list-style-type: none"> • Docétaxel : 75 mg/m² J1 tous les 21 jours • Pemetrexed 500 mg/m² J1 tous les 21 jours sous couvert d'acide folique et vitamine B12 • Nivolumab : 3mg/kg toutes les deux semaines, PS 0-1 • Erlotinib 150 mg/j • (Pembrolizumab chez les patients exprimant PDL1)*

*pembrolizumab inclus dans la mise à jour en 2017 du référentiel Auvergne-Rhône-Alpes

En cas de mutation activatrice de l'EGFR (mutation retrouvée dans 10% des cas de CBNPC), chez un patient traité initialement par ITK de l'EGFR une chimiothérapie à base de sels de platine doit être utilisée, sauf en cas de mutation de résistance T790M. L'osimertinib (Tagrisso®) dispose d'une AMM dans cette indication, mais ne dispose pas d'un prix public et n'est pas pris en charge par l'Assurance maladie à ce jour.

En cas de translocation ALK (présent chez 3,2% des patients) un traitement par crizotinib est indiqué à partir de la 1^o ligne. En cas de progression lente et peu symptomatique, il est possible de poursuivre le crizotinib, avec une réévaluation précoce. Dans les autres cas, le ceritinib est le traitement standard.

Le docétaxel est le traitement de référence en 3^o ligne chez les patients présentant une mutation EGFR ou une translocation ALK.

Place dans la stratégie thérapeutique

En l'absence de mutation activatrice EGFR ou translocation ALK, l'industriel positionne TECENTRIQ en 2^o ligne de traitement. En cas de mutation activatrice EGFR ou translocation ALK, l'industriel positionnait TECENTRIQ en 3^o ligne de traitement lors du premier dépôt, après une thérapie ciblée et une chimiothérapie à base de sels de platine.

Dans son avis du 30 mai 2018, la Commission de la Transparence a considéré que TECENTRIQ, en monothérapie, représente une alternative au nivolumab ou au pembrolizumab (uniquement en cas de tumeur avec surexpression PD-L1 \geq 1%), après échec d'une chimiothérapie à base de sels de platine, en 2nde ligne ou plus, chez les patients ayant un CBNPC localement avancé ou métastatique, épidermoïde ou non épidermoïde. En l'absence de donnée comparative, la place de TECENTRIQ vis-à-vis du nivolumab ou du pembrolizumab n'est pas connue.

Chez les patients EGFR mutés, la place de l'atezolizumab reste à étudier avec un niveau de preuve optimal. Chez les patients ayant un réarrangement ALK (ALK+), l'atezolizumab n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique faute de donnée clinique.

Essais cliniques en cours dans le CBNPC

Tableau 3 : Essais cliniques de phase III dans le traitement du CNBC recensés par le site Clinicaltrials¹ (consulté le 01/01/2018)

- 1 *A Study of Atezolizumab Compared With Gemcitabine Plus (+) Cisplatin or Carboplatin in Participants With Stage IV Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (IMpower111)*
Patients : Chemotherapy Naive Patients With Stage IV Squamous Non-Small Cell Lung Cancer
Compareurs : Bras A : Atezolizumab ; Bras B : Gemcitabine + Cisplatin/Carboplatin
- 2 *A Study of Atezolizumab in Combination With Carboplatin or Cisplatin + Pemetrexed Compared With Carboplatin or Cisplatin + Pemetrexed in Participants Who Are Chemotherapy-Naive and Have Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (IMpower 132)*
Patients : Patients Who Are Chemotherapy-Naive and Have Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer
Compareurs : Bras A Atezolizumab + Carboplatin or Cisplatin + Pemetrexed ; Bras B : Carboplatin or Cisplatin + Pemetrexed
- 3 *A Study of Atezolizumab Compared With Chemotherapy in Treatment Naïve Participants With Locally Advanced or Recurrent or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Who Are Deemed Unsuitable For Platinum-Containing Therapy*
Patients : Patients With Treatment Naïve Advanced or Recurrent (Stage IIIb Not Amenable for Multimodality Treatment) or Metastatic (Stage IV) Non-Small Cell Lung Cancer Who Are Deemed Unsuitable for Platinum-Containing Therapy
Compareurs : Bras A : atezolizumab ; Bras B : Single Agent Chemotherapy (Vinorelbine or Gemcitabine)

¹ Essais de phase III ayant la survie sans progression ou la survie globale comme critère d'évaluation (hors les essais recrutant exclusivement des populations asiatiques).

- 4 *A Study of Atezolizumab Compared With Docetaxel in Participants With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Failed Platinum-Containing Therapy*
Patients : Patients With Non-Small Cell Lung Cancer After Failure With Platinum Containing Chemotherapy
Compareurs : Bras A : atezolizumab ; Bras B : Docetaxel
- 5 *A Study of Atezolizumab in Combination With Carboplatin + Paclitaxel or Carboplatin + Nab-Paclitaxel Compared With Carboplatin + Nab-Paclitaxel in Participants With Stage IV Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [IMpower131]*
Patients : Chemotherapy-Naive Patients With Stage IV Squamous Non-Small Cell Lung Cancer
Compareurs : Bras A : Atezolizumab + Paclitaxel + Carboplatin ; Bras B : Atezolizumab + Nab-Paclitaxel + Carboplatin
- 6 *A Study of Atezolizumab (MPDL3280A) Compared With a Platinum Agent (Cisplatin or Carboplatin) + (Pemetrexed or Gemcitabine) in Participants With Stage IV Non-Squamous or Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [IMpower110]*
Patients : PD-L1-Selected, Chemotherapy-Naive Patients With Stage IV Non-Squamous Or Squamous Non-Small Cell Lung Cancer
Compareurs : Bras A : (Carboplatin/ Cisplatin) + (Pemetrexed/ Gemcitabine) ; Bras B : Atezolizumab
- 7 *Study to Assess Safety and Efficacy of Atezolizumab (MPDL3280A) Compared to Best Supportive Care Following Chemotherapy in Patients With Lung Cancer [IMpower010]*
Patients : Patients With Completely Resected Stage IB-III A Non-Small Cell Lung Cancer
Compareurs : Bras A : Atezolizumab ; bras B Best Supportive Care (cisplatin-based chemotherapy (cisplatin plus either vinorelbine or docetaxel or gemcitabine or pemetrexed [non-squamous cell NSCLC only])
- 8 *A Study of Atezolizumab in Combination With Carboplatin Plus (+) Nab-Paclitaxel Compared With Carboplatin+Nab-Paclitaxel in Participants With Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)*
Patients : chemotherapy-naive participants with Stage IV non-squamous NSCLC.
Compareurs : Bras A : Atezolizumab+Nab-Paclitaxel+Carboplatin ; Bras B : Nab-Paclitaxel+Carboplatin
- 9 *A Study of Atezolizumab in Combination With Carboplatin Plus (+) Paclitaxel With or Without Bevacizumab Compared With Carboplatin+Paclitaxel+Bevacizumab in Participants With Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)*
Patients : chemotherapy-naïve participants with Stage IV non-squamous NSCLC
Compareurs : Bras A : Atezolizumab+Paclitaxel+Carboplatin ; Bras B : Atezolizumab+Bevacizumab+Paclitaxel + Carboplatin

3.3 Historique d'autorisation de mise sur le marché

Tecentriq® (Atezolizumab) est en attente de l'AMM, après une opinion positive du CHMP en date du 20 juillet 2017. Il fait l'objet d'un suivi particulier de pharmacovigilance. Il a fait l'objet d'une ATU nominative pour un patient ayant initié le traitement aux Etats-Unis pour assurer la continuité de la prise en charge.

3.4 Historique du remboursement

Il s'agit de la première demande de remboursement de l'atezolizumab en France. Dans son avis du 30 mai 2018, la Commission de la Transparence a rendu un avis favorable à la prise en charge dans un périmètre restreint de l'indication concernée, en excluant les patients souffrant d'un CBNPC avec réarrangement ALK+.

Le conditionnement est un flacon de 1200 mg sous forme de solution à diluer pour perfusion, soit la dose à administrer toutes les 3 semaines.

Le prix revendiqué par flacon est ████████ € PPTTC soit ████████ € HT. La dépense moyenne par patient, au prix revendiqué, peut être estimée à ████████ € en retenant une durée moyenne de traitement de 8,94 mois (estimation mise à jour par la HAS).

Le montant remboursable annuel attendu sur 5 ans au prix revendiqué a été estimé par l'industriel à ████████ € avant correction de la durée de traitement (8,94 mois au lieu de 7,35 mois dans le dossier initial). Cette estimation à 5 ans n'ayant pas été mise à jour dans le nouveau dossier, elle est à interpréter comme une sous-estimation du montant remboursé attendu à 5 ans.

3.5 Population cible

L'industriel a redéfini le périmètre de la population cible de Tecentriq® (Atezolizumab) sur la base de l'avis provisoire émis par la commission de la transparence en janvier 2018, lequel excluait les patients ayant un CBNPC avec mutations activatrices de l'EGFR ou réarrangement ALK (ALK+).

La population cible estimée selon cette indication restreinte (hors EGFR et ALK+) représente 6 800 patients par an.

Analyse HAS

L'avis définitif émis par la Commission de la transparence en mai 2018 modifie le périmètre de la population cible par rapport à celui spécifié dans l'avis provisoire. La Commission donne un avis favorable à l'inscription de TECENTRIQ sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM faisant l'objet du présent avis à l'exception de celle dans le CBNPC avancé avec réarrangement ALK (ALK+) pour laquelle la Commission donne un avis défavorable.

Le calcul de la population cible n'a pas été actualisé suite à ce nouveau périmètre retenu par la CT.

La commission de la transparence estime la population cible de TECENTRIQ (hors ALK+) au maximum à environ 8 580 patients par an, dont 5 768 patients au stade métastatique, 1 026 patients au stade localement avancé et 1 787 patients avec altérations moléculaires EGFR.

Le nouveau calcul produit par l'industriel ne permet plus de distinguer les patients selon le type histologique.

4. Annexe 2 – Synthèse de l'analyse critique

Contexte : primo-inscription d'atezolizumab, chez les patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure. Les patients avec mutations activatrices de l'EGFR ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif) doivent également avoir reçu une thérapie ciblée avant de recevoir Tecentriq® (Atezolizumab). L'industriel revendiquait un SMR important et une ASMR modérée (ASMR III) sur l'ensemble de l'indication. Dans son avis du 30 mai 2018, la commission de la transparence a rendu un avis favorable à la prise en charge dans un périmètre restreint de l'indication concernée, considérant un SMR insuffisant dans le traitement des patients présentant un réarrangement du gène ALK (ALK+). Atezolizumab a obtenu une ASMR IV versus docétaxel (à l'exclusion des patients ALK+).

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserves CEESP
Objectif		
Etudier l'efficience d'atezolizumab par rapport à la pratique courante, chez les patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petite cellule (CBNPC) localement avancée ou métastatique après échec d'une chimiothérapie antérieure.	L'objectif défini par l'industriel est cohérent avec la revendication d'une inscription sur l'indication, mais ne tient pas compte de la restriction retenue par la CT.	Pas de réserve
Choix structurants		
Type d'analyse : ACU et ACE	Conforme	Pas de réserve
Perspective : définie comme collective.	Perspective « financeurs des soins », plus restreinte que celle revendiquée mais justifiée et sans influence sur les résultats.	Pas de réserve
Horizon temporel : A durée déterminée (cf. durée de simulation)	Choix cohérent avec l'incertitude qui serait générée par une modélisation jusqu'au décès de la cohorte.	Pas de réserve
Actualisation 4% (Analyse de sensibilité à 1,5% et 6%)	Conforme	Pas de réserve
Population d'analyse : patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) de type épidermoïde et non épidermoïde, quel que soit le statut d'expression PD-L1, avancé localement ou métastatique, ayant reçu une ou deux chimiothérapies antérieures. Des sous-populations d'analyse ont été définies relativement à l'expression PD-L1 et à l'histologie (stratification dans l'essai AOK). Les analyses sont présentées en analyse complémentaire, exclusivement à titre exploratoire.	La population d'analyse n'est pas homogène en termes de comparateurs. L'efficience ne peut être interprétée que versus les options cliniquement pertinentes pour tous les patients. L'absence de sous-population d'analyse définie sur la mutation EGFR est critiquable : les patients sont pris en charge avec une ligne supplémentaire et que rien ne garantit que l'efficacité relative d'atezolizumab soit équivalente.	Réserve mineure
Comparateurs	Conforme aux indications respectives et aux pratiques	Pas de réserve
Produit évalué : atezolizumab		

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserves CEESP
<u>Produits comparés</u> : Docétaxel, Nivolumab, Erlotinib (80% de la pratique)		
Modélisation		
<p>Population simulée : Population incluse dans l'essai OAK : Score de performance ECOG 0 ou 1 ; 10% de statut EGFR ; 94% de stade IV ; 74% non épidermoïde ; 1 (75%) ou 2 (25%) thérapies antérieures ; 44% sans expression de PDL1.</p>	<p>Certains critères d'inclusion ou d'exclusion de l'essai OAK peuvent générer un biais dans l'évaluation de l'efficacité relative : Patients présentant un état de santé favorable (score ECOG et espérance de vie à l'inclusion) Rechute précoce La population simulée ne peut être considérée comme représentative (28% des patients en vie réelle ont un ECOG≥2 et 36% ont une rechute après 6 mois).</p>	<p>Réserve mineure</p>
<p>Modèle de cohorte de type « aire sous la courbe » (<i>partitioned survival model</i>) à 3 états mutuellement exclusifs (sans progression / progression / décès).</p>	<p>Modèle adapté en oncologie.</p>	<p>Pas de réserve</p>
<p>Événements intercurrents <u>Effets indésirables</u> : inclusion des EI de grade 3 ou 4 avec une fréquence > 1%. Modélisation des effets indésirables à chaque cycle. <u>Arrêts de traitement</u> : tels observés dans l'essai pour atezolizumab et docetaxel. Nivolumab, pemetrexed, pembrolizumab = équivalent à atezolizumab (hypothèse) Erlotinib : jusqu'à progression (hypothèse)</p>	<p>Les durées de traitement des comparateurs (hors docetaxel et erlotinib) sont fixées de manière arbitraire, mais testées en analyse de sensibilité.</p>	<p>Pas de réserve sur les EI Réserve mineure sur les durées de traitement.</p>
<p>Gestion de la dimension temporelle <u>Durée des cycles</u> : 1 semaine, avec correction de demi-cycle <u>Durée de simulation</u> = 7 ans (5 et 15 ans en analyse sensibilité) <u>Hypothèses d'extrapolation.</u> <i>Pour l'atezolizumab (OAK suivi minimal 19 mois)</i> Utilisation des données observées dans l'essai jusqu'à un seuil de 10% de patients à risque puis extrapolation Les données observées suivent une distribution statistique théorique, permettant leur extrapolation au-delà de la période de suivi sur toute la durée de simulation.</p>	<p>L'hypothèse d'un effet traitement relatif d'atezolizumab appliqué sur toute la durée de simulation est insuffisamment justifiée. L'hypothèse de non proportionnalité des effets relatifs n'a été testée que versus docetaxel (incertitude sur erlotinib). L'hypothèse de proportionnalité versus nivolumab est acceptable considérant les mécanismes d'actions des deux produits. La méthodologie d'extrapolation est conforme aux standards en vigueur.</p>	<p>Réserve mineure</p>

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserves CEESP								
<p><i>Pour les comparateurs :</i></p> <p>Hypothèse d'un effet relatif non proportionnel versus docetaxel et erlotinib (cf. méta-analyse) sur toute la durée de simulation.</p> <p>Hypothèse d'un effet relatif proportionnel versus nivolumab (cf. méta-analyse).</p>										
<p>Méthode d'estimation des proportions de patients par état</p> <p>% SSP estimation directe par la méthode de l'aire sous la courbe.</p> <p>% SPP estimation indirecte par % SG - %SSP.</p> <p>% décès estimation avec aire sous la courbe de survie globale (1 - %SG).</p>	<p>Conforme</p>	<p>Pas de réserve</p>								
<p>Sources de données pour estimer les fonctions de survie (SG et SSP)</p> <p><i>Pour l'atezolizumab</i></p> <p>Données de l'essai OAK (ECR de phase III versus docetaxel, réalisé en ouvert ; n=850)</p> <p>SG (critère principal, suivi minimal 19 mois) :</p> <p>HR=0,73 [IC95% 0,62 - 0,87]</p> <p>Médiane : 13,8 mois (IC95 % [11,8 ; 15,7]) dans le bras atezolizumab vs 9,6 mois (IC95 % [8,6 ; 11,2]).</p> <p>SSP (critère secondaire) :</p> <p>HR = 0,95 [IC_{95%} 0,82 - 1,10]</p> <p>Médiane : 4,0 mois (IC95 % [3,3 ; 4,2]) dans le bras docetaxel versus 2,8 mois (IC95 % [2,6 ; 3,0]).</p> <p><i>Pour les comparateurs</i></p> <p>Méta-analyse en réseau MAR sur 19 essais sélectionnés : Modèle à effet fixe, polynôme fractionnaire de 1^{er} ordre (application d'une distribution de Weibull pour la survie globale et d'une distribution Gompertz pour la survie sans progression).</p> <p>Méthode pour estimer les fonctions de survie</p> <table border="1" data-bbox="190 1228 1008 1414"> <thead> <tr> <th colspan="2">Construction des courbes de survie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SG Atezolizumab</td> <td>KM puis modèle paramétrique log-logistique</td> </tr> <tr> <td>SSP Atezolizumab</td> <td>KM puis modèle paramétrique gamma</td> </tr> <tr> <td>SG et SSP Docetaxel,</td> <td>HR non proportionnels (MAR à polynôme</td> </tr> </tbody> </table>	Construction des courbes de survie		SG Atezolizumab	KM puis modèle paramétrique log-logistique	SSP Atezolizumab	KM puis modèle paramétrique gamma	SG et SSP Docetaxel,	HR non proportionnels (MAR à polynôme	<p>L'analyse de l'hétérogénéité des essais est partielle (pas d'analyse du statut PDL1, ni des mutations EGFR) et l'analyse de l'hétérogénéité des essais quant à l'histologie des patients ne conduit à aucune conclusion en termes d'impact sur l'effet traitement.</p> <p>Pemetrexed est introduit dans le réseau alors qu'il est indiqué dans une population restreinte. Aucune discussion n'est proposée sur l'éventuel biais introduit.</p>	<p>Réserve mineure</p>
Construction des courbes de survie										
SG Atezolizumab	KM puis modèle paramétrique log-logistique									
SSP Atezolizumab	KM puis modèle paramétrique gamma									
SG et SSP Docetaxel,	HR non proportionnels (MAR à polynôme									

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserves CEESP
erlotinib fractionnaire) SG et SSP nivolumab HR proportionnels (MAR à effet fixe)		
<p>Sources de données et méthodes pour estimer les événements intercurrents</p> <p><u>Effets indésirables</u> Sources des données : atezolizumab et docetaxel (essai OAK) ; nivolumab et pembrolizumab (essais pivot phase III) ; erlotinib (Belani 2013). Estimation d'une fréquence hebdomadaire par la formule: $p = 1 - e^{-rt}$ Pemetrexed : hypothèse (moyenne docetaxel et erlotinib)</p> <p><u>Arrêts de traitement</u> Source de données : essai OAK pour tous les comparateurs (sauf erlotinib) Méthode (d'après modèle excel) : courbes de Kaplan Meier (essai OAK) puis extrapolation à partir du modèle NPH Weibull.</p>	<p>Non prise en compte des récurrences mais pondération pour corriger la sous-estimation des EI.</p>	<p>Pas de réserve</p>
<p>Validation</p> <p><u>Validation interne</u> par double-check (société conseil française en charge des adaptations locales).</p> <p><u>Validation externe</u> des survies simulées pour nivolumab, docetaxel et atezolizumab jusqu'à 5 ans à partir des données de l'INCA (2013) et des essais POPLAR et CheckMate017.</p>	<p>Les données disponibles ne permettent pas une validation externe robuste, dans la mesure où les données utilisées pour la validation externe sont identiques à celles utilisées pour la sélection des modèles paramétriques d'ajustement des données.</p>	<p>Pas de réserve</p>
Valorisation de l'utilité		
<p>Utilité en SSP : 0,7043.</p> <p>Recueil EQ-5D dans l'essai OAK avec matrice de valorisation française. Score moyen estimé sur les deux bras tecentriq et docetaxel. Autres comparateurs : identique par hypothèse.</p> <p>Utilité en SPP : 0,550</p> <p>Etude française LUCEOR (Chevalier 2013). Ce choix est retenu car la valeur SPP observée dans OAK est jugé trop élevée et irréaliste.</p> <p>Désutilités associés aux EI : littérature</p>	<p>L'utilisation de données issues de deux sources différentes pour l'évaluation des scores d'utilité en SSP et SPP n'est pas conforme, mais l'absence de différence observée entre SSP et SPP dans l'essai OAK conduit à remettre en cause leur validité.</p> <p>L'alternative de l'étude LUCEOR aurait permis d'avoir une seule source ; elle n'a pas été testée en analyse de sensibilité.</p> <p>L'estimation des scores d'utilité génère une incertitude importante sur l'évaluation des QALYs.</p>	<p>Réserve mineure</p>

Evaluation déposée par l'industriel

Analyse critique SEESP

Réserves CEESP

Valorisation des coûts

- Acquisition : Docetaxel (intra-GHS), nivolumab (JO n°0062), pembrolizumab (JO n°0008), Erlotinib (BDM), Pemetrexed (JO 13 janvier 2017).
- Administration par IV : analyse des données hospitalières avec estimation du coût pour chaque traitement + prémédications + transport (hyp. 60% de patients sur avis d'expert et valorisation Cours des comptes 2012)
- Traitement post progression : 45%(OAK)
- Examen de suivi : nomenclature (fréquence sur avis d'expert)
- EI : enquête PMSI
- Fin de vie : GHM 23Z02Z pour 70% des patients (avis d'experts)
- Pas d'hypothèse de perte de reliquat en analyse de référence (testé en AS)

Analyses de sensibilité

Choix structurants : Horizon temporel (5 ans et 15 ans), Actualisation (1,5% à 6%)

Choix de modélisation : durée de simulation et taux d'actualisation, hypothèse de rémanence de l'effet traitement, choix de modélisation de la survie global de tecentriq (test d'un cure model), choix des fonctions d'ajustement des données de survie (tecentriq), sources de données (HR issus de la MAR, utilité, fréquence des événements indésirables) ; hypothèses nécessaires au calcul des coûts (prix ; durée de traitement).

Analyse déterministe sur les paramètres : surface corporelle, âge, utilité et désutilité, coût d'acquisition et d'administration, coût des EI, coût de suivi médical, coût fin de vie, coût des traitements post-progression.

Analyse probabiliste sur les paramètres : décomposition Choleski dans les courbes de survie d'atezolizumab (loi normale), HR d'atezolizumab vs nivolumab, utilité SSP et SPP (loi normale), désutilité (loi normale), EI, coût de suivi médicale, coût de fin de vie, coût EI (loi log-normale), % patients avec traitement ultérieur (loi bêta) et leur DdT (loi Gamma), paramètres des polynômes fractionnaires pour la SSP et la SG (choix aléatoire CODA).

Les analyses déterministes sont présentées deux à deux, ce qui ne permet pas de tester l'impact des variations sur la frontière d'efficience.

Aucune analyse de sensibilité déterministe n'est présentée sur l'impact des estimations des effets relatifs sur la frontière d'efficience (analyse partielle sur les AV, Qaly, Coût).

La distribution appliquée à l'effet relatif d'atezolizumab vs nivolumab n'est pas détaillée.

Réserve mineure

Evaluation déposée par l'industriel

Analyse critique SEESP

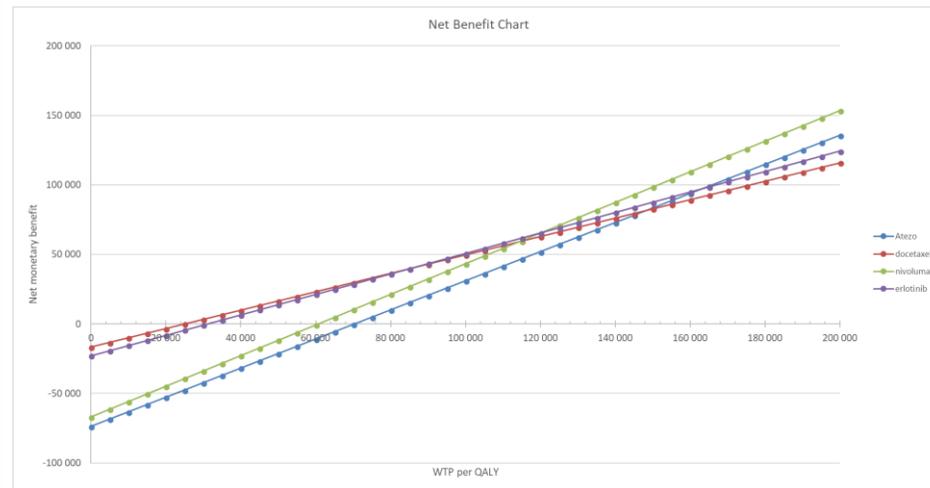
Réserves CEESP

Analyse complémentaire : (1) résultats de santé sur une durée de simulation de 5 ans ; (2) résultats de santé et de coûts en modifiant les HRs (population CBNPC) et les paramètres D0 et D1 du polynôme fractionnaire (sous-populations).

5. Annexe 3 – Synthèse des résultats et des principales sources d'incertitude

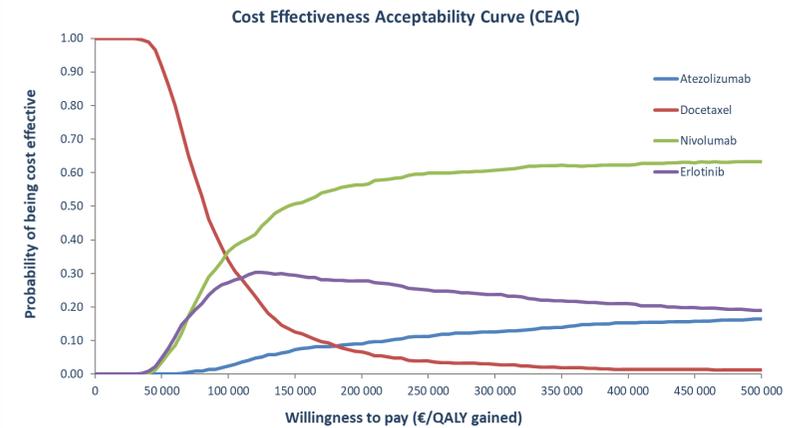
Résultats de l'analyse de référence

Au prix revendiqué, l'atezolizumab ne maximise jamais le bénéfice net.
Les immunothérapies maximisent le bénéfice net à partir d'une disposition à payer de 120 000 €/QALY environ.



Analyse probabiliste associée

En tenant compte de l'incertitude paramétrique sur les données de coût, de survie et d'utilité, l'atezolizumab ne permet jamais, au prix revendiqué, de maximiser la probabilité que le gain d'efficacité soit supérieur au surcoût généré, quelle que soit la disposition à payer considérée.



Analyses de sensibilité sur les données entrées dans le modèle

Paramètres clefs de l'incertitude paramétrique

Le prix d'atezolizumab est une condition de l'efficacité du produit.
Réduction de 15% : atezolizumab est dominé au sens généralisé.
Réduction de 40% : Atezolizumab est sur la frontière d'efficacité et son RDCR est estimé à 94 000 € versus erlotinib. Atezolizumab présente la plus forte probabilité de maximiser le bénéfice net jusqu'à une disposition à payer de 300 000 €/QALY (probabilité entre 40% et 50%).

Analyses de sensibilité sur les hypothèses de modélisation

Choix méthodologiques clefs de l'incertitude structurelle

Aucune des analyses réalisées ne modifie la conclusion de l'analyse.
Si la posologie de nivolumab est modifiée en pratique (RCP avril 2018), atezolizumab est dominé au sens généralisé. Lorsque le prix d'atezolizumab est diminué de 16,84% (██████ € PPTTC), il est présent sur la frontière d'efficacité (RDCR=133 477 €/QALY). A ce prix, les courbes de bénéfice net de nivolumab et d'atezolizumab se superposent.

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

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 23/05/2018) ;
- Rapport technique « Analyse coût-efficacité d'atezolizumab, Tecentriq® » (version le 23/05/2018, actualisée le 27/06/2018) ;
- Version électronique du modèle économique au format Excel (version de 05/2018, actualisée en 06/2018) ;
- Réponses aux questions techniques adressées le 27/06/2018.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Rapport soumis à la Commission de la transparence ;
- Bibliographies du rapport de présentation et du rapport technique.
- Rapport de revue systématique de la littérature
- Rapport de présentation de la méta-analyse "Network Meta-Analysis of Pharmacological Interventions Used as 2nd and 3rd Line Treatments for Locally Advanced/ Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer"
 - o Technical Report RO040323-01 Version 5.1 (février 2017)
 - o Appendices RO040323-01 Version 4.0 (janvier 2017)

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'efficience

L'objectif de l'analyse de référence est d'étudier l'efficience d'atezolizumab par rapport à la pratique courante, chez les patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure.

En complément de l'analyse de référence, une analyse exploratoire de l'efficience est présentée chez les patients épidermoïdes et chez les patients non épidermoïdes.

Analyse HAS

L'objectif de l'analyse de référence défini par l'industriel est cohérent avec la revendication d'une inscription sur l'indication, mais ne tient pas compte de la restriction de la population cible établie par l'industriel suite à l'avis de la Commission de la transparence.

L'objectif de l'analyse complémentaire explorant l'impact du statut histologique, à caractère purement exploratoire, est cohérent avec le niveau de preuve disponible au niveau des sous-populations.

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 en référence au guide HAS. *In fine*, la perspective retenue correspond à une perspective « financeurs », considérant l'assurance maladie et les patients.

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.

Le choix d'une perspective « financeur » 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, permettant de définir la durée de simulation jusqu'à 30 ans (cf. durée de simulation pour le choix retenu de 7 ans en analyse de référence).

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

Analyse de la HAS

Le choix d'un horizon temporel à durée déterminée est justifié.

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

6.3.4 La population d'analyse

La population d'analyse correspond aux patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure.

Des analyses en sous-population ont été réalisées, à titre exclusivement exploratoire, selon le statut histologique (épidermoïde ou non épidermoïde).

Analyse de la HAS

La population d'analyse est définie en cohérence avec l'indication revendiquée originellement, elle est donc plus large que la population cible définie par l'industriel suite à l'avis provisoire de la Commission de la Transparence de janvier 2018, laquelle n'a pas retenu de place pour l'atezolizumab chez les patients ALK+ qui représenteraient moins de 3,5% des cas.

Etant donné que la population d'analyse n'est pas homogène en termes de comparateurs (pembrolizumab uniquement indiqué chez les patients surexprimant PD-L1, pemetrexed uniquement chez les patients épidermoïdes), l'efficacité ne peut être interprétée que versus les options cliniquement pertinentes pour tous les patients de la population d'analyse (exclusion de pembrolizumab et pemetrexed de l'analyse de référence).

Dès lors, une analyse en sous-populations, tenant compte des options spécifiquement indiquées chez certains patients, est nécessaire pour interpréter l'efficacité d'atezolizumab sur l'indication versus l'ensemble de ses comparateurs. Considérant que les données disponibles ont un niveau de preuve insuffisant, le choix de présenter ces analyses uniquement à titre exploratoire et dans le cadre d'une analyse complémentaire, est conforme au faible niveau de preuve des données cliniques disponibles.

6.3.5 Les stratégies comparées**Tableau 4 : Sélection des comparateurs**

Option thérapeutique	Statut réglementaire	Justification	Inclusion
Analyse de référence			
Docétaxel, Taxotère®	AMM	PdM*= XXXXXX	Oui
Nivolumab, Opdivo®	AMM	PdM*= XX	Oui
Erlotinib, Tarceva®	AMM (En L1 chez EGFR et en L2+ stade IIIb ou IV)	PdM*= XX	Oui
Pemetrexed, Alimta®	AMM (non-épidermoïdes)	PdM*= XX Inclus uniquement dans l'analyse en sous-population pour les patients non épidermoïdes (demande formulée dans le cadre de l'échange)	Non

Option thérapeutique	Statut réglementaire	Justification	Inclusion
		technique)	
Gemcitabine	Pas d'AMM dans l'indication	Absence d'essai comparatif adapté Utilisation marginale (6% en L2)	Non
Vinorelbine	AMM	Absence d'essai comparatif adapté Utilisation marginale (6% en L2)	Non
Paclitaxel	Pas d'AMM dans l'indication	Utilisation marginale (2% en L2)	Non
Carboplatine/Pemetrexed		Utilisation marginale (2% en L2)	Non
Pembrolizumab	AMM en L1 (PD-L1≥50%) AMM en L2 (PD-L1≥1%)	Inclus uniquement dans l'analyse en sous-population exprimant PD-L1.	Non

Analyses en sous-populations			
	Epidermoïde	Non Epidermoïde	PD-L1≥1%
Docétaxel, Taxotère®	Oui (PdM*= XX %)	Oui (PdM*= XX %)	Oui
Nivolumab, Opdivo®	Oui (PdM*= XX %)	Oui (PdM*= XX %)	Oui
Erlotinib, Tarceva®	Oui (PdM*= XX %)	Oui (PdM*= XX %)	Oui
Pemetrexed, Alimta®	Non	Oui (PdM*= XX %)	Non
Gemcitabine	Non (PdM*= XX %)	Non (PdM*= XX %)	Non
Vinorelbine	Non (PdM*= XX %)	Non (PdM*= XX %)	Non
Paclitaxel	Non (PdM*= XX %)	Non (PdM*= XX %)	Non
Carboplatine/Vinorelbine	Non (PdM*= XX %)	Non (PdM*= XX %)	Non
Pembrolizumab	Non	Non	Oui

* : PdM : parts de marchés estimées sur plusieurs études prospectives de pratique réalisées par la société Kantar Health en France entre Q4 2012 et Q1 2017 auprès de 105 cliniciens français représentatifs. Les observations ont été menées sur 2 139 patients. Les chiffres repris ici sont estimés après exclusion des thérapies ciblées.

Analyse de la HAS

Dans l'analyse de référence, l'exclusion de pembrolizumab et de pemetrexed est justifiée par leur indication spécifique à des sous-groupes de patients.

6.4 La modélisation

6.4.1 La population simulée

Analyse de référence

Dans l'analyse de référence, le modèle simule un patient ayant les caractéristiques moyennes des patients de l'essai pivot de phase III OAK. Les patients étaient atteints d'un CBNPC de stade IIIB/IV, quel que soit le type histologique, et devaient avoir progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine ou avoir rechuté dans les 6 mois suivant une chimiothérapie adjuvante/néoadjuvante à base de sels de platine. Les patients présentant des anomalies génomiques EGFR ou ALK devaient aussi avoir progressé après un inhibiteur de tyrosine kinase et après une chimiothérapie à base de sels de platine.

La représentativité de la population simulée par rapport à la population française, est analysée en comparant les caractéristiques des patients inclus dans l'essai aux caractéristiques des patients inclus dans :

- une analyse PMSI incluant des patients avec cancer bronchique ayant reçu au moins une séance de chimiothérapie ;
- une étude de pratiques réalisée par Kantar Health entre 2012 et 2017 sur une population correspondant à la population cible d'atezolizumab ;
- une étude française prospective incluant des patients atteints de CBNPC non épidermoïde, avancé ou en rechute, débutant un traitement par bevacizumab associé à une chimiothérapie de 1^e ligne.

L'industriel conclut que les caractéristiques disponibles simultanément pour les patients simulés et les patients de l'étude de pratique sont similaires.

Cependant, les patients simulés sont moins sévères qu'attendu en vie réelle considérant les critères d'inclusion/exclusion de l'essai (ECOG 0 ou 1, espérance de vie supérieure ou égale à 12 semaines).

Il est noté une forte proportion de fumeurs habituels dans l'essai (66,8%), proche de ce qui est observé dans l'étude de pratique (62%), mais très élevée par rapport à l'étude prospective de 1^e ligne (33%).

Tableau 5 Caractéristiques des patients dans l'essai OAK par rapport aux données disponibles sur les populations de patients en France (Source : Rapport technique industriel)

	Essai OAK ¹	Etude PMSI ²	Chouaïd 2017 ³	Etude de pratiques ⁴
Age moyen	63,2 ans (46.7% ≥65 ans)	64,2 ans	60	30% ≥70 ans
Poids moyen	71,8			
Taille moyenne	167			
Sexe (% d'hommes)	61,2%	69%	68%	63%
Consommation de tabac				
Non fumeurs	18.4%		13%	19%
Ex-fumeurs	14.8%		54%	19%
Fumeurs habituels	66.8%		33%	62%
Score ECOG				
0	37.1%		41%	
1	62.9%		47%	
2 et plus	--		12%	

1. Population en intention de traiter dans l'essai OAK (n=850).
2. Etude réalisée sur des patients avec cancer bronchique et ayant reçu au moins une séance de chimiothérapie
3. Etude incluant des patients avec un CBNPC, non épidermoïde, avancé ou en rechute, débutant bevacizumab associé à une chimiothérapie en première ligne.
4. Etude de pratique réalisée en France par la société Kantar Health entre Q4 2012 et Q1 2017, auprès de 105 cliniciens français représentatifs, prenant chacun en charge en moyenne 22 patients avec CBNPC. Les observations ont été réalisées sur 2 139 patients.

Analyse de la HAS

Les éléments disponibles indiquent que la population simulée n'est pas représentative la population cible française sur plusieurs caractéristiques.

L'essai OAK inclut 0,2% de patients ALK+ et 50% de patients dont le statut ALK est inconnu. Les données d'efficacité introduites dans le modèle ne sont donc pas représentatives de la nouvelle population cible du produit (hors ALK+) mais l'impact potentiel de l'inclusion de ces patients peut être considéré comme marginal.

Deux caractéristiques, liées aux critères d'inclusion de l'essai, interrogent également la représentativité de la population simulée.

- La population simulée correspond à des patients ayant un état de santé moins dégradé qu'en pratique réelle (exclusion des scores ECOG≥2 et des patients ayant une espérance de vie inférieure à 12 semaines). Il n'est pas possible d'exclure un biais favorable à l'atezolizumab dans la mesure où l'efficacité de ce produit est différée dans le temps. L'impact potentiel sur le différentiel entre les bras est cependant inconnu.
- L'essai inclut uniquement des rechutes précoces (dans les 6 mois). L'impact potentiel de ce critère d'inclusion sur l'évaluation de l'efficacité relative n'est pas discuté par l'industriel.

Selon un article transmis par l'industriel, l'analyse des données de près de 18 000 patients collectées dans les centres génétiques français sur un an indique que la proportion de patients ayant un statut ECOG supérieur ou égale à 2 était de 28,3% et que le nombre de rechute après 6 mois était de 36,4% des patients n'ayant pas progressés (Barlesi, Mazières et Merlio 2016)

6.4.2 La structure du modèle

► Type de modèle et états modélisés

Le modèle développé pour l'évaluation de l'efficience est un modèle de cohorte de survie partitionnée (ou dit d'« aire sous la courbe »), incluant trois états de santé : « Sans progression », « Post-progression » et « Décès ».

► Événements intercurrents du modèle

Événements indésirables.

A chaque cycle, les patients sous traitement ont un risque de développer un événement indésirable. Les EI pris en compte dans le modèle sont les EI de grades 3 et 4, liés au traitement et avec un seuil d'incidence supérieur à 1% dans au moins un essai pivot.

Leurs conséquences (coût et désutilité) sont prises en compte.

Arrêts de traitement

Les arrêts de traitement de docetaxel et d'atezolizumab correspondent aux arrêts observés dans l'essai, toutes causes. Il est précisé que l'atezolizumab est administré jusqu'à perte du bénéfice clinique (maintien du traitement possible, même après progression radiologique) ou toxicité inacceptable. Dans l'essai OAK, 196 patients (sur un total de 425) ont continué de recevoir Tecentriq après progression. En ignorant les censures, le nombre de cycles moyen reçu post-progression était de 3,5. Aucune durée maximale n'est spécifiée.

Les durées de traitement de nivolumab, pemetrexed et pembrolizumab, sont considérées comme identiques à celle d'atezolizumab. Aucune durée maximale n'est spécifiée.

La durée de traitement pour erlotinib est considérée comme identique à la survie sans progression.

Analyse de la HAS

Les durées de traitement retenues pour les comparateurs d'atezolizumab (à l'exclusion de docetaxel) ne sont pas justifiées par l'industriel. Elles sont considérées de manière arbitraire comme équivalentes à celle observée pour atezolizumab dans l'essai OAK (ou jusqu'à progression pour erlotinib).

6.4.3 Prise en compte de la dimension temporelle

Durée de simulation

Une durée de simulation de 7 ans a été retenue dans l'analyse de référence et dans les analyses en scénario sur sous-populations particulières. Selon l'INCa, la survie nette pour le cancer du poumon était de 10% à 10 ans.

Durée des cycles du modèle

Des cycles d'une semaine sont appliqués afin de simuler au mieux les coûts de traitement. Une correction de demi-cycle est appliquée.

Extrapolation de la survie après la période d'observation dans les essais

Pour l'atezolizumab, les données de l'essai OAK sont utilisées pour modéliser la survie SG et SSP jusqu'à ce que le nombre de patients à risque atteigne 10%. Pour la SSP, cela correspond à 18,69 mois et, pour la SG, cela correspond à 23,33 mois pour atezolizumab. L'extrapolation de la SSP et de la SG après cette période d'observation de l'essai est réalisée en supposant que les données observées suivent une distribution statistique théorique, permettant leur extrapolation au-delà de la période de suivi.

Pour les comparateurs, l'extrapolation repose sur plusieurs hypothèses.

- L'hypothèse d'un effet traitement relatif non nul sur toute la durée de simulation est retenue, y compris après arrêt du traitement. Selon l'industriel, cette hypothèse est justifiée par les données de l'essai CheckMate 153 (nivolumab) et de l'essai OAK (artezolizumab), selon lesquelles plus les patients sont traités longtemps, plus l'effet du traitement perdurerait dans le temps. Cette hypothèse est testée en analyse de sensibilité, en supposant un effet relatif nul à 3 ans et 5 ans.
- Une hypothèse d'effet relatif non proportionnel est retenue pour docetaxel et erlotinib (testée sur les données de l'essai versus docetaxel, cf. figures 2 et 3 ci-dessous) et une hypothèse d'effet relatif proportionnel est retenue pour nivolumab. Pour ces deux produits, les paramètres des polynômes estimés sur une période de 2,5 années pour la SSP et 5 années pour la SG sont supposés s'appliquer au-delà de cette période à l'identique.

Figure 1 Log-cumulatif de la SSP

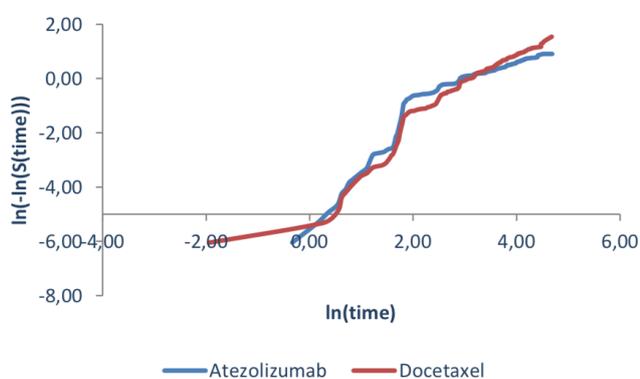
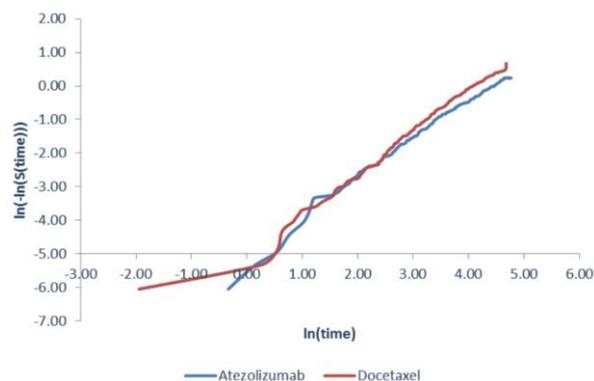


Figure 2 Log-cumulatif de la SG



Analyse de la HAS

La durée de simulation

La durée de simulation retenue est acceptable, bien qu'elle génère encore une incertitude liée à l'extrapolation des données issues de l'essai et de la méta-analyse.

Ainsi, les auteurs de la méta-analyse présentaient uniquement les résultats à 5 ans pour la survie globale et à 2,5 ans pour la survie sans progression en raison

de l'incertitude qu'aurait générée une extrapolation plus longue des HR estimés en fonction du temps.

La durée des cycles

La durée des cycles est justifiée

Les méthodes d'extrapolation

Pour atezolizumab, l'extrapolation après la durée de suivi de l'essai à partir des courbes de survies ajustées sur les données issues de l'essai OAK est conforme méthodologiquement (cf. 6.4.4 pour la méthode de construction des courbes de survie).

Pour les comparateurs, l'hypothèse d'un effet traitement relatif non nul sur toute la durée de simulation est fragile. Même si un lien devait être démontré entre durée de traitement et durée de survie, cela ne permet pas de conclure que l'effet traitement est vie entière.

L'hypothèse de non proportionnalité des effets relatifs n'a pu être testée que versus docetaxel. L'hypothèse de non proportionnalité versus erlotinib n'est pas argumentée par l'industriel. L'hypothèse de proportionnalité versus nivolumab est cohérente avec les mécanismes d'action des produits.

Il est dommage que l'industriel n'ait pas profité du nouveau dépôt pour essayer de documenter ces limites.

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

Les proportions de patients dans chacun des trois états modélisés, à chaque instant de la simulation, sont estimées à partir des aires sous les courbes de survie sans progression et de survie globale.

- La proportion de patients en vie et n'ayant pas progressé est estimée à partir de l'aire sous la courbe de survie sans progression (SSP).
- La proportion de patients en vie mais ayant progressé est estimée à partir de la différence entre l'aire sous la courbe de survie globale et l'aire sous la courbe de survie sans progression (SG – SSP).
- La proportion de patients décédés est estimée à partir de l'aire sous la courbe de survie globale (1 – SG).

► Sources de données

L'essai OAK

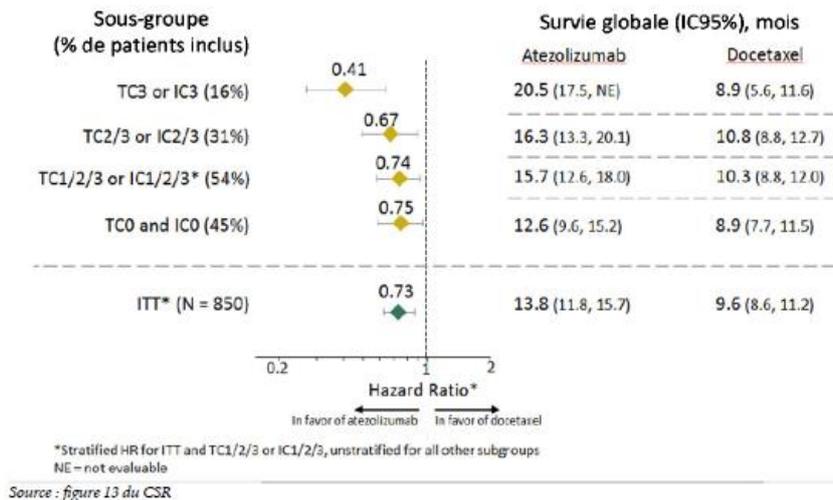
OAK est un essai de phase III multicentrique et randomisé, comparant l'atezolizumab à docetaxel, mené en ouvert chez 850 patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique, dont la maladie a progressé après une ligne de chimiothérapie à base de sels de platines. La survie globale est le critère principal ; la survie sans progression est un critère secondaire.

- Résultats sur la survie globale dans la population ITT (Analyse principale - cut-off au 07 juillet 2016, durée minimale de suivi : 19 mois). Une réduction statistiquement significative du risque de décès de 27 % (HR=0,73 ; IC95 % [0,62 ; 0,87], p = 0,0003) a été observée dans le bras atezolizumab par rapport au bras docetaxel. La médiane de SG est de 13,8 mois (IC95 % [11,8 ; 15,7]) dans le bras atezolizumab versus 9,6 mois (IC95 % [8,6 ; 11,2]) dans

le bras docetaxel, soit une amélioration de +4,2 mois en valeur absolue en faveur du bras atezolizumab.

Les résultats sur la survie globale dans la population co-principale des patients exprimant PD-L1 sont similaires, avec une réduction statistiquement significative du risque de décès de 26 % (HR=0,74 ; IC95 % [0,58 ; 0,93], p = 0,0102). Une amélioration de la durée de survie globale est observée quel que soit le niveau d'expression de PD-L1 (cf. figure 1).

Figure 3 : Survie globale selon le niveau d'expression PD-L1 – étude OAK



- Résultats sur la survie sans progression dans la population ITT (Analyse principale - cut-off au 07 juillet 2016). Une réduction non statistiquement significative du risque de progression de 5 % (HR=0,95 ; IC95 % [0,82 ; 1,10], ns) a été observée. La médiane de SSP est de 4,0 mois (IC95 % [3,3 ; 4,2]) dans le bras docetaxel versus 2,8 mois (IC95 % [2,6 ; 3,0]) dans le bras atezolizumab. Ce résultat s'explique par un nombre de progressions plus important dans le bras atezolizumab lors des 6 premiers mois.

La méta-analyse en réseau

Revue de littérature

La méta-analyse repose sur une revue systématique de littérature, qui a permis d'identifier 184 essais randomisés correspondants à la population d'analyse. Le réseau a exclu les interventions en cours d'investigation, celles non approuvées pour le traitement du CBNPC localement avancé ou métastatique aux Etats-Unis ou en Europe et les combinaisons avec erlotinib. Au final, 19 RCT ont été inclus dans la méta-analyse en réseau. La survie globale est estimée selon la méthode de Kaplan-Meier dans 16 études et la survie sans progression dans 14 études.

Les traitements étudiés sont : le placebo/BSC, les chimiothérapies (docetaxel, pemetrexed), les immunothérapies (nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab), les thérapies ciblées (afatinib, dacomitinib, erlotinib, gefitinib) et l'association nintedanib+docetaxel.

Chacun des essais retenus a fait l'objet d'une analyse du risque de biais à partir de la grille d'évaluation de la qualité du NICE, selon laquelle les essais retenus présentent globalement un faible risque de biais.

Sur les 19 RCT : 5 sont réalisés en double aveugle, les autres étant réalisés en ouvert ; 11 sont des essais de phase III, 2 sont des essais de phase II/III et 1 est un essai de phase IV. Le nombre de patients randomisés par bras est compris entre 35 et 1129. ; 15 des 19 essais incluent plus de 100 patients par bras.

Tableau 6 : Essais inclus dans les méta-analyses

Trial name	Intervention	Type of therapy
Borghaei 2016 (CheckMate 057, NCT01673867)	Nivolumab 3 mg/kg	PD-1/PD-L1 inhibitor
	Docetaxel 75 mg/m ²	Chemotherapy
Brahmer 2015 (Checkmate 017, NCT01642204)	Nivolumab 3 mg/kg	PD-1/PD-L1 inhibitor
	Docetaxel 75 mg/m ²	Chemotherapy
Esteban-Gonzalez 2003	Docetaxel 36 mg/m ²	Chemotherapy
	Paclitaxel	
Fukuoka 2003	Gefitinib 250 mg/d	Targeted therapy
	Gefitinib 500 mg/d	
Herbst 2016 <i>Included in scenario analysis</i>	Pembrolizumab 2 mg/kg	PD-1/PD-L1 inhibitor
	Docetaxel 75 mg/m ² every 3 weeks	Chemotherapy
Kapoor 2015	Gefitinib 150mg daily every 3 weeks	Targeted therapy
	Docetaxel 75mg/m ² every 3 weeks	Chemotherapy
Karampeazis 2013 (HORG, NCT00440414)	Pemetrexed 500mg	Chemotherapy
	Erlotinib 150mg	Targeted therapy
Kawaguchi 2014 (DELTA, UMIN000002314)	Erlotinib 150 mg/day	Targeted therapy
	Docetaxel 60 mg/m ² every 3 weeks	Chemotherapy
Kim 2008 (INTEREST, NCT00076388)	Gefitinib 250mg/day	Targeted therapy
	Docetaxel 75 mg/m ²	Chemotherapy
Kim 2016	Pemetrexed (500 mg/m ² on day 1 of every 21-day cycle)	Chemotherapy
	Gefitinib (250 mg once daily)	Targeted therapy
Maruyama 2008 (V-15-32)	Docetaxel 60 mg/m ²	Chemotherapy
	Gefitinib 250mg	Targeted therapy
Miller 2012 (LUX-Lung 1, NCT00656136)	Afatinib + best supportive care	Targeted therapy
	Placebo + best supportive care	
OAK study (NCT02008227)	Atezolizumab	PD-1/PD-L1 inhibitor
	Docetaxel 75mg/m ²	Chemotherapy
Ohe 2008	Pemetrexed 500mg/m ²	Chemotherapy
	Pemetrexed 1000mg/m ²	
POPLAR (NCT01903993)	Atezolizumab	PD-1/PD-L1 inhibitor
	Docetaxel 75 mg/m ²	Chemotherapy
Ramalingam 2012 (NCT00769067)	Dacomitinib 45 mg QD	Targeted therapy
	Erlotinib 150 mg QD	
Ramalingam 2014 (ARCHER 1009)	Dacomitinib + PBO	Targeted therapy
	Erlotinib + PBO	
Reck 2014* (LUME-Lung 1) <i>Included in scenario analysis</i>	Docetaxel 75 mg/m ² + Nintedanib 200 mg BID	Targeted therapy+ chemotherapy
	Docetaxel 75 mg/m ² + placebo	Chemotherapy
Thatcher 2005 (ISEL)	Gefitinib 250 mg/day	Targeted therapy
	Placebo	

Comparaison des caractéristiques des patients inclus

	Analyse	Conclusion de l'industriel
Age médian à l'inclusion	The median values range from 58 to 67 years old across studies	no apparent variation in the distribution of age to require adjustment for this patient characteristic
Sexe	In the majority of the studies, the percentage of male participants was higher (except for LUX-Lung1), ranged from 41% to 83%. The percentage of female participants ranged from 17% to 59%.	
Origine ethnique	The majority of the studies included a higher percentage of white/Caucasian patients : 9/13 studies included 72% to 93% white/Caucasian patients Exceptions: DELTA and Maruyama 2008 (100% Asian population), and LUX-Lung1 and Ramalingam 2014 (60% Asian).	no imbalances are expected due to race
Statut de fumeur	The percentage of never smokers ranged from 6% to 32%, with one outlier study (LUX-Lung1) in which more than 50% of their patients have never smoked.	no scenario analyses were deemed necessary for this category.
Stade de la maladie	%Patients in stage IV varying from 48% to 97%. Less than 10% were stage IIIA patients and approximately 3% to 32% were stage IIIB patients. 10 studies included more than 85% patients of stage IV.	The distribution of disease stages shows variability across studies. This characteristic is likely to produce biased estimates if it can be considered an effect modifier.
Histologie	Predominant histology: adenocarcinoma (42% to 100% of the patients). The distribution of tumor histology was proportional across studies, except for : - POPLAR study: 34% squamous / 66% non-squamous. - Nivolumab: Checkmate 057 (100% non-squamous), Checkmate 017 (100% squamous).	Additional exploratory analyses of the effect of histology could be considered
Statut de performance	ECOG 0: 10% to 51.5% ECOG 1: 42% to 76 ECOG 2: 0% to 42%.	Overall, the percentages were similar across studies. No imbalances in the treatment effect were expected due to the PS score.

Méthodologie

Deux approches sont mobilisées dans l'analyse de référence pour évaluer l'efficacité : une approche standard à effet fixe reposant sur l'hypothèse de proportionnalité des effets relatifs ; une approche par polynômes fractionnaires reposant sur l'hypothèse de non proportionnalité des effets relatifs. Une troisième approche a été réalisée (approche standard à effet aléatoire) et intégrée en analyse de sensibilité. Une quatrième approche (approche hiérarchisée) a été réalisée mais non testée en analyse de sensibilité.

Hypothèses pour construire le réseau

- Une hypothèse d'équivalence en efficacité a été posée entre les dosages de docetaxel (36mg/m² et 60mg/m²) pour construire le réseau.
- L'analyse de référence repose sur un réseau restreint qui exclut pembrolizumab (indication réservée aux patients exprimant PD-L1).

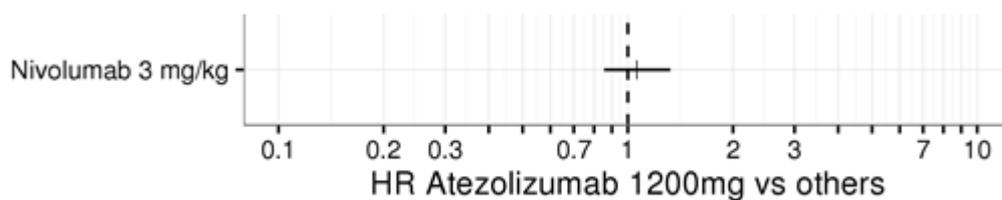
Figure 4 : Réseau global construit pour la méta-analyse en réseau



- Approche standard (effets relatifs proportionnels)

Le modèle retenu est un modèle à effet fixe.

Les résultats de ce modèle indiquent un HR= 1.06 [0.85, 1.32].

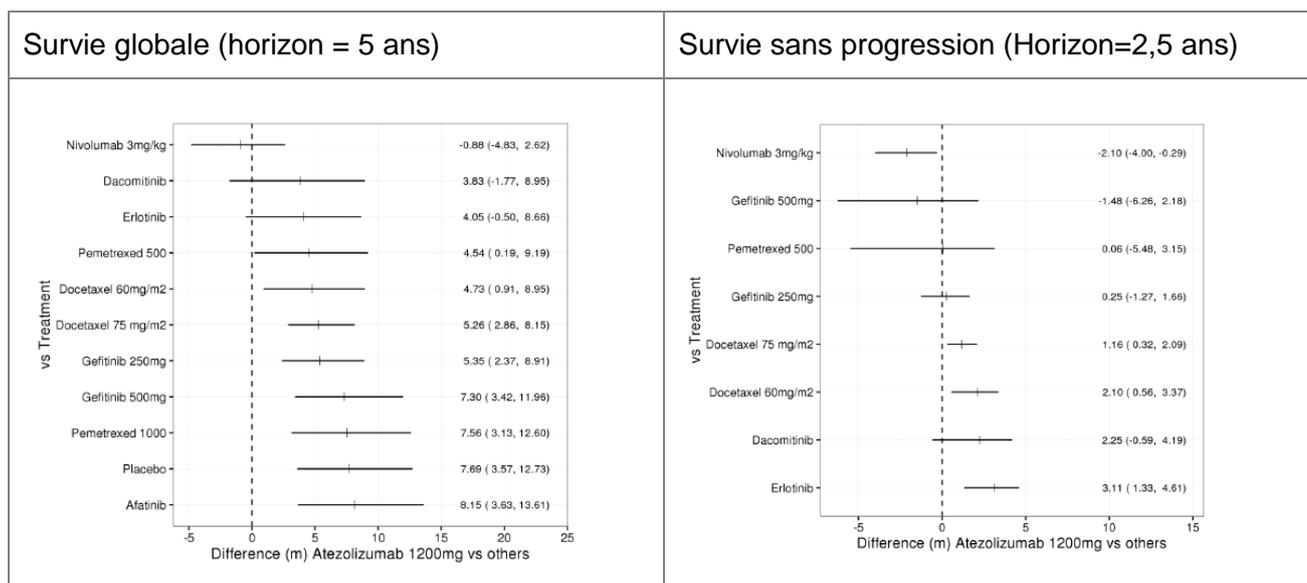


- Approche à polynôme fractionnaire (effets relatifs non proportionnels)

La méta-analyse estime, pour chaque traitement, les paramètres D0 et D1 des polynômes fractionnaires de 1^{er} ordre (application d'une distribution de Weibull pour la survie globale et de Gompertz pour la survie sans progression).

A partir de là sont estimés : les différences de temps de survie en mois (cf. figure 4), les hazard ratios (fonction dépendant du temps) et les courbes de survies.

Figure 5 : Différences de temps de survie (en mois) estimées par la méta-analyse à polynôme fractionnaire



Analyse de la HAS

Essai OAK

Il s'agit d'un essai contrôlé et randomisé réalisé en ouvert.

L'analyse est réalisée sur une première phase de recrutement (850 patients). Une seconde phase de recrutement a été effectuée (1 225 patients) dont les résultats ne sont pas encore disponibles.

Méta-analyse sur la population d'analyse

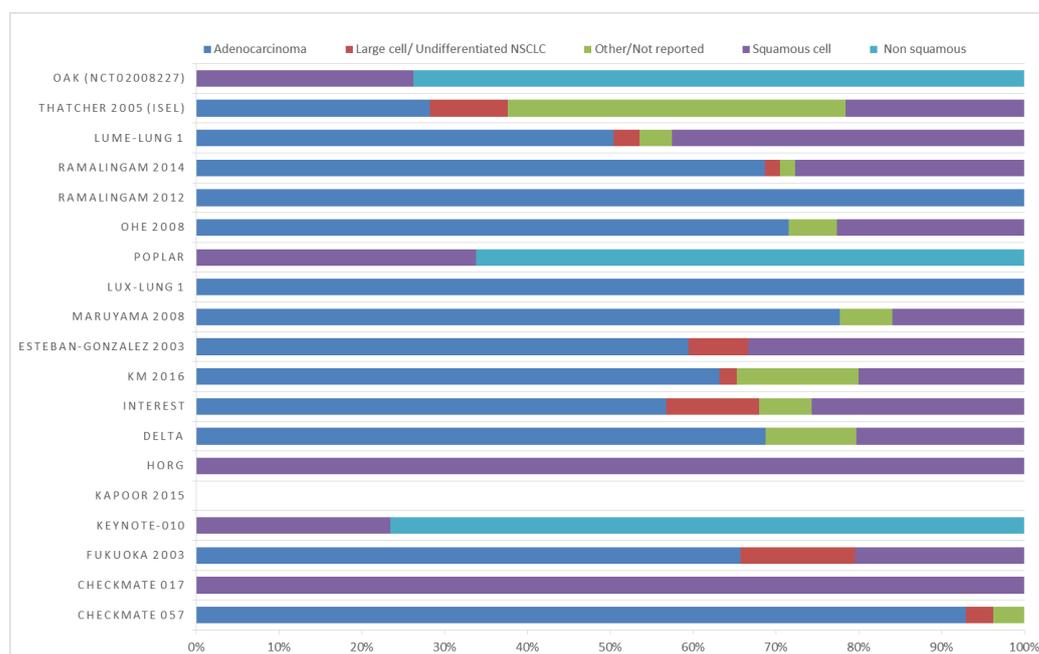
La recherche documentaire et la sélection des essais est conforme aux standards méthodologiques.

Le réseau retenu exclut de manière justifiée pembrolizumab, dans la mesure où ce produit est prescrit dans une population plus restreinte qu'atezolizumab et qu'il est exclu de l'analyse de référence. *A contrario*, pemetrexed est inclus dans le réseau alors qu'il est également prescrit dans une population plus restreinte qu'atezolizumab. Ce choix méthodologique n'a pas été discuté par l'industriel.

L'industriel dispose de nombreuses méta-analyses, fondées sur des méthodologies différentes. L'approche hiérarchique, développée dans un rapport annexe, aurait été intéressante à tester en analyse en scénario et son exclusion n'est pas justifiée par l'industriel.

L'analyse de l'hétérogénéité des essais est partielle (pas d'analyse du statut PDL1, ni des mutations EGFR) et l'analyse de l'hétérogénéité des essais quant à

l'histologie des patients ne conduit à aucune conclusion en termes d'impact sur l'effet traitement.



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

Les courbes de survie de l'atezolizumab

Les courbes de survie de l'atezolizumab sont construites en deux morceaux. Le premier morceau est construit sur la base des données de l'essai OAK (cf. ci-dessus). Le second morceau est une extrapolation de ces données sur la durée de simulation après ajustement des données disponibles selon une loi paramétrique.

Le modèle paramétrique est choisi selon la méthodologie de Latimer (DSU NICE 14), sur la base des critères statistiques AIC et BIC, d'une inspection visuelle et d'une validation externe. Parmi les 7 modèles testés (log-normal, gamma, exponentiel, weibull, log-logistique, gompertz, NPHWeibull), la loi log-logistique est retenue pour la survie globale et la loi gamma est retenue pour la survie sans progression.

	Plausibilité clinique et validation externe	Critères AIC/BIC	Conclusion
SG	<p>Modèles compatibles avec l'hypothèse de patients longs répondeurs : KM+log logistique ; KM+log-normal ; cure model</p> <p>Validation externe des simulations atezolizumab à 3 ans (essai POPLAR)</p> <p>Log-logistique : 18,7% vs 19%</p> <p>Exponentielle : NR</p> <p>Validation externe des simulations nivolumab à 5 ans</p> <p>Log-logistique : 16% vs 10,1%</p> <p>Exponentielle : 5,7% vs 16%</p>	<p>Log-logistique</p> <p>Exponentielle</p>	<p>Choix du modèle log-logistique.</p> <p>Le modèle exponentiel conduit à une sous-estimation de la SG de nivolumab.</p> <p>Analyses de sensibilité : exponentielle, weibull (modèle le plus conservateur)</p>
SSP	<p>Hypothèse des risques proportionnels vérifiée</p> <p>Log-normale et gamma surestiment l'effet attendu.</p>	<p>Gamma</p> <p>Log-normale</p>	<p>Modèles très proches en raison du degré de maturité des données de SSP de l'essai OAK</p> <p>Choix du modèle gamma sur les critères AIC/BIC.</p>

La modélisation de la survie globale par un Mixture cure model, qui permet de prendre en compte un taux π de patients non exposés au risque de décès (Lambert, Thompson et Weston 2007) a été envisagée. L'industriel a décidé de renoncer à appliquer ce Cure model en analyse de référence et de le tester uniquement en analyse de scénario. En effet, le recul sur les données de survie n'est pas suffisant pour justifier cette hypothèse d'un pourcentage de patients non à risque de décès sur toute la durée de simulation (7 ans).

Les courbes de survie des comparateurs

Les courbes de survie des comparateurs sont générées en retenant deux approches différentes selon l'hypothèse retenue sur la proportionnalité de l'effet relatif versus atezolizumab.

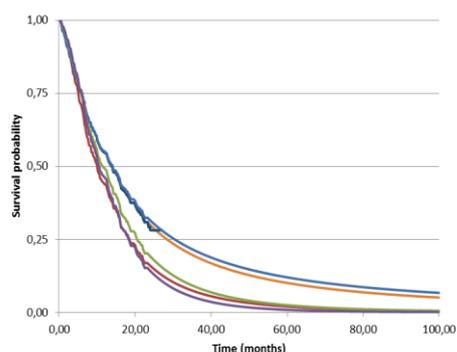
- Pour docetaxel et erlotinib, l'hypothèse de proportionnalité des risques est rejetée. Les HR sont dépendant du temps et les courbes de survies sont directement construites à partir des paramètres issus de la méta-analyse en réseau à polynôme fractionnaire.

Hazard Ratio of Atezolizumab vs. comparators
HR < 1 indicates that Atezolizumab is better than comparator

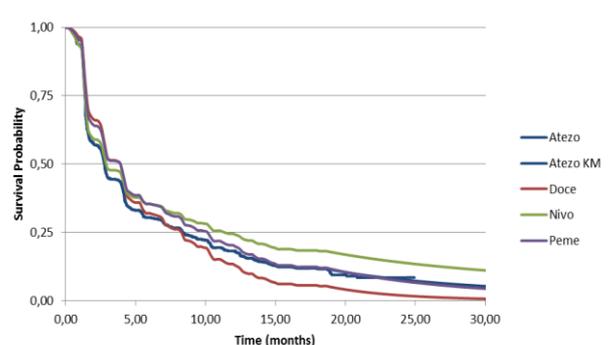
Versus docetaxel and erlotinib
 Select from this drop down

Figure 6 : Courbes de SG et SSP issues de la MAR par polynôme fractionnaire

Courbes de SG



Courbes de SSP



- Pour nivolumab, une hypothèse de proportionnalité des risques est postulée et les courbes de survies sont construites en appliquant des HR constants dans le temps (cf. méta-analyse standard à effet fixe) sur les courbes de survie d'atezolizumab. Selon l'industriel, si l'hypothèse de proportionnalité des risques entre les immunothérapies apparaît pertinente, elle limite la robustesse de l'analyse en appliquant dans la modélisation des données issues d'approches distinctes selon les comparateurs.

Versus immuno		
Prop. Haz. Fixed Effects		
	HR	Live
	0,72	0,72
	1,06	1,06
	0,87	0,87
	0,80	0,80

Analyse de la HAS

Considérant le mode d'action similaire des immunothérapies, il est pertinent de considérer une hypothèse de proportionnalité des risques entre atezolizumab et nivolumab, même si cela conduit à l'utilisation de données issues de sources différentes selon les comparateurs.

L'estimation des courbes de survie repose sur les estimations centrales des effets relatifs, conformément aux standards méthodologiques. L'incertitude statistique sur les estimations centrales est correctement intégrée dans l'analyse, grâce à l'analyse de sensibilité probabiliste.

Les courbes de survie introduites dans le modèle pour docetaxel et erlotinib sont construites indépendamment des courbes d'atezolizumab, fondées sur les données observées et extrapolées de l'essai AOK. Ce n'est pas le cas de nivolumab puisque les courbes de survie sont déduites de l'application d'un HR sur les courbes d'atezolizumab fondées sur les données de l'essai. Aucune analyse de sensibilité n'a été réalisée pour tester l'impact de ce choix méthodologique (cf. courbe KM+extrapolation pour docetaxel ou courbe issue de la MAR pour atezolizumab). Considérant les différentes analyses de sensibilité à sa disposition, la HAS n'attend pas que ce choix méthodologique conduise à une modification des conclusions.

6.4.5 Estimation des probabilités de survenue d'événements intercurrent

► Estimation des fréquences d'événements indésirables

Les fréquences des événements indésirables sont extraites des essais disponibles ou sont fixées par hypothèse.

Suite à l'échange technique, l'industriel a pondéré la fréquence des EI d'atezolizumab et de docetaxel afin d'obtenir un nombre d'événements simulés équivalents au nombre d'EI observés dans l'essai.

Une fréquence hebdomadaire est calculée via la formule de Fleurence (Fleurence et Hollenbeak 2007) : $p = 1 - e^{-rt}$.

Tableau 7 : Fréquences des effets indésirables par traitement

	Atezolizumab	Nivolumab (non épidermoïde)	Nivolumab (épidermoïde)	Pembrolizumab	Erlotinib	Docétaxel
Sources	OAK (Nbre de patients)	CheckMate 057 (%)	CheckMate 017 (%)	Keynote-010 (%)	Belani 2014 (%)	OAK (Nbre de patients)
Augmentation des ALAT	20	NR hyp. Idem atezolizumab	NR hyp. Idem atezolizumab	NR hyp. Idem atezolizumab	NR hyp. Idem docétaxel	0
Anémie	20	0,35%	0%	0,29%	4,54%	23
Asthénie	7	0,35%	0%	0,58%	0%	9
Diminution de l'appétit	0	0%	0,76%	0,29%	4,54%	8
Déshydratation	0	NR hyp. Idem atezolizumab	NR hyp. Idem atezolizumab	NR hyp. Idem atezolizumab	4,54%	7
Diarrhée	7	0,70%	0%	0%	0%	9
Fatigue	23	1,05%	0,76%	1,75%	4,54%	23
Neutropénie fébrile	0	0%	0%	NR hyp. Idem atezolizumab	NR hyp. Idem docétaxel	58
Hyponatrémie	17	NR hyp. Idem atezolizumab	NR hyp. Idem atezolizumab	NR hyp. Idem atezolizumab	NR hyp. Idem docétaxel	1
Leucopénie	0	0%	0,76%	NR hyp. Idem atezolizumab	NR hyp. Idem docétaxel	21
Neuropathie périphérique	0	NR hyp. Idem atezolizumab	0%	NR hyp. Idem atezolizumab	NR hyp. Idem docétaxel	7
Neutropénie	7	0%	0%	0%	NR hyp. Idem docétaxel	93
Pneumonie	7	NR hyp. Idem atezolizumab	NR hyp. Idem atezolizumab	NR hyp. Idem atezolizumab	NR hyp. Idem docétaxel	13
Stomatite	0	NR hyp. Idem atezolizumab	NR hyp. Idem atezolizumab	NR hyp. Idem atezolizumab	NR hyp. Idem docétaxel	12
Nbr total dans l'essai	106	NR	NR	NR	NR	284
Pourcentage d'EI	100%	NR	NR	NR	NR	100%

► Estimation des arrêts de traitement

Les durées de traitement de l'atezolizumab et de docetaxel

Les durées de traitement sont estimées par ajustement des données observées dans l'essai OAK par un modèle paramétrique de weibull.

Tableau 8 : Comparaison des durées de traitement médianes simulées et observées

	Essais (médiane)	Simulée (médiane)
Tecentriq	3,51 mois (courbe KM OAK)	3,9 mois
Docetaxel	2,12 mois (courbe KM OAK)	2,1 mois
Nivolumab	Information non retrouvée dans la littérature ou avis CT	3,9 mois
Pembrolizumab	Information non retrouvée dans la littérature ou avis CT	3,4 mois (population épidermoïde PD-L1 ≥ 1%)
Tarceva	Information non retrouvée dans la littérature ou avis CT	1,6 mois
Pemetrexed	Information non retrouvée dans la littérature ou avis CT	3,9 mois

Analyse de la HAS

Concernant les fréquences d'évènements indésirables, les récurrences ne sont pas prises en compte (estimation du nombre de patients ayant subi au moins un EI).

6.4.6 Processus de validation

Validation interne du modèle

La validation interne du modèle (double-check) a été réalisée par la société responsable de l'adaptation locale du modèle.

Les médianes de SSP et SG générées par le modèle sont comparées avec les médianes observées dans l'essai OAK (données sources du modèle). L'industriel observe une légère sous-estimation des survies pour atezolizumab et une légère surestimation pour docetaxel.

Tableau 9 : Comparaison des durées médianes simulées versus observées (essai OAK)

	Durée médiane de SSP, en mois		Durée médiane de SG, en mois	
	Simulée	Observée (Essai OAK)	Simulée	Observée (Essai OAK)
Docetaxel	3,91	4 [3,3 ; 4,2]	9,89	9,6 [8,6 ; 11,2]
Atezolizumab	2,76	2,8 [2,6 ; 3,0]	13,80	13,8 [11,8 ; 15,7]

Validation externe

Les sorties du modèle pour la survie globale pour atezolizumab, docetaxel et nivolumab, sont comparées aux données de l'INCA (2013) sur la classe d'âge 55-65 ans ; à la publication de Brahmer 2017 et aux données des essais CheckMate 017 & 057 et de l'essai POPLAR (Cf. Tableau 10).

L'industriel conclut que la survie globale simulée par le modèle jusqu'à 5 ans est cohérente avec les données disponibles.

Tableau 10 Validation externe du modèle

	INCa, 2013 (Stade IV)	Brahmer, 2015	Check Mate 017&057	POPLAR		Sorties du modèle KM + log logistique (AR)			Sorties du modèle KM + exponentielle (AS)		
				Atezo	Doce	Nivo	Atezo	Doce	Nivo	Atezo	Doce
1 an	NR	42%	NR	NR	NR	56,4%	54,5%	43,6%	56,4%	54,5%	43,6%
2 ans	NR	NR	NR	32,2%	16,6%	31,8%	29,7%	15,7%	31,6%	29,5%	15,6%
3 ans	NR	18%	16% - 18%	18,7%	10%	20,9%	19,0%	7,0%	17,8	16,1%	5,1%
5 ans	3,8%	16%	NR	NR	NR	11,5%	10,1%	2,0%	5,7%	4,8%	0,5%

Analyse de la HAS

Les données disponibles ne permettent pas de mettre en place une méthodologie de validation externe robuste. Les données utilisées pour la validation externe sont identiques à celles utilisées pour la sélection des modèles paramétriques d'ajustement des données de survie.

6.5 Mesure et valorisation des états de santé

6.5.1 Méthode et données

Sources de données

Une revue de littérature a permis d'identifier 37 études présentant des données de qualité de vie dans le CBNPC métastatique, dont 10 documentent des utilités sans progression et 6 des utilités post-progression. Parmi ces études, seule l'étude LUCEOR (Chevalier et al.) rapporte des valeurs d'utilité issues de patients uniquement français.

Un recueil a été mis en place dans l'essai OAK, à partir du questionnaire EQ-5D. Le taux moyen de remplissage a été de 62,4% pour le bras docetaxel (34,9% post-progression et 27,5% pré-progression) et 65,9% pour le bras Tecentriq (54,3% post progression et 11,6% pré-progression). Les scores ont été valorisés par la matrice de pondération française.

Les désutilités associées aux événements indésirables sont issues de la littérature ou reposent sur des hypothèses.

Méthode d'estimation des scores d'utilité

Les scores issus de l'essai OAK ont été retenus pour documenter la dégradation de qualité de vie dans l'état avant progression, car ils ont été considérés comme plus robustes au regard de la taille de l'échantillon.

Aucune différence sur la qualité de vie n'a été mise en évidence entre la survie avant progression et la survie après progression dans l'essai OAK. Cette observation étant contre-intuitive, les scores issus de l'étude LUCEOR 2 ont été retenus pour documenter la dégradation de qualité de vie dans l'état post progression. Une analyse de sensibilité a été réalisée en utilisant uniquement les utilités issues de OAK pour tester l'impact de ce choix méthodologique.

Tableau 11 : Scores d'utilité avant progression et après progression

Méthode	Essai OAK		Etude LUCEOR 2 (Chevalier 2013)	
	SSP	SPP	SSP	SPP
Population de référence (CBNPC)	0,7043 (SD : 0,3100)	0,7006 (SD : 0,3025)	0,697 (SD : 0,221)	0,550 (SD : 0,353)
Patients non épidermoïdes	0,7159 (SD : 0,2729)	0,6865 (SD : 0,3177)		Hypothèse 0,550 (SD : 0,353)
Patients épidermoïdes	0,6520 (SD : 0,2940)	0,6478 (SD : 0,3234)		Hypothèse 0,550 (SD : 0,353)
Patients non épidermoïdes – PDL1	0,7177 (SD : 0,2734)	0,7323 (SD : 0,2757)		Hypothèse 0,550 (SD : 0,353)
Patients épidermoïdes- PDL1	0,6727 (SD : 0,2795)	0,6596 (SD : 0,3263)		Hypothèse 0,550 (SD : 0,353)

Tableau 12 : désutilités associées aux événements indésirables

EI	Valeur de désutilité	Source
Augmentation ASAT/ALAT	-0,114 (écart type : 0,019)	Hypothèse moyenne désutilité
Anémie	-0,1190 (écart type : 0,024)	Edwards et al. 2013
Asthénie et fatigue	-0,073 (écart type : 0,018)	Nafees et al. 2008 (valorisation directe en pop générale, à partir d'états de santé décrits par des cliniciens, n=100, standard gamble, pondérations UK)
Perte d'appétit (anorexie)	-0,114 (écart type : 0,019)	Hypothèse moyenne désutilité

Déshydratation	-0,114 (écart type : 0,019)	Hypothèse moyenne désutilité
Diarrhée	-0,0470 (écart type : 0,018)	Nafees et al. 2008
Neutropénie fébrile	-0,090 (écart type : 0,018)	Nafees et al. 2008
Hyponatrémie	-0,114 (écart type : 0,019)	Hypothèse moyenne désutilité
Leucopénie ou diminution du nombre de leucocytes	-0,114 (écart type : 0,019)	Hypothèse moyenne désutilité
Neuropathie périphérique	-0,181 (écart type : 0,019)	Wild et al. 2006 (Tolley et al. valorisation directe en pop générale, à partir d'états de santé décrits par des cliniciens, n=110, TTO, pondérations UK)
Neutropathie ou diminution du nombre de neutrophiles	-0,089 (écart type : 0,020)	Nafees et al. 2008s
Pneumonie	-0,2000 (écart type : 0,020)	Beusterien et al. 2010
Stomatite	-0,114 (écart type : 0,019)	Hypothèse moyenne désutilité

Analyse de la HAS

L'utilisation de données issues de deux sources différentes pour l'évaluation des scores d'utilité en SSP et SPP n'est pas conforme, mais l'absence de différence observée entre SSP et SPP dans l'essai OAK conduit à remettre en cause la validité des résultats issus de cet essai en termes de qualité de vie.

Le recours à deux sources différentes n'a pas d'impact sur les conclusions par rapport à l'intégration des scores issus uniquement de l'essai OAK.

Le choix de retenir les scores de l'étude LUCEOR pour les deux états permet de respecter l'homogénéité des sources, mais n'a pas été testé en analyse de sensibilité.

6.5.2 Résultats de santé

Selon les résultats présentés par l'industriel, nivolumab permet de gagner le plus d'années de vie et de QALY, suivi par atezolizumab. Le gain de Qalys lié aux immunothérapies est principalement marqué avant progression. Nivolumab et atezolizumab sont également les options qui entraînent le moins de désutilité liée aux événements indésirables.

Tableau 13 : Résultats en années de vie et en QALYs à 7 ans

	Années de vie	QALY			
		SSP	SPP	EI	QALY totaux
Docetaxel	1,13	0,18	0,48	-0,0010	0,66
Erlotinib	1,25	0,21	0,52	-0,0012	0,74
Atezolizumab	1,71	0,51	0,55	-0,0002	1,05
Nivolumab	1,80	0,50	0,59	-0,0001	1,10

Comme autre résultat, l'industriel observe que 94% et 93% des patients sont décédés à 7 ans pour atezolizumab et nivolumab respectivement, contre quasiment 100% pour docetaxel et erlotinib.

6.6 Mesure et valorisation des coûts

6.6.1 Coûts pris en compte

Les coûts pris en compte sont les coûts liés aux traitements étudiés (acquisition, administration, suivi, effets indésirables), les coûts de suivis liés à la pathologie, les coûts liés à la fin de vie et les coûts des traitements subséquents.

6.6.2 Mesure, valorisation et calcul des coûts

Tous les coûts sont valorisés en Euro₂₀₁₈².

Tableau 14 : volumes consommés et coûts unitaires

Ressource	Volume/fréquence	Coûts	Sources
Coûts d'acquisition des traitements			
Atezolizumab	1200 mg/ 3 sem	██████ €/par administration	Hypothèse Roche
Docetaxel	75mg/m ² /2sem		Intra GHS
Nivolumab 10mg/mL	3mg/kg/3sem	10,577€/mg 1 057,69€/ Flc 10mL 2 274,93€ par administration	JORF n°0062 du 14/03/2017, texte n° 93 Poids moyen : 71,8kg (OAK ITT)
Erlotinib	150mg/j (per os)	2 073,18 € / 30 cps 69,10€ par administration	BdM, Ameli
Coûts d'administration des traitements			
Prémédication	Cf. ci-dessous	Docetaxel : 2,52€/administration	Valorisation : BdM, Ameli Honoraires : 1,02€/bte
Séance chimiothérapie		588,8€	Mesure : étude PMSI Valorisation : ENCC
Transport	60% des patients	48,12€ par A/R (80,2€ x0,6)	Mesure : avis d'expert Valorisation : cours des comptes, 2012
Coûts de suivi			
Atezolizumab	Bilan à l'initiation	7,29€	Mesure : RCP et avis d'expert Valorisation : Ameli
Docetaxel	Ts les mois	Cf. suivi pathologie	
Nivolumab	A l'initiation	7,29€	
Effets indésirables			
ASAT/ALAT	Hospit : 25%	Ambu : 36,12€ ; hospit : 2206,37€	Valorisation ambulatoire : consul- tation oncologue médical (Ameli)
Anémie	Hospit : 100%	Hospit : 1 338,8€	Taux d'hospitalisation : CTCAE ou littérature (Banz 2011)
Asthénie/fatigue	Hospit : 25%	Ambu : 36,12€ ; hospit : 1 959,1€	Mesure séjours : étude PMSI
Perte d'appétit	Hospit : 100%	Hospit : 4 630,5€	Valorisation séjours : ENCC
Déshydratation	Hospit : 100%	Hospit : 5 245,8€	Valorisation si taux hosp NR : littérature (Mickisch 2010)
Diarrhées	Hospit : 100%	Hospit : 3 813,7€	
Neutropénie fébrile	Hospit : 100%	Hospit : 4 650,8€	

² IPC Base 2015 – Ensemble des ménages- France – Ensemble hors tabac [mars 2018 (102,42) – Mars 2016 (100,02)].
IPC 06.2.3.2 – Cures thermales, transport sanitaire, location de matériel thérapeutique : 100.00 (mars 2018 – 98,42 (2010)).

Ressource	Volume/fréquence	Coûts	Sources
Hyponatrémie	Hospit : 25%	Ambu : 36,12€ ; hospit : 3 681,9€	
Leucopénie	NR	Total ambu+hospit : 1 696,0€	
Neuropathie périph	Hospit : 100%	Hospit : 3 599,9€	
Neutropénie	NR	Total ambu+hospit : 5 760,0€	
Pneumonie	Hospit : 100%	Hospit : 4 725,1€	
Stomatite	NR	Total ambu+hospit : 513,6€	
Traitements post-progression			
Docetaxel	Patients traités : 45% 87% (6 sem)	NR	Fréquence, distribution, durée : essai OAK
Nivolumab	6% (16 sem)		
Erlotinib	6% (16 sem)		
Coûts de prise en charge de la pathologie			
Consultations	Cf. ci-dessous	Cf. ci-dessous	Identification : HAS, INCa
Actes de biologie		Total par semaine : 54,99€	Fréquences : avis d'experts
Actes médicaux			Valorisation : Ameli
Fin de vie	70% des patients	5 495,3€ (7 850,4x0,7)	Fréquence : avis d'experts ENCC GHM 23Z02Z

Précisions

Coût de traitements

Coûts d'acquisition :

- Pour les perfusions, les caractéristiques de poids (71,8 kg) et de surface corporelle (1,81 m²) sont issues de l'essai OAK.
- Des honoraires de dispensation sont appliqués (1,02€/bte).
- Les posologies sont extraites des RCP des produits.
- Le conditionnement de l'atezolizumab est adapté à la posologie. Une hypothèse de non gaspillage est posée sur les comparateurs (nivolumab et pembrolizumab)

Coûts d'administration

- Des coûts de prémédication sont comptabilisés pour le docetaxel (16mg/j/3j de dexaméthasone).
- Des coûts de suivi sont comptabilisés selon les RCP des traitements. Tous les traitements sont associés à l'initiation d'un forfait sécurité (échantillon sanguin), d'une prise en charge pré-analytique, et d'un prélèvement par ponction veineuse.

Coûts de suivi de la pathologie

Le suivi standard a été identifié à partir du guide actes et prestations pour le cancer bronchique (HAS, INCa) et les fréquences de suivi ont été estimées par des experts. Selon les experts, il n'existe pas de différence dans le suivi en phase pré-progression ou post-progression.

Tableau 15. Coûts de prise en charge de la maladie avant et après progression

Ressource	Coût unitaire actualisé	Fréquence	Source
Médecin spécialiste (oncologue ou pneumologue)	36,12€ (oncologue) 59,80€ (pneumologue)	Tous les 2 mois	Eco santé Ameli Expert
Généraliste	31,87 €	1 fois par mois	
Hémogramme	7,02€	1 fois par mois	CCAM

Ressource	Coût unitaire actualisé	Fréquence	Source
VS	1,62€	Tous les 2 mois	CCAM
CRP	2,43€		
Ionogramme	5,94€		
Créatinémie avec estimation du DFG	1,62€		
Bilan hépatique (ASAT, ALAT, PAL)	2,7€		
Gamma GT	1,62€		
Bilan d'hémostase (TP, TCA) avec plaquettes	12,15€		
Bilirubine totale	2,16€		
Forfait sécurité	1,35€		
Prélèvement par ponction veineuse	3,78€		
Forfait prise en charge	4,32€		
Radiographie du thorax	21,28€		
Scanner thoracique avec injection	25,27€		
Imagerie cérébrale (scanner, avec injection)	69€		
Tomodensitométrie	25,27€	Tous les 3 mois	
TEP-SCAN	534,15€		

6.6.3 Résultats de l'analyse de coût

La prise en charge sur 7 ans d'un patient atteint de CBNPC coûte avec la stratégie atezolizumab en moyenne ██████ € (résultat actualisé), contre 16 638 € avec docetaxel, ██████ € avec nivolumab et 22 768€ avec erlotinib.

Le poste qui génère le coût le plus important est l'acquisition des immunothérapies (██████ € pour atezolizumab et 43 431 € pour nivolumab).

L'industriel note que le coût d'acquisition de nivolumab est estimé sans perte de produit, ce qui constitue une hypothèse conservatrice. Il relève que nivolumab implique des coûts d'administration plus élevés qu'atezolizumab (12 162 € vs ██████ €).

Tableau 16 Coûts par poste pour chaque stratégie comparée dans l'analyse de référence

Poste de coût	Atezolizumab	Docetaxel	Nivolumab	Erlotinib
Coût d'acquisition (en €)	██████	0	43 431	7 637
Coût d'administration (en €)	██████	2 217	12 162	0
Coût des événements indésirables (en €)	██████	2 714	201	3 117
Coût du suivi médical (en SSP) (en €)	██████	1 347	2 070	868
Coût totaux (en SSP) (en €)	██████	5 613	57 733	10 999
Coût de suivi médical (en post progression) (en €)	██████	1 906	3 100	2 731
Coût des traitements consécutifs (en €)	██████	3 233	1 121	3 228
Coût totaux (en post progression) (en €)	██████	5 140	4 221	5 959
Coût des soins de fin de vie	██████	5 220	4 795	5 187
Total	73 742	16 638	66 880	22 768

Analyse HAS

Les coûts d'acquisitions des immunothérapies sont le poste le plus important.

Le coût par administration de nivolumab est estimé à 2 274,93€. Au prix unitaire de 1 057,69€ TTC le flacon de 10mL (10mg/mL), le SEESP estime ce coût à 2 278,29€ pour un poids de 71,8kg.

6.7 Analyse de référence : Résultats et analyses de sensibilité**6.7.1 Résultats de l'étude d'efficacité**

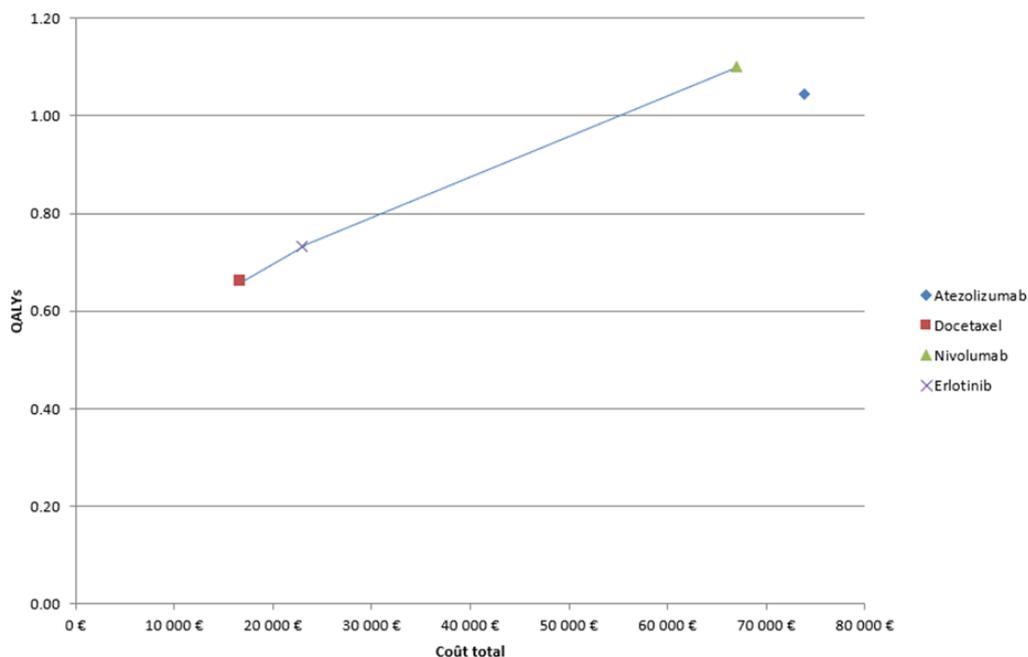
Suite à l'échange technique, les résultats sont présentés sous la métrique du QALY et sous la métrique du bénéfice net.

Atezolizumab est dominé par nivolumab par la dominance stricte. Le différentiel de coût et d'efficacité sur 7 ans entre ces deux produits est favorable à nivolumab mais il est peu important : 0,09 années de vie gagnées et 0,05 QALY ; 2 113€ en faveur de nivolumab.

Tableau 17. Résultats de l'analyse de référence (population de référence (CBNPC))

	Coûts totaux (€)	AVs	QALYs	Coûts/AV	Coûts/QALY
Docetaxel	16 638	1,13	0,66		
Erlotinib	22 768	1,25	0,74	50 857 €/AVG	83 825 €/QALY
Nivolumab	66 880	1,80	1,10	80 593 €/AVG	120 270 €/QALY
Atezolizumab	73 742	1,71	1,05	Dominé par nivolumab	

Figure 7 Frontière d'efficacité de l'analyse de référence (population CBNPC)



Sur la population de référence CBNPC, atezolizumab ne maximise jamais le bénéfice net.

Jusqu'à une disposition à payer de 83 825 €/QALY, le produit qui maximise le bénéfice net est la docetaxel, puis il s'agit d'erlotinib entre 83 825 €/QALY et 120 270 €/QALY. Enfin nivolumab maximise le bénéfice net à partir d'une disposition à payer de 120 270 €/QALY.

Figure 8 Bénéfice net de l'analyse de référence (population CBNPC)

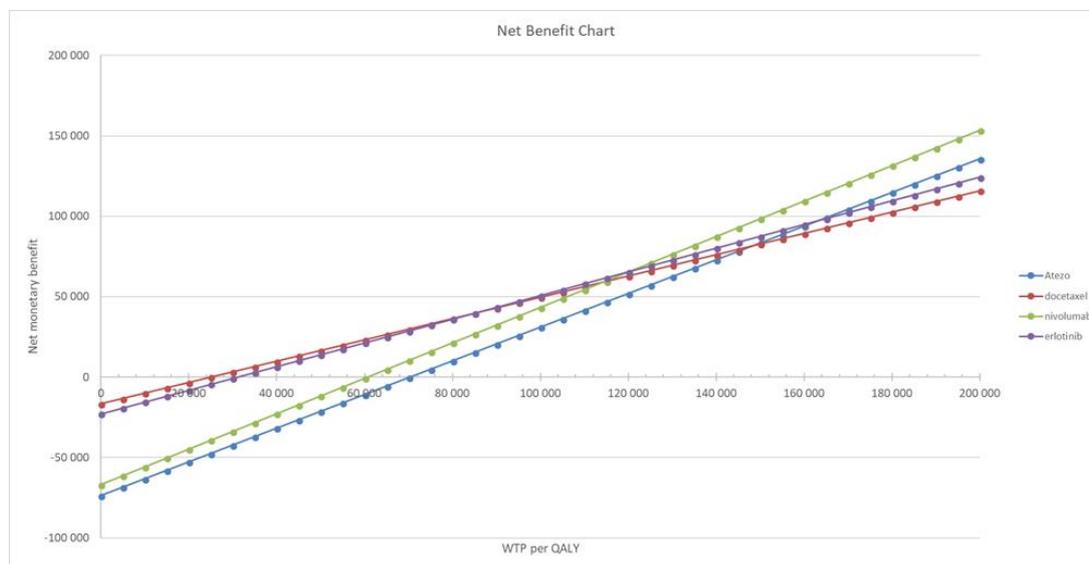


Tableau 18 Résultats de l'analyse de référence en bénéfice net (population CBNPC)

Lambda (λ)	Bénéfice net	Produits
25 129	0	Docetaxel
83 825	38 863	Docetaxel et erlotinib
120 270	65 658	Erlotinib et nivolumab

6.7.2 Analyse de l'incertitude

Analyse critique HAS

Lors de la première expertise menée par le SEESP, il était précisé que la comparaison d'atezolizumab à erlotinib n'est pas pertinente, sauf dans le cas où il deviendrait le comparateur précédent atezolizumab sur la frontière d'efficacité.

Le nouveau rapport déposé ne tient pas compte de cette remarque, et continue de présenter des analyses de sensibilité réalisées 2 à 2, pourtant incomplètes, dans la mesure où elles ne permettent pas d'identifier les situations où la frontière d'efficacité est modifiée.

Les résultats versus erlotinib ne seront pas repris dans ce rapport.

a) Incertitude liée aux choix structurants de l'évaluation

Deux analyses de sensibilité sont présentées pour tester l'impact de l'horizon temporel/durée de simulation d'une part (5 ans ; 10 ans), et le taux d'actualisation d'autre part (1,5% ; 6%).

Dans tous les cas, nivolumab domine strictement atezolizumab.

b) Incertitude liée aux hypothèses retenues dans le modèle

Hypothèse sur la rémanence de l'effet traitement

L'industriel a testé l'impact d'un arrêt de l'effet traitement sur la SSP et sur la SG d'atezolizumab à 3 ans et 5 ans. Les hypothèses testées étant plus défavorables à tecentriq, cela ne modifie logiquement pas le résultat et atezolizumab reste dominé par nivolumab.

Hypothèses de modélisation et d'extrapolation des courbes de survie

- Choix d'un modèle alternatif de modélisation de la survie globale d'atezolizumab

En analyse de référence, la courbe de survie globale est modélisée par morceaux, avec application des données de l'essai puis extrapolation de ces données observées sur la base d'un modèle d'ajustement paramétrique.

L'industriel propose un modèle alternatif de modélisation de la survie globale par un algorithme (Mixture cure model) permettant de prendre en compte un taux de patients non exposés au risque de décès (Lambert, Thompson et Weston 2007). Cette modélisation permettrait de prendre en compte une spécificité attendue des immunothérapies, qui pourraient se caractériser par des patients longs répondeurs.

Nivolumab domine strictement atezolizumab, quel que soit le taux de patients long répondeurs non à risque de décès considéré (0%, 2% ou 5%).

- Choix des modèles paramétriques pour ajuster les données de survie d'atezolizumab

Plusieurs analyses de sensibilité testent l'impact des choix retenus en matière d'ajustement et d'extrapolation des données. Aucune ne modifie les résultats de l'analyse : atezolizumab est dominé par nivolumab.

Tableau 19 : analyses de sensibilité sur le choix des fonctions d'ajustement des données de survie

	Analyse de référence	Hypothèse alternative
SSP atezolizumab	Gamma	Gompertz (pessimiste) Log-logistique (optimiste)
SG atezolizumab	Log-logistique	Exponentielle (choix plus conservateur avec un bon ajustement statistique). Weibull (pessimiste)

Sources de données

- Source de données pour les effets relatifs d'atezolizumab versus ses comparateurs (MAR).

Trois analyses de sensibilité ont été réalisées pour explorer l'impact de la méthode retenue dans la méta-analyse pour estimer les HR d'atezolizumab versus ses comparateurs : MAR à effet fixe pour tous les comparateurs, MAR à effet aléatoire pour tous les comparateurs, MAR à polynome fractionnaire pour tous les comparateurs.

Aucune de ses analyses ne modifie le résultat de l'analyse principale : nivolumab domine strictement atezolizumab.

- Source de donnée pour les scores d'utilité

Les résultats sont inchangés lorsque seules les données d'utilité issue de l'essai OAK sont prises en compte : nivolumab domine atezolizumab.

- Fréquence des événements indésirables

Deux analyses de sensibilité sont présentées pour tester l'impact de la fréquence d'événements indésirables. Aucune ne modifie la conclusion : atezolizumab est dominé par nivolumab.

La première analyse teste l'impact du choix de retenir tous les événements de stade II/IV avec une fréquence supérieure à 1% dans au moins un des deux bras de l'essai. En retenant les EI avec une fréquence supérieure à 1% dans le bras atezolizumab uniquement, cela a pour conséquence de réduire la différence favorable à atezolizumab par rapport à docetaxel.

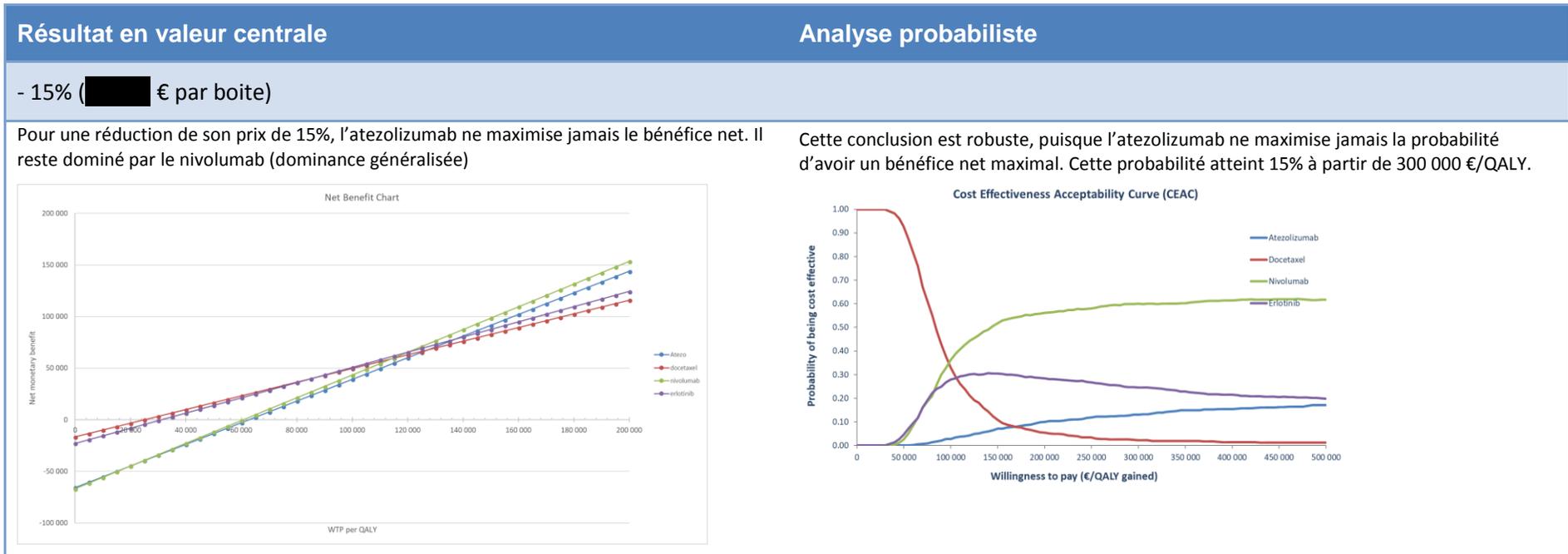
La seconde teste l'impact d'une fréquence d'EI doublée.

Hypothèses nécessaires au calcul des coûts

- Hypothèses sur les prix

L'industriel a présenté des analyses complètes (résultat et analyse de sensibilité probabiliste) en testant plusieurs hypothèses de variation des prix.

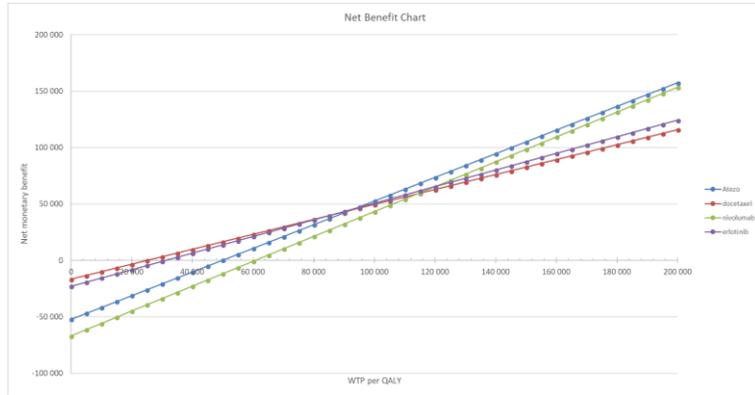
Tableau 20 : Impact des hypothèses de prix de l'atezolizumab (résultats en valeur centrale et analyses probabilistes)



Résultat en valeur centrale

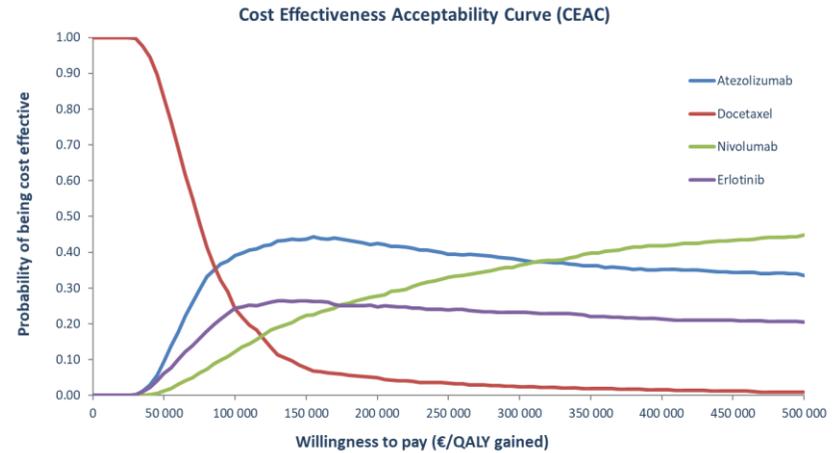
- 40% (██████) € par boîte

Pour une réduction de son prix de 40%, l'atezolizumab est situé sur la frontière d'efficience, avec un RDCR vs erlotinib estimé à 93 841 €.



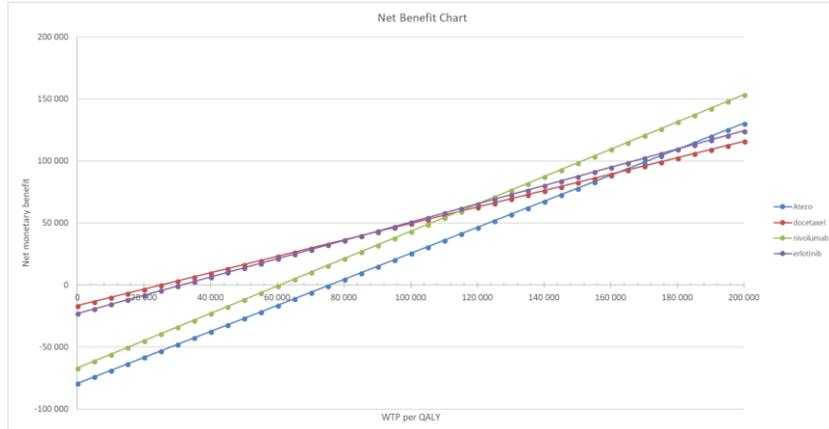
Analyse probabiliste

A partir de 85 000 €/QALY, atezolizumab devient la stratégie avec la plus forte probabilité de maximiser le bénéfice net, jusqu'à atteindre un pic à environ 155 000 €/QALY.

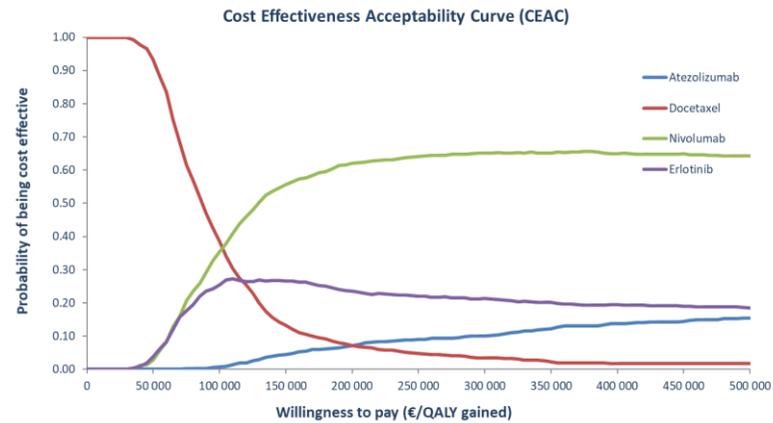


+ 10% (██████) € par boîte

Pour une augmentation de son prix de 10%, l'atezolizumab est strictement dominé.



Cette conclusion est robuste, puisque l'atezolizumab ne maximise jamais la probabilité d'avoir un bénéfice net maximal. Cette probabilité atteint 15% à partir de 450 000 €/QALY.



Analyse HAS

Lors de la précédente évaluation, l'industriel avait estimé le prix qui permet à tecentriq d'être sur la frontière d'efficience (méthode RDCR) ou d'avoir un bénéfice net égal à nivolumab (méthode du BN). Il apparaissait alors qu'atezolizumab était sur la frontière d'efficience dès lors que son prix était diminué de 17.3%, soit un prix XXXX € (PPTTC). A ce prix, La probabilité d'atezolizumab de maximiser le bénéfice net était d'environ 28% à partir de 200 000 €/QALY.

Cette analyse n'a pas été reconduite dans la présente évaluation, ce qui est très regrettable.

Le SEESP a réalisé cette analyse qui indique qu'il faut une réduction de 25% pour qu'atezolizumab soit présent sur la frontière d'efficience, pour un RDCR estimé à 120 000 €/QALY.

- Durée de traitement

La durée de traitement est un paramètre dont l'impact peut être important considérant le prix des immunothérapies. Une analyse de sensibilité teste cet impact en supposant pour les immunothérapies un arrêt des traitements après progression de la maladie et une durée de traitement maximum de deux ans. Cette hypothèse s'appliquant à atezolizumab et à son comparateur nivolumab, elle ne modifie pas le résultat de l'évaluation : nivolumab domine atezolizumab.

Des analyses supplémentaires ont été ajoutées suite à l'échange technique. Aucune ne modifie la conclusion.

- Modification de l'approche utilisée pour extrapoler les durées de traitement observées dans l'essai (KM + exponentielle).
- Modification de plusieurs approches conjointement : utilisation de la fonction NPH Weibull pour atezolizumab et docétaxel (idem analyse de référence) ; utilisation de l'approche KM + exponentielle pour les immunothérapies (durée de traitement la plus faible) ; durée pour erlotinib équivalente à docétaxel (inférieure à leur durée de traitement considérée en analyse de référence).

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

Aucune des variations testées ne modifie la conclusion de l'analyse en dehors du prix d'atezolizumab (cf. analyse détaillée ci-dessus). Lorsque le prix de nivolumab augmente de 20%, Atezolizumab n'est plus dominé par nivolumab au sens strict mais le reste au sens généralisé (RDCR nivolumab vs atezolizumab < RDCR atezolizumab vs erlotinib).

Paramètres testés	Analyse de référence	Bornes Testées	Résultat
Age	63 ans	33 ans ; 85 ans	Nivolumab domine strictement
Surface corporelle	1,81	1,15 ; 2,88	Nivolumab domine strictement
Coûts de suivi en Pré-progression	57,74€	46,16 ; 86,61 (+/- 20%)	Nivolumab domine strictement
Coûts de suivi en Post-progression	57,74€	46,16 ; 86,61 (+/- 20%)	Nivolumab domine strictement
Coût des soins de fin de vie	4941,79€	3529,85 (50% d'hospitalisation) ; 7059 (100% d'hospitalisation)	Nivolumab domine strictement
Coûts acquisition		(+/- 20%)	Nivolumab domine strictement sauf lorsque son prix augmente de 20%. Nivo vs Ate = 33 365€/QALY Ate vs Erlotinib=162 297 €/QALY Atezolizumab est dominé au sens généralisé
Coût administration		(+/- 20%)	Nivolumab domine strictement
Coût EI (atezolizumab)	XXXX €	(± 20%)	Nivolumab domine strictement
Coût EI (docetaxel)	150,36€		
Coût EI (nivolumab)	1,82€		
Coût EI (erlotinib)	155,97€		
Coût EI (pemetrexed)	153,17€		
Coûts de traitement post-immunothér.	1201€	0€ ; 1441,51€ (+ 20%)	Nivolumab domine strictement
Coûts de traitement post-chimiothérapie	3470€	0€ ; 4163,45€ (+ 20%)	Nivolumab domine strictement
Utilité SSP		0,652 ; 0,74	Nivolumab domine strictement
Utilité SPP		0,44 ; 0,7323	Nivolumab domine strictement

Analyse critique HAS

Les analyses de sensibilité réalisées sur l'estimation de l'efficacité explorent l'incertitude structurelle générée par les choix méthodologiques nécessaires à l'extrapolation des données observées (modèles paramétriques d'ajustement des courbes de survie) ou par les choix méthodologiques posés dans la méta-analyse.

En revanche, elles n'explorent pas suffisamment l'incertitude déterministe sur les effets relatifs des comparateurs versus atezolizumab (HR de nivolumab ; intervalles de confiance sur les courbes de survie des autres comparateurs).

Une analyse restreinte est présentée dans le cadre de la conclusion, indiquant les estimations des années de vie, des Qalys et des coûts d'atezolizumab et de nivolumab, en retenant les bornes des intervalles de confiance des HR atezolizumab vs nivolumab.

Il est fortement dommageable que cette limite n'ait pas été prise en compte par l'industriel dans le cadre de cette nouvelle évaluation.

Logiquement, atezolizumab n'est plus dominé par nivolumab en retenant la borne basse, soit un HR de 0,85 contre 1,06 dans l'analyse de référence.

Les analyses de sensibilité déterministes présentées deux à deux ne sont pas conformes méthodologiquement dans la mesure où elles ne permettent pas d'identifier les situations où la frontière d'efficience est modifiée. Les RDCR estimés ne peuvent être directement interprétés.

Analyses de sensibilité probabiliste

L'analyse de sensibilité probabiliste a été réalisée sur 1000 simulations. Les différentes variables intégrées dans l'analyse de sensibilité probabiliste sont présentées dans le Tableau 21.

Tableau 21 Paramètres et distributions associées de l'analyse probabiliste

Paramètres testés	Distributions	Paramètres de la distribution
Analyse de référence		
Utilité « état sans progression »	Normale	Moyenne et écart type
Utilité « état après progression »	Normale	Moyenne et écart type
Désutilités des EI	Normale	Moyenne et écart type
SSP (atezolizumab)	Normale multivariée	Décomposition de Choleski
SG (atezolizumab)		
DdT (atezolizumab)		
HR nivolumab vs atezolizumab	Non précisée	Non précisés
Paramètres du polynôme fractionnaire pour la survie globale (comparateurs)	Choix aléatoire en fonction des CODA disponibles	
Paramètres du polynôme fractionnaire pour la survie sans progression (comparateurs)	Choix aléatoire en fonction des CODA disponibles	
Proportion d'EI	Beta	Moyenne et écart type (défini comme 20% de la moyenne)
Coûts d'administration	Log-normale	Moyenne et écart type (10% de la moyenne ou par $[(\ln(\text{borne haute}) - \ln(\text{borne basse}))/4]$)
Coût de suivi médical	Log-normale	Moyenne et écart type (défini par $[(\ln(\text{borne haute}) - \ln(\text{borne basse}))/4]$) Avec borne haute = 1.5 x moyenne Et borne basse = 0.5 x moyenne
Coût de fin de vie	Log-normale	Moyenne et écart type (défini par $[(\ln(\text{borne haute}) - \ln(\text{borne basse}))/4]$)
Coût des EI	Log-normale	Moyenne et écart type (défini par $[(\ln(\text{borne haute}) - \ln(\text{borne basse}))/4]$)
% patients avec des traitements consécutifs et distribution des traitements consécutifs	Beta	Moyenne et écart type (=moyenne/5)
Durée de traitement pour les traitements consécutifs	Gamma	Moyenne et écart type

L'analyse de sensibilité probabiliste indique que les différentiels d'efficacité observés sur 7 ans entre atezolizumab et ses comparateurs présentent des intervalles de confiance qui se recouvrent (tableau 22). En revanche, les immunothérapies sont significativement plus coûteuses que docetaxel et erlotinib.

Tableau 22 Résultats de l'analyse probabiliste pour l'analyse de référence

Interventions	Coûts (en €)	AVG	QALY	RDCR	
				Coût/AVG	Coût/QALY
Docetaxel	17 229 [13 913 ; 21 809]	1.14 [0.999 ; 1.317]	0.66 [0.086 ; 1.258]	--	--
Erlotinib	33 211 [27 852 ; 39 574]	1.23 [1.023 ; 1.495]	0.76 [0.212 ; 1.337]	186 348 €/AVG	161 970 €/QALY
Nivolumab	68 291 [58 047 ; 80 079]	1.81 [1.449 ; 2.187]	1.11 [0.185 ; 2.008]	60 517 €/AVG	101 107 €/QALY
Atezolizumab	74 930 [64 814 ; 86 232]	1.71 [1.664 ; 1.744]	1.05 [0.181 ; 1.802]	Dominée par la dominance stricte	

Malgré des différences non significatives, respectivement sur l'efficacité et sur les coûts, la courbe d'acceptabilité ci-dessous indique que les résultats de l'évaluation sur le bénéfice net sont robustes. Atezolizumab ne représente jamais l'option qui maximise la probabilité de faire le choix le

plus efficient au sens du bénéfice net par rapport à nivolumab, quelle que soit la disposition à payer.

Atezolizumab n'apporte jamais une probabilité supérieure à 20% de maximiser le bénéfice net. Par ailleurs erlotinib a une probabilité supérieure à atezolizumab de maximiser le bénéfice net, quelle que soit la disposition à payer jusqu'à 500 000 €/QALY.

Tableau 23 Courbe d'acceptabilité multi-option pour l'analyse de référence

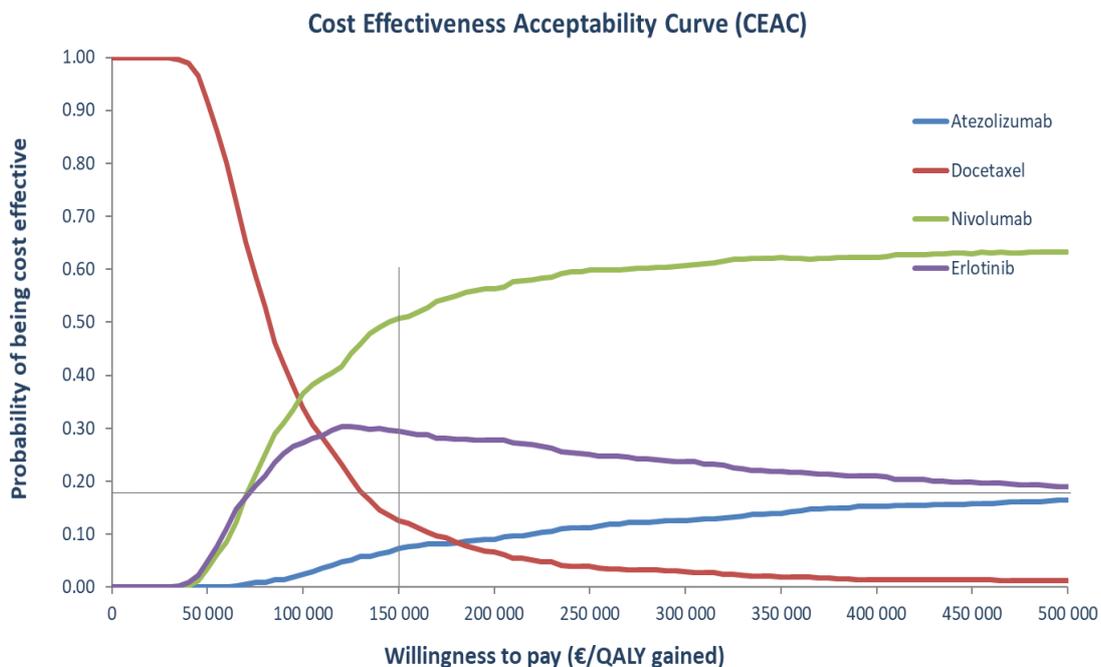
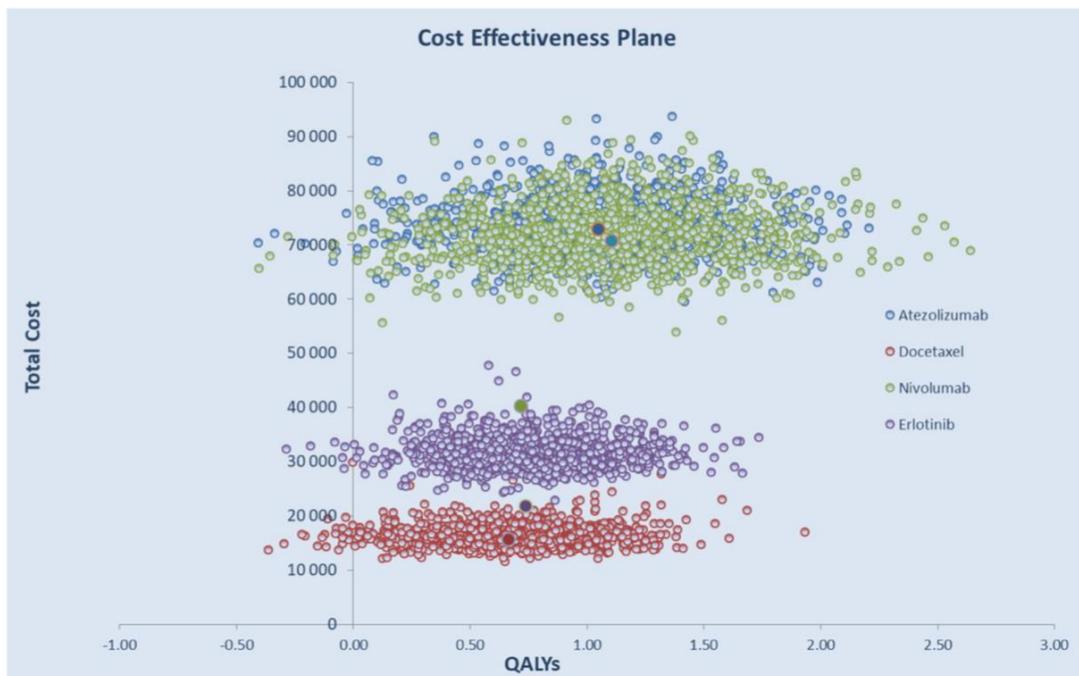


Figure 9 Repère coût-résultat pour l'analyse de référence



6.8 Analyse en scénario

Une analyse en scénario a été réalisée suite à l'échange technique, permettant de tester l'impact du changement intervenu dans le RCP de nivolumab en avril 2018. Le RCP de nivolumab indique désormais pour le CBNPC une dose fixe de 240 mg toutes les 2 semaines pendant 30 minutes.

Le changement de posologie de nivolumab se traduit par une augmentation du coût total de 7,6%. Cela n'a pas d'impact sur la conclusion de l'analyse de référence : atezolizumab reste dominé au sens strict. La seule différence est l'augmentation du RDCR de nivolumab de 11%.

Tableau 24 : Résultat de l'analyse en scénario sur la modification du RCP de nivolumab.

		Coûts totaux (€)	AVs	QALYs	Coûts/AV	Coûts/QALY
AR	Docetaxel	16 638	1,13	0,66		
AS		16 884				
AR	Erlotinib	22 768	1,25	0,74	50 857 €/AVG	83 825 €/QALY
AS		23 013				
AR	Nivolumab	66 880	1,80	1,10	80 593 €/AVG	120 270 €/QALY
AS		71 971				
AR	Atezolizumab	73 742	1,71	1,05	Dominé par nivolumab	
AS		73 802				

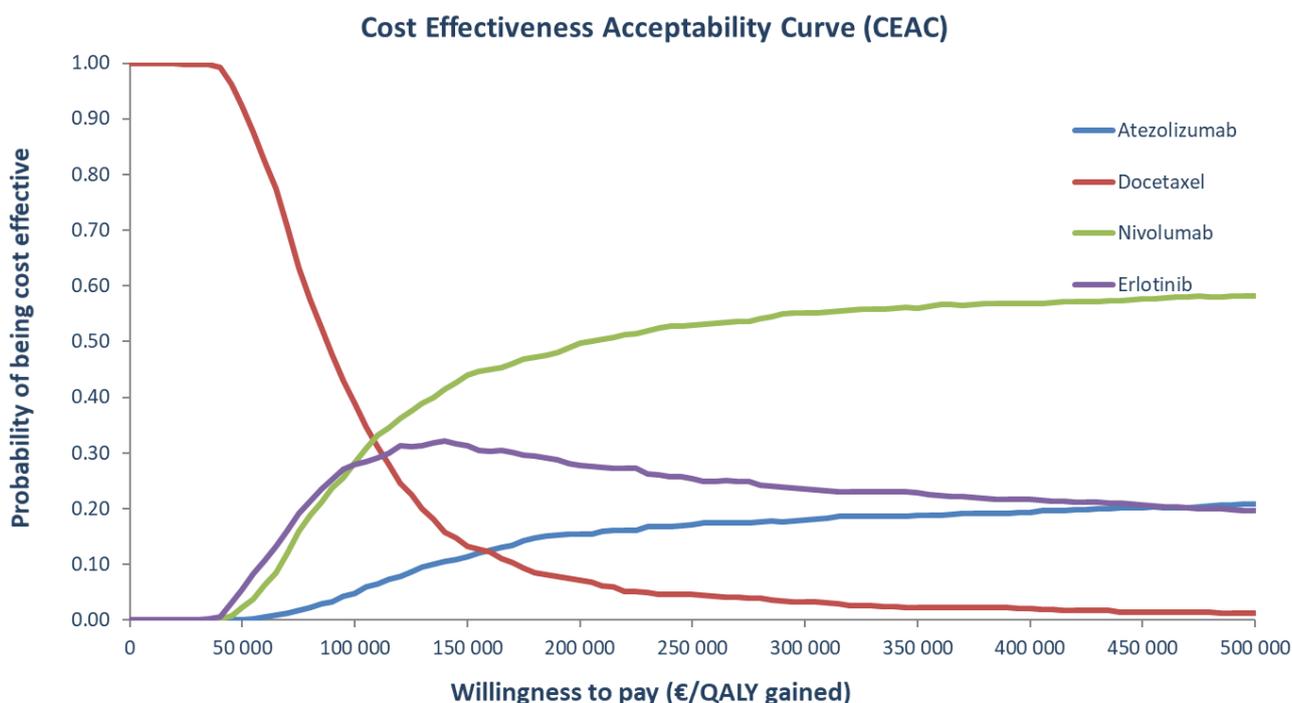
Analyse HAS

L'impact sur les coûts d'acquisition de nivolumab ne peut être reproduit ici, dans la mesure où le tableau 148 fourni par l'industriel n'a pas été mis à jour.

L'incertitude dans cette analyse en scénario est du même niveau que celle observée dans l'analyse de référence.

La courbe d'acceptabilité ci-dessous indique que les résultats de l'évaluation sont robustes. Atezolizumab ne représente jamais l'option qui maximise la probabilité de faire le choix le plus efficace au sens du bénéfice net par rapport à nivolumab, quelle que soit la disposition à payer.

Atezolizumab n'apporte jamais une probabilité supérieure à 20% de maximiser le bénéfice net. Par ailleurs erlotinib a une probabilité supérieure à atezolizumab de maximiser le bénéfice net, quelle que soit la disposition à payer jusqu'à 450 000 €/QALY.



Seules des variations de prix d'atezolizumab et de nivolumab semblent susceptibles de modifier les conclusions de l'analyse. Lorsque le prix d'atezolizumab est diminué de 16,84%, soit un PPTTC de ████████ €, il est présent sur la frontière d'efficacité avec un RDCR estimé à 133 477 €/QALY. A ce prix, les courbes de bénéfice net de nivolumab et d'atezolizumab se superposent.

- Pour une réduction de son prix de -15%, atezolizumab est dominé au sens généralisé. Mais si on tient compte de l'incertitude paramétrique, on observe que les quatre options ont des probabilités de maximiser le bénéfice net relativement proches (entre 20% et 30%) pour des dispositions à payer comprises entre 100 000 €/QALY et 150 000 €/QALY. Dans l'analyse de référence, le risque de non efficacité pour atezolizumab et docetaxel à ce niveau de disposition à payer était supérieur aux deux autres.
- Pour une réduction de son prix de -40%, atezolizumab est sur la frontière d'efficacité et il maximise le bénéfice net pour une disposition à payer de 93 000 €/QALY. Ce résultat est

robuste, puisque la probabilité de maximiser le bénéfice net en retenant atezolizumab est supérieure jusqu'à une disposition à payer d'environ 300 000 €/QALY.

6.9 Discussion et conclusion

6.9.1 Discussion par l'industriel de ses résultats

L'industriel rappelle que l'évaluation déposée permet de comparer atezolizumab aux options qui représentent 83% des parts de marché dans l'indication concernée par la demande.

Selon l'industriel, les frontières d'efficacités présentées sont à interpréter avec précaution en raison de la proximité des effets relatifs estimés entre les immunothérapies à partir de la méta-analyse. Selon lui, la comparaison indirecte est fondée sur des données dont la maturité limite l'estimation des effets relatifs de survie globale à 5 ans et l'estimation des effets relatifs de survie sans progression à 2,5 ans. Au-delà, l'extrapolation peut générer une incertitude, pouvant expliquer les différences de QALYs (en valeur centrale) entre les immunothérapies et par conséquent leur positionnement sur la frontière d'efficacité.

L'industriel conclut à l'équivalence d'atezolizumab et de nivolumab, dans l'indication et au prix revendiqué, sur la base des arguments suivants :

- Les immunothérapies nivolumab et atezolizumab sont équivalentes en termes d'efficacité.
- En faisant varier les HR et les paramètres D0 et D1 du polynôme pour les immunothérapies selon les bornes min et max des intervalles de confiance à 95%, le rapport de coût et d'efficacité peut être inversé.
- D'après l'ASP, les intervalles de confiance pour les immunothérapies se recouvrent pour les coûts et les résultats de santé.
- D'après l'ASP, les nuages de points d'atezolizumab et de nivolumab se superposent dans le plan coût-résultat.
- Les RDCR d'atezolizumab et nivolumab sont du même ordre de grandeur par rapport aux chimiothérapies.

L'industriel conclut que « l'introduction d'atezolizumab au prix revendiqué représente une alternative de prise en charge supplémentaire et efficace lorsque l'on s'intéresse aux différents RDCR d'environ 100 000 €/QALY par rapport aux chimiothérapies, au même titre que les autres immunothérapies ».

Il note l'homogénéité des résultats médico-économique dans l'ensemble des populations étudiées.

6.9.2 Analyse et conclusion de la HAS

La HAS juge que la conclusion de l'industriel rappelée ci-dessus, présentant atezolizumab comme une alternative efficace, n'est pas recevable, dans la mesure où elle repose sur une analyse séparée du différentiel de QALYs, d'une part, et du différentiel de coûts, d'autre part.

► Résultats de l'étude médico-économique

Atezolizumab n'est pas efficace dans la stratégie de prise en charge du CBNPC après une chimiothérapie, en retenant docetaxel, erlotinib et nivolumab comme comparateurs. Ce résultat est particulièrement robuste, puisqu'aucune des analyses de sensibilité réalisées ne permet de remettre en cause cette conclusion, que ce soit pour explorer l'incertitude structurelle ou paramétrique.

Le principal élément pouvant modifier cette conclusion est le prix d'atezolizumab.

Une analyse réalisée par le SEESP indique qu'il faut une réduction de 25% pour qu'atezolizumab soit présent sur la frontière d'efficacité, pour un RDCR estimé à 120 000 €/QALY.

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

Les conclusions de l'analyse principale sont robustes. Prise individuellement, aucune variable ou aucune hypothèse de modélisation ne la modifie, à l'exclusion d'une hypothèse extrêmement favorable à atezolizumab d'un HR=0,85 sur la survie globale versus nivolumab (borne basse de la comparaison indirecte).

L'interprétation de l'industriel des résultats de l'analyse probabiliste n'est pas recevable pour conclure sur l'absence de différence entre les immunothérapies en termes d'efficacité.

L'analyse probabiliste réalisée sur le bénéfice net montre, que la probabilité que nivolumab soit l'option efficace est toujours supérieure à la probabilité qu'atezolizumab soit l'option efficace. Ainsi, pour une disposition à payer de 150 000 €/QALY, la probabilité qu'atezolizumab soit l'option efficace est inférieure à 10% alors que la probabilité que nivolumab soit l'option efficace est de 50%. La probabilité qu'atezolizumab soit l'option efficace ne dépasse jamais 20%, quelle que soit la disposition à payer.

Ce résultat économique est cohérent avec les résultats de la méta-analyse sur données cliniques. En effet, bien que l'effet relatif ne soit pas statistiquement significatif avec un intervalle de confiance incluant 1, IC95% [0,85 ; 1,32], le nivolumab présente une probabilité supérieure d'être le meilleur traitement selon le classement cumulé de probabilités (SUCRA) par rapport à l'atezolizumab (90,9% vs 83,9%). Les résultats « ranking output » indiquent que nivolumab a une probabilité de 50% d'être l'option de 1^{er} rang sur la survie globale, alors qu'atezolizumab a la plus forte probabilité d'être l'option de 2nd rang.

Tableau 1 : Classement des options sur la survie globale (approche standard)

Intervention	Median rank (95% CrI)	Pbest	SUCRA
Nivolumab 3 mg/kg	1 (1, 5)	51.7%	90.8%
Atezolizumab 1200mg	2 (1, 5)	20.6%	83.9%

L'analyse de scénario réalisée en prenant en compte la modification du RCP de nivolumab ne modifie pas la conclusion de non efficacité d'atezolizumab au prix revendiqué. Pour cette analyse, lorsque le prix d'atezolizumab est diminué de 16,84%, soit un PPTTC de ████████ €, il est présent sur la frontière d'efficacité avec un RDCR estimé à 133 477 €/QALY. A ce prix, les courbes de bénéfice net de nivolumab et d'atezolizumab se superposent.

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. 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'objectif est d'étudier l'impact sur les dépenses d'assurance maladie de l'introduction de la spécialité Tecentriq (atezolizumab) dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure.

Analyse HAS

L'estimation de l'impact budgétaire porte uniquement sur la période sous traitement ou jusqu'à progression en cas d'arrêt précoce du traitement. L'objectif est plus restreint que tel que défini par l'industriel.

L'objectif est d'estimer l'impact budgétaire de Tecentriq sur les dépenses d'assurance maladie **consacrées à la prise en charge pré-progression** du CBNPC localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure.

Il est à noter que l'impact budgétaire est estimé dans un contexte incluant déjà deux immunothérapies : nivolumab et pembrolizumab.

7.2 Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire

► Perspective et horizon temporel

La perspective retenue est celle de l'assurance maladie obligatoire.

Un horizon temporel à 3 ans est retenu avec 2018 comme première année.

Analyse HAS

La perspective est conforme aux recommandations.

Compte tenu de l'incertitude sur l'évolution des pratiques dans le CBNPC, un horizon temporel à 3 ans est raisonnable

► Population cible

La population cible est définie par l'industriel sur la base de l'avis provisoire de la Commission de la transparence de janvier 2018, qui prévoyait une restriction au remboursement pour les patients EGFR+ et ALK+, en apportant certaines précisions :

- Le CBNPC localement avancé correspond aux patients diagnostiqués à un stade avancé ou métastatique, et aux patients diagnostiqués à un stade moins avancé avec une récurrence.

- Exclusion des patients déjà traités par immunothérapie.

La population cible est estimée par l'industriel à 6 794 patients.

Cette population est projetée en tenant compte d'un taux annuel de croissance de la population générale de 0,3971%.

Analyse HAS

Les sources pour estimer l'incidence du cancer du poumon et la proportion de CBNPC sont relativement anciennes (INCa et Locher et al. 2013).

La population cible estimée par l'industriel ne correspond pas à la population retenue par la Commission de la transparence dans son avis définitif de mai 2018 (8 580 patients estimés). Les délais étaient pourtant suffisants pour que l'industriel mette à jour son estimation de la population cible et son analyse d'impact budgétaire, ce qu'il n'a pas fait.

L'analyse d'impact budgétaire a été actualisée par le SEESP.

► Scenarios comparés

La situation de référence correspond à une situation sans Tecentriq, considérant un marché dans lequel les immunothérapies (nivolumab et pembrolizumab) sont déjà implantées.

Les comparateurs inclus dans la situation de référence sont :

- nivolumab, docetaxel, erlotinib, gemcitabine et vinorelbine : traitements prescrits au 1^{er} trimestre 2018 (étude de pratique Kantar Health pour Roche), après exclusion des traitements représentant moins de 2% des prescriptions ;
- pembrolizumab chez les patients exprimant PD-L1.

La situation évaluée prend en compte les mêmes traitements et inclut le Tecentriq.

Analyse HAS

La situation de référence intégrant les anti-PD1 est justifiée considérant les données de part de marché connues pour Q4 2018, qui indiquent un taux de pénétration important de nivolumab.

7.3 Méthode et hypothèses

► Description générale

L'évaluation de l'impact budgétaire repose sur un modèle à cohortes incidentes développé sous Microsoft Excel®.

L'impact budgétaire porte uniquement sur la période sous traitement ou jusqu'à progression en cas d'arrêt précoce du traitement, afin de modéliser au plus près la prise en charge en 2^e ligne sans émettre d'hypothèse sur la prise en charge après cette 2^e ligne.

La durée maximale de la cohorte dans le modèle correspond donc à la durée la plus élevée entre la durée moyenne de traitement (cas pour atezolizumab : 8,94 mois de DdT vs 7,83 mois de SSP) et la durée moyenne de SSP (cas pour nivolumab : 8,94 mois de DdT vs 9,88 mois de SSP).

Les patients de la cohorte incidente sont donc répartis entre plusieurs états :

- Sous traitement et en survie sans progression
- Sous traitement et en progression
- Sans traitement et en survie sans progression
- Etat « sortie du modèle ou décès »

A la fin de chaque mois, la distribution des patients de la cohorte encore dans le modèle est recalculée sur la base des durées moyennes de traitement et des durées moyennes de SSP et médiane de SG.

Une méthode alternative aurait été de fonder l'analyse sur les courbes de survie issues de l'analyse d'efficacité. L'industriel justifie son choix méthodologique par deux arguments : la simplicité et l'accessibilité de la structure du modèle ; la limitation des incertitudes générées par l'extrapolation des données de survie à long terme.

- Lorsque la durée passée dans le modèle devient supérieure ou égale à la durée maximale possible, la cohorte sort du modèle.
- La proportion de patients sous traitement est estimée en supposant que les patients dans le modèle sont traités, jusqu'à ce que la durée de traitement de la cohorte atteigne la durée moyenne de traitement modélisée dans l'analyse d'efficacité.
- La proportion de patients sous traitement après progression est estimée par la différence entre le nombre de patients sous traitement et le nombre de patients sans progression.

Les événements indésirables sont intégrés à partir de probabilités de survenue mensuelles, appliquées aux patients sous traitement. Les fréquences sont issues des essais : OAK pour atezolizumab et docetaxel, CheckMate 057 et 017 pour nivolumab, KEYNOTE 010 pour pembrolizumab, Belani 2014 pour Erlotinib.

Les fréquences d'EI de gemcitabine et vinorelbine sont basées sur la moyenne des chimiothérapies (docetaxel et erlotinib).

Tableau 25 : Indicateurs de survie intégrés dans le modèle d'impact budgétaire (issus du modèle d'efficacité*, sauf exception signalée)

	Durée moyenne de TTT (en mois)	Durée moyenne SSP (en mois)	Durée médiane SG (en mois)
Atezolizumab	8,94	7,83	13,8
Docetaxel	3,13	5,76	9,89
Nivolumab	8,94 (hypothèse : équivalent à atezolizumab)	9,88	14,49
Pembrolizumab	8,94 (hypothèse : équivalent à atezolizumab)	6,26	8,51
Erlotinib	3,71 (hypothèse : équivalent à SSP)	3,71	11,5
Pemetrexed	8,94 (hypothèse : équivalent à atezolizumab)	7,85	10,58
Gemcitabine Vinorelbine	5,26 (moyennes chimiothérapies**)	5,77 (moyennes chimiothérapies**)	10,66 (moyennes chimiothérapies**)

*Moyennes fondées sur le modèle d'efficacité réalisé sur une durée de simulation de 7 ans.

** Chimiothérapies : docetaxel, erlotinib, pemetrexed

Analyse HAS

Concernant le choix de limiter l'analyse sur la 2^e ligne, cela permet effectivement de s'absoudre de l'incertitude générée par les hypothèses nécessaires à la modélisation de la prise en charge post-progression. Cependant, une discussion aurait été utile pour explorer la possibilité que l'introduction de tecentriq en 2^e ligne puisse avoir un impact sur la prise en charge ultérieure qui aurait alors générer un impact budgétaire.

► Parts de marché*Parts de marché dans la situation de référence (sans Tecentriq)*

Les parts de marché sont estimées à partir des données observées au 1^{er} trimestre 2018 (Q1 2018) d'une étude de pratique commandée par Roche à la société Kantar Health³.

Les parts de marché ont été recalculées sur une base de 100%, après exclusion des traitements représentant moins de 2% des prescriptions (ce qui correspond à [REDACTED] % des prescriptions totales).

Parts de marché dans la situation avec Tecentriq

Plusieurs hypothèses ont été posées :

Tableau 26 : Parts de marché sans atezolizumab

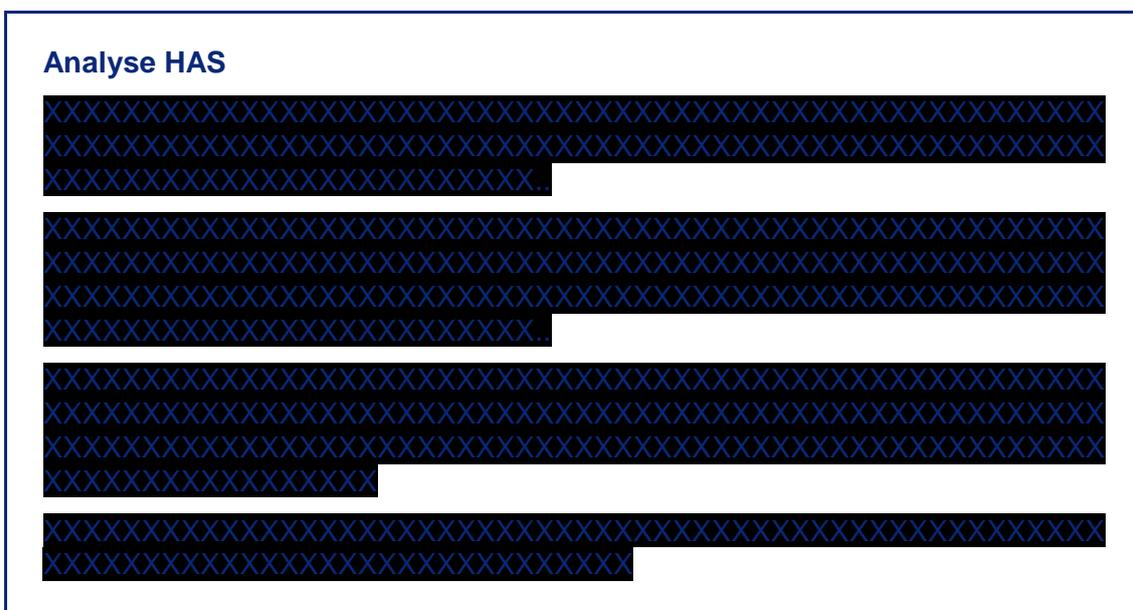
	Année 1	Année 2	Année 3
Atezolizumab	--	--	--
Docetaxel	XXXX %	XXXX %	XXXX %
Nivolumab	XXXX %	XXXX %	XXXX %
Erlotinib	XXXX %	XXXX %	XXXX %
Pemetrexed	XXXX %	XXXX %	XXXX %
Pembrolizumab	XXXX %	XXXX %	XXXX %
Gemcitabine	XXXX %	XXXX %	XXXX %
Vinorelbine	XXXX %	XXXX %	XXXX %
Total	XXXX %	XXXX %	XXXX %

Tableau 27 : Parts de marché avec atezolizumab

	Année 1	Année 2	XXXX %
Atezolizumab	XXXX %	XXXX %	XXXX %

³ Etude réalisée en France entre Q4 2012 et Q1 2018 auprès de 105 cliniciens français représentatifs, prenant en charge 22 patients avec CBNPC en moyenne. Les observations portent sur 2 139 patients (2% étaient inclus dans un essai clinique et ont été exclus de l'analyse des parts de marché). Chaque clinicien décrit, pendant une période de 10 jours, la prise en charge.

Docetaxel	XXXX	%	XXXX	%	XXXX	%
Nivolumab	XXXX	%	XXXX	%	XXXX	%
Erlotinib	XXXX	%	XXXX	%	XXXX	%
Pemetrexed	XXXX	%	XXXX	%	XXXX	%
Pembrolizumab	XXXX	%	XXXX	%	XXXX	%
Gemcitabine	XXXX	%	XXXX	%	XXXX	%
Vinorelbine			XXXX	%	XXXX	%
Total	XXXX	%	XXXX	%	XXXX	%



7.4 Mesure et valorisation des coûts

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

Pour rappel, les coûts intégrés dans l'AIB correspondent aux coûts liés aux traitements (acquisition, administration, suivi, effets indésirables) et aux coûts de suivi de la pathologie (avant progression et après progression si le traitement se poursuit).

Ces coûts sont pris en compte tant que le patient est sous traitement ou en survie sans progression.

Compte tenu de la perspective, différente dans l'analyse d'impact budgétaire que dans l'analyse de l'efficience, la valorisation des coûts hospitaliers se fait selon les tarifs T2A et la valorisation des coûts ambulatoire n'intègrent pas les dépassements.

Plusieurs hypothèses supplémentaires sont posées :

- Tous les patients sont pris en charge à 100% par l'assurance maladie obligatoire au titre de l'ALD ;
- La participation forfaitaire et la franchise médicale ne sont pas prises en compte.

Selon les estimations de l'industriel, les coûts par patients (estimés lorsque le patient est sous traitement) sont les suivant :

- le coût d'acquisition par an et par patient de tecentriq (██████ €) est supérieur au coût de nivolumab (44 199 €) ou pembrolizumab (50 077 €) ;

- le coût d'administration de nivolumab (13 026 €) est supérieur à celui d'atezolizumab (██████ €) et de pembrolizumab (8 684€) ;
- les coûts de suivi du traitement et de suivi médical sont très proches entre les 3 immunothérapies ;
- les coûts des effets indésirables des chimiothérapies sont plus élevés, en moyenne de 1 000 à 3 700 € versus 113 à 270 € pour les immunothérapies ;
- en coût total, atezolizumab est plus élevé que ces comparateurs (██████ € versus 59 380 € pour nivolumab, 60 714 € pour pembrolizumab et ██████ € pour docetaxel).

7.5 Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

► La population rejointe

Selon les hypothèses de parts de marché retenues par l'industriel, la population rejointe d'atezolizumab est estimée à XXXXX patients cumulés sur 3 ans (Actualisation SEESP)..

	Année 1	Année 2	Année 3	Total
Population cible	8 580	8 614	8 648	25 842
Population rejointe	██████	██████	██████	██████

► L'impact budgétaire

L'introduction de Tecentriq dans la prise en charge, en considérant une situation où les immunothérapies sont déjà disponibles, génère un impact budgétaire estimé à ██████ millions d'euros cumulés sur 3 ans (figure 13).

Figure 10 : Impact budgétaire de tecentriq (Actualisation SEESP).

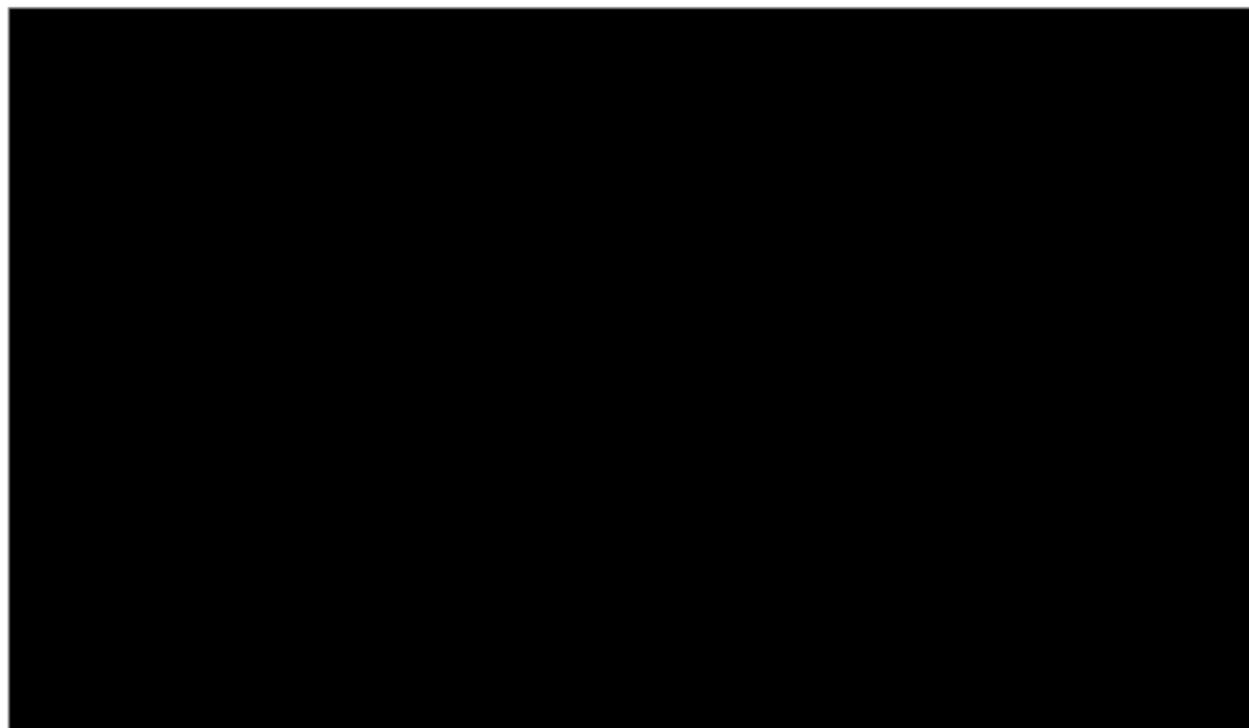


Tableau 28 : Répartition de l'impact budgétaire selon les postes de coût (Actualisation SEESP).

	Année 1	Année 2	Année 3	Total cumulé
Coût d'acquisition	██████	██████	██████	██████
Coût d'administration	██████	██████	██████	██████
Coût des effets indésirables	██████	██████	██████	██████
Coût du suivi médical	██████	██████	██████	██████
Total	██████	██████	██████	██████

7.6 Analyses de sensibilité du modèle d'impact budgétaire

Plusieurs hypothèses de modélisation sont testées par l'industriel (Actualisation SEESP).

- Sous l'hypothèse d'une absence de partage de flacon pour nivolumab, pemetrexed et pembrolizumab, l'impact budgétaire d'atezolizumab est fortement réduit (██████€ cumulé sur 3 ans).
- Sous l'hypothèse d'une application d'une posologie fixe pour nivolumab de 240mg, l'impact budgétaire d'atezolizumab est fortement réduit (██████€ cumulé sur 3 ans).
- Modification des parts de marché d'atezolizumab : l'impact budgétaire est estimé à █████€ (██%) avec une augmentation des PdM de ██ % et à █████€ (██ %) avec une réduction des PdM de ██ %.
- Modification des coûts médicaux mensuels avec un coût de suivi de la pathologie supérieur post-progression qu'avant progression (██████€ en SSP et █████€ en SPP) : l'impact budgétaire est estimé à █████€
- Utilisation des durées médianes plutôt que des durées moyennes. Cette analyse de sensibilité n'ayant pas de sens, elle n'est pas reprise ici.

Les analyses de sensibilité déterministes réalisées montrent que le facteur qui impact le plus l'impact budgétaire est le prix d'atezolizumab (Actualisation SEESP).

	Hyp testée	Valeur basse	Valeur de référence	Valeur haute	Résultats valeur basse	Résultats valeur haute
Population cible	-20% / arbitraire	0,80	1,00	2,07	██████	██████
Coût d'acquisition mensuel d'atezolizumab	-40% / +10%	██████	██████	██████	██████	██████
Durée moyenne de traitement sous atezolizumab	SSP / +20%	7,83	8,94	10,73	██████	██████
Durée moyenne de traitement sous docetaxel	-20%/20%	2,50	3,13	3,76	██████	██████
Durée moyenne de traitement sous nivolumab	-20% / SSP	7,15	8,94	9,88	██████	██████
Durée moyenne de traite-	-20%/20%	2,97	3,71	4,45	██████	██████

ment sous erlotinib						
Durée moyenne de traitement sous pemetrexed	SSP / +20%	7,85	8,94	10,73	██████	██████
Durée moyenne de traitement sous pembrolizumab	SSP / +20%	6,26	8,94	10,73	██████	██████
Durée moyenne de traitement sous gemcitabine	-20% /SSP	4,21	5,26	5,77	██████	██████
Durée moyenne de traitement sous vinorelbine	-20% /SSP	4,21	5,26	5,77	██████	██████
Survie moyenne sans progression sous atezolizumab	-20%/20%	6,26	7,83	9,40	██████	██████
Survie moyenne sans progression sous docetaxel	-20%/20%	4,61	5,76	6,91	██████	██████
Survie moyenne sans progression sous nivolumab	-20%/20%	7,90	9,88	11,86	██████	██████
Survie moyenne sans progression sous erlotinib	-20%/20%	2,97	3,71	4,45	██████	██████
Survie moyenne sans progression sous pemetrexed	-20%/20%	6,28	7,85	9,42	██████	██████
Survie moyenne sans progression sous pembrolizumab	-20%/20%	5,01	6,26	7,51	██████	██████
Survie moyenne sans progression sous gemcitabine	-20%/20%	4,62	5,77	6,93	██████	██████
Survie moyenne sans progression sous vinorelbine	-20%/20%	4,62	5,77	6,93	██████	██████
Coût des effets indésirables	-20%/20%	0,80	1,00	1,20	██████	██████
Coût du suivi médical en survie sans progression	-20%/20%	163,99	204,99	245,99	██████	██████
Coût du suivi médical en post progression	-20%/20%	163,99	204,99	245,99	██████	██████

Analyse HAS

Les analyses de sensibilité sur les parts de marché sont insuffisantes pour explorer l'impact des hypothèses initiales.

Le SEESP a réalisé deux analyses supplémentaires.

L'estimation des parts de marché en année 1 repose sur les données Q1 2018, alors qu'atezolizumab n'était pas disponible dans le cancer du poumon. Le SEESP estime un impact budgétaire de [REDACTED] € (+14%) si on suppose que les parts de marché d'atezolizumab sont de [REDACTED] % dès la première année de commercialisation ([REDACTED]%).



Si on cumule les deux hypothèses



[REDACTED] l'impact budgétaire est de [REDACTED] € sur 3 ans (+24,5%).

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.

Remarque générale

Il est attendu que la nouvelle évaluation déposée tienne compte des limites identifiées lors du premier dépôt.

Modification du prix du comparateur

Le RCP de nivolumab a été modifié en avril 2018, passant d'une posologie au poids à une posologie fixe établie à 240 mg. Il est attendu une analyse en scénario complète (analyse principale et analyses de sensibilité) pour l'évaluation de l'efficacité de tecentriq et de son impact budgétaire en retenant cette nouvelle posologie.

Population simulée

Disposez-vous de données vous permettant d'estimer la proportion en population réelle des patients exclus de l'essai (ECOG≥2, espérance de vie inférieure à 12 semaines, rechute après 6 mois).

Evénements intercurrents

- Le modèle simule 30% d'EI de grade III/IV pour atezolizumab par rapport aux EI observés dans l'essai OAK, contre 75% pour docetaxel. Il est attendu une pondération des fréquences d'événements indésirables de grade III/IV déjà identifiés, afin que l'on aboutisse à une fréquence totale simulée égale à la fréquence totale des EI de grade III/IV dans l'essai.

- Quel est le pourcentage de patients qui ont continué le traitement après progression dans l'essai, et quel est le nombre de cycles reçu et la durée en moyenne après progression ?

Réseau de la méta-analyse

Il est précisé p.51/270 du rapport technique que le réseau retenu exclut pembrolizumab, dans la mesure où ce produit est prescrit dans une population plus restreinte qu'atezolizumab. A contrario, pemetrexed est inclus dans le réseau alors qu'il est également prescrit dans une population plus restreinte qu'atezolizumab. Pouvez-vous discuter ce choix méthodologique ?

Analyses de sensibilité

- Des analyses de sensibilité sont attendues pour documenter l'impact d'une variation des durées de traitement des comparateurs sur le RDCR.

9. Bibliographie

- Barlesi, F., J. Mazières, et J-P. et al. Merlio. «Routine molecular profiling of cancer: results of a one-year nationwide program of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT) for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients.» *Lancet*, 2016: 1415-1426.
- Borghaei, H, L Paz-Ares, et L Horn. «Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung Cancer.» *N Engl J Med* 373, n° 17 (2015): 1627-39.
- Brahmer, J, KL Reckamp, et P Baas. «Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer.» *N Engl J med* 373, n° 2 (2015): 123-35.
- Fleurence, RL, et cs Hollenbeak. «Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application.» *pharmacoeconomics* 25, n° 1 (2007): 3-6.
- Garon, EB, NA Rizvi, et R Hui. «Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer.» *N Eng J Med* 372, n° 21 (2015): 2018_28.
- Haute Autorité de Santé. «Avis de la Commission de la transparence sur TAGRISSO du 21 septembre 2016.» 2016.
- Haute Autorité de Santé. 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
- INCa. «Cancer bronchique non à petites cellules. Référentiel national de RCP.» 2015.
- Lambert, PC, JR Thompson, et CL Weston. «Estimationg and modeling the cure fraction in population-based cancer survival analysis.» *Biostat Oxf Engl.* 8, n° 3 (2007): 576-94.
- Robinet, G., P. Thomas, et M. Pérol. «Efficacité du docetaxel dans les cancers bronchopulmonaires non à petites cellules antérieurement traités par une chimiothérapie comportant des sels de platine.» *Revue des maladies respiratoires*, 2000: 83-89.
- University of california et Max Planck institute for demographic research. «The human mortality database.» 2013. <http://www.mortality.org> (accès le June 24, 2016).

~



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