



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS D'EFFICIENCE

IMFINZI[®] (durvalumab)
AstraZeneca

Date de validation par la CEESP : 14 mai 2019

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
1.2.2. En ce qui concerne l'efficacité	5
1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire	6
1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique	6
1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire	6
1.4. Conclusion de la commission	6
1.5. Données complémentaires attendues	7
2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	8
3. Annexe 1 – Contexte de la demande	9
3.1. Contexte administratif	9
3.2. Contexte clinique	10
3.3. Essais cliniques en cours	11
4. Annexe 2 – Synthèse de l'analyse critique de l'étude d'efficacité	12
5. Annexe 3 – Analyse critique détaillée de l'étude d'efficacité	17
5.1. Objectif de l'étude d'efficacité	17
5.2. Choix structurants	17
5.2.1. L'analyse économique et le choix du critère de résultat	17
5.2.2. La perspective	17
5.2.3. L'horizon temporel et l'actualisation	18
5.2.4. La population d'analyse	18
5.2.5. Les stratégies comparées	18
5.3. Modélisation	19
5.3.1. Population simulée	19
5.3.2. Structure du modèle	20
5.3.3. Prise en compte de la dimension temporelle	22
5.3.4. Estimation des probabilités de transition	22
5.3.5. Estimation d'occurrence des événements intercurrents	26
5.4. Mesure et valorisation des états de santé	27
5.4.1. Sources de données	27
5.4.2. Méthode d'estimation	28
5.4.3. Scores d'utilité et désutilités intégrées dans l'analyse de référence	29
5.5. Mesure et valorisation des coûts	29
5.5.1. Coûts pris en compte	29
5.5.2. Mesure, valorisation et calcul des coûts	30
5.6. Validation	33
5.7. Résultats présentés par l'industriel	35
5.7.1. Résultats de l'étude d'efficacité	35
5.7.2. Résultats de l'analyse de coût	35
5.7.3. Résultats de santé	36
5.8. Analyse de l'incertitude	36
5.8.1. Incertitude liée aux choix structurants de l'évaluation	36
5.8.2. Incertitude liée aux hypothèses retenues dans le modèle	36
5.8.3. Incertitude liée aux données entrées dans le modèle	37
5.9. Discussion et conclusion	39
5.9.1. Discussion par l'industriel des résultats	39

5.9.2. Analyse et conclusion de la HAS.....	40
6. Annexe 5 – Analyse critique détaillée du modèle d'impact budgétaire	42
6.1. Objectif de l'analyse proposée	42
6.2. Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire.....	42
6.3. Méthode et hypothèses	44
6.4. Mesure et valorisation des coûts.....	45
6.5. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire.....	46
6.6. Analyses de sensibilité du modèle d'impact budgétaire	47
Echange avec l'industriel	49
Documents support de l'analyse critique	55
Bibliographie	56

1. Avis de la CEESP

1.1. Sur le contexte

L'évaluation, présentée par le laboratoire AstraZeneca, soutient une première demande d'inscription de **IMFINZI® (durvalumab)** sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics.

La demande de remboursement concerne la prescription en monothérapie, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé, non opérable, dont les tumeurs expriment PD-L1 $\geq$ 1% des cellules tumorales et dont la maladie n'a pas progressé après **une chimioradiothérapie concomitante (CRTc)** à base de sels de platine. La demande de remboursement est restreinte par rapport à l'indication définie par l'AMM du 21/09/2018, qui autorise la prescription du durvalumab après une chimioradiothérapie concomitante ou séquentielle.

L'industriel revendique un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II). L'industriel revendique un RDCR de 53 332 €/QALY versus une stratégie d'observation chez les patients ayant reçu une CRTc, en adoptant un horizon temporel de 10 ans, ainsi qu'un impact budgétaire de [REDACTED] estimé sur 5 années cumulées chez les patients toutes CRT confondues.

Le chiffre d'affaires annuel prévisionnel toutes indications confondues en 2^e année de commercialisation a été estimé par l'industriel à [REDACTED] euros TTC.

1.2. Sur l'analyse de l'efficience

L'objectif est d'évaluer l'efficience d'IMFINZI dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé et non opérable dont les tumeurs expriment PD-L1 $\geq$ 1% et dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie concomitante à base de sels de platine.

1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat présentée est satisfaisante, bien qu'elle soulève une réserve importante portant sur la méthode d'estimation des coûts de traitement consécutifs, qui n'est pas cohérente avec la modélisation d'un coût post-progression. Si le coût moyen de traitement consécutif est appliqué à l'état post-progression, les fréquences de traitement utilisées pour l'estimer devraient être calculées sur la population des patients ayant progressé. Les données disponibles ne permettent pas de quantifier l'incertitude générée.

1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

Après extrapolation sur 10 ans des résultats de l'étude PACIFIC, le RDCR du durvalumab est estimé à 53 332 €/QALY versus l'absence d'un traitement de consolidation après une chimioradiothérapie concomitante chez des patients exprimant le ligand PD-L1 et ayant un CBNPC de stade III non opérable.

Le durvalumab permettrait un gain de 1,40 année de vies et 1,14 QALY sur 10 ans, avec un surcoût total de [REDACTED]. Le coût associé au durvalumab représente [REDACTED] de ce surcoût [REDACTED].

L'hypothèse d'un effet traitement limité à 3 ans après l'instauration du traitement est un élément qui permet de limiter l'incertitude générée par la durée de suivi dans l'essai PACIFIC.

La principale source d'incertitude porte dès lors sur l'hypothèse d'une rémission durable sur une durée et pour une proportion de patients à ce jour inconnues. Le RDCR estimé correspond à une proportion de patients vivants à 5 ans, durée généralement admise pour estimer la rémission, de 49,2% dans le bras durvalumab et 24,4% dans le bras observation, soit un différentiel de 24,8 points de %. La restriction de la durée de simulation à 10 ans vise à circonscrire cette incertitude,

en ne prenant en compte les années de survie que jusqu'à 73 ans environ. Avec une durée de simulation de 20 ans, qui comptabilise les années de vie de ces patients en rémissions jusqu'à 83 ans environ, le RDCR du durvalumab est de 37 624€/QALY.

Dans ce contexte, le choix de la méthode retenue pour extrapoler les données observées de l'essai PACIFIC est crucial. Le choix de l'industriel d'ajuster les données observées par une fonction gamma généralisée est adapté considérant les informations disponibles. Cependant, l'analyse présentée en retenant la seconde fonction en termes de qualité d'ajustement sur les critères statistiques AIC/BIC est également intéressante, car elle permet d'estimer le RDCR du durvalumab si le différentiel d'efficacité est moins important qu'attendu sur le long terme, tout en restant dans un ordre de grandeur réaliste au regard des données disponibles de SG de la stratégie de suivi sans traitement actif. Le RDCR est estimé à 67 708 €/QALY sur 10 ans, ce qui correspond à une proportion de patients vivants à 5 ans de 40,6% dans le bras durvalumab et 20,0% dans le bras observation, soit un différentiel de 20,6 points de %.

Considérant l'ensemble de la variabilité statistique sur les paramètres du modèle, la disposition à payer pour réduire l'incertitude sur l'efficience du durvalumab à 80% est estimée à 72 000 €/QALY, soit +35% par rapport au RDCR estimé en analyse principale.

Deux éléments sont également à prendre en compte pour interpréter le résultat produit par l'industriel.

Premièrement, [REDACTED]. Considérant le prix [REDACTED], [REDACTED], le RDCR estimé serait de 55 585 €/QALY.

Deuxièmement, l'approche appliquée pour évaluer les coûts de 2^e ligne génère une incertitude non quantifiable.

1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'évaluation de l'impact budgétaire du durvalumab est acceptable, bien qu'elle soulève une réserve importante, concernant l'hétérogénéité des indicateurs retenus pour spécifier les durées de simulation des deux bras comparés.

1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire

La population cible de durvalumab, estimée sur les patients ayant reçu une chimioradiothérapie concomitante ou séquentielle, est estimée à 2 200 patients en 2 018, avec une progression jusqu'à [REDACTED] patients en 2022.

L'analyse d'impact budgétaire permettant de chiffrer le coût supplémentaire à consentir par la collectivité a été estimé à [REDACTED] d'euros cumulés sur 5 ans. En adoptant le prix [REDACTED] l'impact budgétaire serait de [REDACTED] d'euros.

Cette estimation de l'impact budgétaire de l'introduction de durvalumab au stade avancé après une chimioradiothérapie ne prend pas en compte l'impact attendu sur les coûts de traitement ultérieur au stade métastatique.

1.4. Conclusion de la commission

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

- Sur une durée de 10 ans, le RDCR de durvalumab est estimé à 53 332 €/QALY par rapport à l'absence d'un traitement de consolidation après une chimioradiothérapie concomitante chez des patients exprimant le ligant PD-L1 et ayant un CBNPC de stade III non opérable. Considérant le prix [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED], le RDCR estimé serait de 55 585 €/QALY.

- En adoptant une hypothèse moins favorable en termes de rémissions durables, le RDCR peut s'élever jusqu'à 67 708 €/QALY.
- L'évaluation d'efficience est restreinte aux patients ayant bénéficié d'une chimioradiothérapie concomitante, ce qui représente environ 70% de la population de l'indication décrite dans l'autorisation de mise sur le marché et pour laquelle la commission de la transparence a émis un avis favorable au remboursement.
- L'impact budgétaire sur l'indication de l'AMM est estimé à [REDACTED] d'euros sur 5 ans au prix revendiqué. Cet impact budgétaire ne prend pas en compte l'impact attendu sur les coûts de traitement ultérieur au stade métastatique.

1.5. Données complémentaires attendues

Un recueil de données en vie réelle est attendu afin de permettre de corroborer les résultats l'analyse de l'efficience. En particulier, un suivi des patients en rémission durable devra permettre de valider les simulations du modèle à 5 ans au minimum.

Un recueil de données d'utilité chez des patients ayant progressé permettrait également de valider les scores retenus dans le modèle.

2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

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

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

Tableau : synthèse des réserves sur l'étude d'efficacité

Libellé de la réserve	-	+	++
Modélisation			
La représentativité de la population simulée n'est pas correctement analysée	X		
Le modèle repose sur une analyse non prévue au protocole chez les patients exprimant le PD-L1. La quantification des effets associés au traitement est à interpréter à titre exploratoire	X		
Les événements indésirables pris en compte sont liés au traitement (durvalumab ou placebo) ou à la chimioradiothérapie antérieure.	X		
Mesure et valorisation des coûts			
La méthode d'estimation des coûts de traitement consécutifs n'est pas cohérente avec la modélisation d'un coût post-progression.		X	

Tableau : synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire

Libellé de la réserve	-	+	++
Hétérogénéité des indicateurs retenus pour spécifier la durée de simulation des deux bras.		X	

3. Annexe 1 – Contexte de la demande

3.1. Contexte administratif

Objet	Description (estimations de l'industriel)
Traitement	IMFINZI® (durvalumab) 50mg/ml – Solution à diluer pour perfusion Flacon 10ml ; flacon 2,4 ml
Laboratoire	AstraZeneca
Domaine thérapeutique	Cancer du poumon Classification ATC : L01XC28
Motif de l'examen	Primo-inscription
Listes concernées	Collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2)
Indication de l'AMM	AMM centralisé en date du 21/09/2018 En monothérapie, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé, non opérable, dont les tumeurs expriment PD-L1 $\geq$ 1% et dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie à base de sels de platine.
Indication demandée au remboursement	Périmètre restreint par rapport à l'AMM européenne En monothérapie, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé, non opérable, dont les tumeurs expriment PD-L1 $\geq$ 1% et dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie <i>concomitante</i> à base de sels de platine.
SMR revendiqué	Important
ASMR revendiquée	II
Statut particulier	Aucun
ATU	ATU nominatives depuis le 09/11/2017 ATU de cohorte depuis le 26/03/2018
Prix revendiqué Dépense moyenne/patient	Flacon 120mg : █████ € PFHT (█████ € PPTTC – █████ €/mg) Flacon 500mg : █████ € PFHT █████ 2 € PPTTC █████ €/mg) Dépense moyenne/patient : █████ €/PPTTC pour █████ de traitement
Population cible AMM	Population cible : entre 2 100 et 2 300 (année 2018)
Montant remboursable CA annuel	Montant remboursable annuel moyen estimé sur 5 ans : ND CA annuel après 2 années de commercialisation : █████ euros TTC
Historique du remboursement	- Allemagne : remboursé à un prix █████ au prix revendiqué en France - Espagne : Evaluation en cours - Italie : Evaluation en cours - Royaume-Uni : Evaluation en cours

AMM : autorisation de mise sur le marché ; ASMR : amélioration du service médical rendu ; ATU : autorisation temporaires d'utilisation ; CA : chiffre d'affaire ; PFHT : prix fabricant hors taxe ; SMR : service médical rendu ; PPTTC : prix public toutes taxes comprises

3.2. Contexte clinique

► Description du produit et de son mécanisme d'action

Le durvalumab est un anticorps monoclonal entièrement humain. Il s'agit d'un inhibiteur de point de contrôle immunitaire.

L'expression de la protéine PD-L1 par les cellules cancéreuses est une réponse immunitaire adaptative qui permet aux tumeurs d'échapper à leur détection et à leur destruction par le système immunitaire. En se liant aux récepteurs PD-1 et CD80 à la surface des lymphocytes T, la protéine PD-L1 réduit leur activité et leur prolifération, ainsi que la production de cytokine.

Le durvalumab bloque de manière sélective les interactions entre PD-L1 (protéine exprimée par les cellules tumorales) et les récepteurs PD-1 et CD80 des lymphocytes T. Il permet ainsi aux lymphocytes T de reconnaître et de détruire les cellules cancéreuses.

► Description de la pathologie

L'indication du durvalumab vise les CBNPC localement avancés et non opérables.

Le CBNPC localement avancé (stade III selon la classification TNM) représente environ 25% des cas de CBNPC diagnostiqués et 70% sont diagnostiqués à un stade non opérable.

Les stades avancés sont classés en stades IIIA, IIIB et IIIC en fonction de la taille et de l'extension locorégionale de la tumeur ainsi que de la présence de métastases ganglionnaires. Les stades IIIA peuvent s'avérer opérables en fonction de l'importance de l'envahissement ganglionnaire homolatéral. Les stades IIIB et IIIC sont souvent jugés non opérables.

Aux Etats-Unis, le pronostic de survie à 5 ans est de 36% pour les stades IIIA, de 13% pour les stades IIIB et de 13% pour les stades IIIC (American Cancer Society 2017).

Selon les données rapportées par l'industriel, si le taux de réponse à l'issue de la chimioradiothérapie est important, il existe un risque de rechute locale ou à distance important (environ 60% dans les 12 mois suivants).

► Stratégie thérapeutique

La stratégie de prise en charge intègre la chimiothérapie, la radiothérapie et dans des cas très sélectionnés la chirurgie.

Le traitement de référence des cancers de stades III repose sur une association concomitante de la chimiothérapie et de la radiothérapie thoracique si l'état du patient le permet. Le profil des patients concernés est jeune (moins de 70 ans, même si la cCRT peut être discutée entre 70 et 75 ans) avec un score de performance de 0 ou 1 et sans comorbidité.

La chimiothérapie doit comporter 2 à 4 cures à base de sels de platine (cisplatine ou carboplatine), associée à une radiothérapie délivrant une dose moyenne de 66 Gy en étalement classique.

L'industriel précise, qu'en France, le schéma le plus souvent utilisé comporte 2 cycles d'induction à base de sels de platine pour des raisons pratiques qui tiennent à la difficulté d'organiser rapidement une radiothérapie thoracique. Ces deux cycles sont suivis d'une chimioradiothérapie concomitante.

Aucun traitement spécifique n'est recommandé après la chimioradiothérapie chez les patients atteints d'un CBNPC localement avancé non opérable. La prise en charge est basée sur une surveillance clinique et radiologique, avec reprise du traitement en cas de rechute.

► Place dans la stratégie thérapeutique

Le durvalumab est présenté par l'industriel comme le traitement de référence chez les patients atteints d'un CBNPC non opérable et qui n'ont pas progressé après une chimioradiothérapie concomitante.

3.3. Essais cliniques en cours

IMFINZI fait l'objet d'un programme de développement dans le traitement du cancer du poumon mais aussi dans d'autres types de cancer. A la date du 12 décembre 2018, 27 essais de phase 3 ont été identifiés sur le site *Clinical Trials*.

Selon les données de l'industriel, les essais de phase III développés dans le cancer du poumon ciblent le CBNPC métastatique en 1^{re} ligne, le cancer du poumon à petite cellule métastatique en 1^{re} ligne, et le CBNPC en stade précoce ou localement avancé. Sur le site Clinical Trials, 15 essais de phase III ciblent le cancer du poumon.

Les autres localisations identifiées sont la vessie (2 essais de phase 3), les cancers de tête et cou (4 essais de phase 3), le cancer urothélial (3 essais) et enfin, le carcinome hépatocellulaire, le cancer de l'ovaire, le carcinome de cellule rénales.

4. Annexe 2 – Synthèse de l'analyse critique de l'étude d'efficience

Contexte : demande d'inscription en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé, non opérable, dont les tumeurs expriment PD-L1 $\geq$ 1% et dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie concomitante à base de sels de platine. L'industriel revendique un SMR important et une ASMR II.

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP
Objectif	
L'objectif est d'évaluer l'efficience d'IMFINZI dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé et non opérable dont les tumeurs expriment PD-L1 $\geq$ 1% et dont la maladie n'a pas progressé après une chimio-radiothérapie concomitante à base de sels de platine.	L'objectif est cohérent avec la demande de remboursement. L'avis CT du 28 février 2019 a rendu un avis positif dans l'indication plus large de l'AMM (SMR important). Le résultat de l'évaluation présentée ici ne peut être extrapolé chez les patients ayant reçu une chimioradiothérapie séquentielle, qui ont un profil clinique différent.
Choix structurants	
Type d'analyse : ACE + ACU	Conforme
Perspective : Collective restreinte à l'assurance maladie et aux patients.	Perspective plus restrictive que la perspective collective recommandée. Ce choix est acceptable dans le cadre de ce dossier.
Horizon temporel : à durée déterminée (AS : durée de 20, 30 et 40 ans).	Choix cohérent avec l'incertitude sur les patients longs répondeurs (aucune donnée de long terme à ce jour) et la possibilité d'une guérison pour une proportion non connue de patients.
Actualisation : 4% (AS : 2,5% et 6%)	Conforme
Population d'analyse : correspond à la population demandée au remboursement et pour laquelle une ASMR II a été revendiquée, à savoir les patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé et non opérable dont les tumeurs expriment PD-L1 $\geq$ 1% et dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie concomitante à base de sels de platine.	La population d'analyse ne correspond pas à la population de l'AMM, sur laquelle la CT a rendu un avis favorable le 28/02/2019. Cette restriction est cohérente avec la revendication initiale de l'industriel sur la population restreinte des CRTc.
Sous-populations d'analyse : Aucune sous-population n'a été définie	
Options comparées : durvalumab versus surveillance du patient, sans utilisation de traitement actif à visée curative (comparateur « Observation »).	Le choix du comparateur est cohérent avec les pratiques et les recommandations en cours. Un éventuel effet placebo sur l'efficacité et sur la tolérance n'est pas discuté.
Modélisation	
Population simulée : sous-population des patients exprimant PD-L1, de l'essai PACIFIC (n=303), réalisé chez des patients atteints d'un CBNPC localement avancé, non opérable, et qui n'ont pas progressé après une CRTc (n=713). Les données françaises (ESME, KBP 2010, ATU) confirment la représentativité de la population de l'étude PACIFIC en termes de profil démographique et clinique (AS sur l'âge et la surface corporelle)	La représentativité n'est pas analysée sur la sous-population des patients PD-L1 de l'essai PACIFIC. L'essai inclut des patients ayant une espérance de vie supérieure à 12 semaines et ECOG 0-1.

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP
Modèle : Semi-Markov Etats du modèle : SSP, SPP, décès	La modélisation ne prend pas en compte la possibilité d'un retraitement par durvalumab après la première phase de 12 mois. Cette simplification est acceptable considérant le faible nombre de patients concernés (6 patients dans l'essai PACIFIC).
Evènements intercurrents <i>Effets indésirables</i> : événements indésirables de grade ≥ 3 liés au traitement, sans limite de fréquence <i>Arrêt de traitement (durvalumab)</i> : durée observée dans l'essai intégrant les arrêts pour progression, initiation d'un autre traitement anticancéreux, toxicité, retrait de consentement ou autre. Durée maximale de 12 mois.	<u>Effets indésirables</u> : les événements retenus sont liés au traitement (durvalumab ou placebo) et à la CRTc. <u>Arrêt de traitement</u> : conforme.
Gestion de la dimension temporelle <u>Durée de simulation</u> : 10 ans (30 ans en analyse de sensibilité). <u>Cycles</u> : 14 jours la 1^{re} année, puis 28 jours sur le reste de la simulation. Une méthode de correction de demi-cycle a été appliquée. <u>Hypothèses d'extrapolation</u> : les données de délai jusqu'à progression, de SSP et de SPP sont extrapolées, en supposant que les données observées dans l'essai PACIFIC suivent une distribution statistique théorique, permettant leur extrapolation au-delà de la période de suivi. L'extrapolation de l'effet traitement de durvalumab sur la progression est limitée à 3 ans après l'instauration du traitement (avis de 3 experts). La probabilité de décéder après progression est supposée constante dans le temps.	Durée de simulation fixée à 10 ans à la demande du SEESP afin de limiter l'incertitude sur la proportion et la survie des patients en rémission durable (simulation à 10 ans : 25% dans le bras durvalumab et 10% dans le bras observation/placebo). L'hypothèse d'un effet traitement jusqu'à 3 ans après instauration du traitement est acceptable.
Méthode d'estimation des probabilités de transition Les probabilités de transition sont déduites des courbes de délai jusqu'à progression, SSP et SPP. <u>Sources de données</u> : Essai PACIFIC. Etude de phase III, multicentrique et internationale (12 sites en France), randomisée en double aveugle versus placebo (713 patients randomisés selon un ratio 2:1). Patients exprimant PD-L1 : 212 dans le bras durvalumab et 91 dans le bras placebo. SSP (au 13/02/17, suivi médian de 14,5 mois) : HR=0,46 (IC95% [0,33 ; 0,64]). Médiane SSP : 17,8 mois [IC95% 16,9 ; NA] vs 5,6 mois [IC95% 3,5 ; 11]. SG (au 22/03/18, suivi médian de 25,9 mois et 23,8 mois) : HR=0,53 (IC95% [0,36 ; 0,77]) Médiane SG : non atteinte pour durvalumab ; 29,1 mois [IC95% 17,7 ; NA] pour placebo <u>Construction des courbes de survie</u> SSP et durée jusqu'à progression : non proportionnalité des risques, ajustement par une loi gamma généralisée, selon l'approche de Latimer 2011. SPP : ajustement par une loi exponentielle, selon l'approche de Latimer 2011. Estimation d'une probabilité de décès de 0,02% par cycle de 14 jours. (AS sur SSP et durée jusqu'à progression : ajustement par une loi log-normale ; AS sur SSP : proportionnalité des risques avec HR=0,46 ; SPP : ajustement par loi de Weibull).	<u>Sources de données</u> : Le modèle repose sur une analyse non prévue au protocole chez les patients exprimant le PD-L1. La quantification des effets associés au traitement est à interpréter à titre exploratoire. <u>Construction des courbes de survie</u> : La sélection de la loi paramétrique d'ajustement repose sur une argumentation claire, qui permet de soutenir les choix retenus.

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP
Événements intercurrents (Sources de données et méthode) <u>Événements indésirables</u> : probabilité par cycle estimée via la fréquence observée dans l'étude PACIFIC (PD-L1 ≥ 1%) et la durée de traitement en patients-années (durvalumab : 183,6 ; placebo : 66,2). <u>Arrêts de traitement</u> : durée de traitement sous durvalumab modélisée via la courbe Kaplan-Meier de délai jusqu'à l'arrêt du traitement de l'étude PACIFIC, avec une durée maximale de 12 mois.	Conforme
Validation <i>Validation interne</i> : contrôle des formules et des codes, contrôle externe, comparaison des données simulées aux données de l'essai PACIFIC. <i>Validation externe</i> : comparaison de la SG simulée dans le bras observation/placebo avec différentes sources externes.	L'analyse de validation est conforme et n'apporte pas d'élément invalidant la simulation proposée.
Estimation de l'utilité Source données : profils EQ-5D-5L recueillis dans l'essai PACIFIC et conversion des profils EQ-5D-5L en profils EQ-5D-3L par la méthode décrite par van Hout et al. (2012). Valorisation selon l'index de Chevalier et al (2010). Les désutilités liées aux événements indésirables sont issues de la littérature. Méthode : utilités par état du modèle estimées par un modèle de régression à effet mixte incluant la variable de progression.	

Evaluation déposée par l'industriel

Analyse critique SEESP

Estimation des coûts (€2018)

Ressource	Volume/fréquence	Coûts unitaire TTC	Sources
Test PD-L1	100% des patients	54€/test	TNB ₂₀₁₆ (200B, B=0,27€)
Durvalumab	10mg/kg Poids moyen : 71,07 kg.		Posologie : AMM Poids moyen : PACIFIC Tarif : AstraZeneca
Absence de traitement ou radiothérapie	Durvalumab : 22,3% Observation : 26,4%		
Traitements consécutifs	Immunothérapie (4% vs 14%) Chimiothérapie (21% vs 24%) Thérapie ciblée (6% vs 9%)	Dispensation hôpital : 0€ Erlotinib : 2 073,18€/j Afatinib : 1 871,73€/j	Fréquences : PACIFIC et experts Posologie : RCP Durée de traitement : PACIFIC, publications Tarifs : BdM
Radiothérapie consécutive - Scanner de repérage - Radiothérapie	Durvalumab : 10,90% Placebo : 19,00% (29,25 séances)	Acte + transport : 8 036,96€ pour 29,25 séances	Fréquence : INCa Scanner : CCAM 47 + forfait technique + transport Radioth. PMSI ₂₀₁₇ (GHM 28Z18Z), ENCC ₂₀₁₅ + transport
Transport		79,75€ Aller/retour	Transport : Cours des comptes, 2012
Intraveineuse		Acte + transport : 470€/séance	PMSI ₂₀₁₇ (GHM 28Z07Z) public/privé ENCC ₂₀₁₅
Suivi médical - Consultations - Actes techniques - Actes de biologie	Fréquence par cycle variable	Acte + transport : Oncologue : 159,52€ Pneumologue : 141,81€ Scanner TAP : 225,36€ Scanner crâne : 166,83€ Radio thorax : 104,39€ IRM Crâne : 266,00€ EFR : 76,76€ Biologie : 1,62€ à 24,30€	Fréquence : Avis d'experts Consultation : AMELI Acte technique : CCAM47 Actes biologie : NABM 2016 (B=0,27€)
Événements indésirables	Variable selon EI	Variable selon EI (séjour hospitalier + transport)	Fréquence : PACIFIC PMSI ₂₀₁₇ (GHM avec DP), ENCC ₂₀₁₅
Fin de vie	Hôpital : 38% HAD : 62% (23,99 jours)	5 318,66€/patient décédé	Fréquences: avis d'experts PMSI ₂₀₁₆ (GHM 23Z02Z), ENCC ₂₀₁₅ HAD MPP04 (CIM10 C34)

Evaluation déposée par l'industriel**Analyse critique SEESP**

Analyse critique : La méthode d'estimation des coûts de traitement consécutifs n'est pas cohérente avec la modélisation d'un coût post-progression. Si le coût moyen de traitement consécutif est appliqué à l'état post-progression, les fréquences de traitement utilisées pour l'estimer devraient être calculées sur la population des patients ayant progressé.

Analyse de l'incertitude

Choix structurants : taux d'actualisation (0%)

Choix de modélisation : population simulée (âge, poids corporel), durée de simulation (20, 30 et 40 ans), rémanence effet traitement (sur toute la vie), hypothèse de proportionnalité des risques (vérifiée, HR=0,46), modèles paramétriques d'ajustement des données de survie, hypothèses de calcul des coûts (prix, partage de flacon), désutilité liée aux EI (aucune).

Analyse déterministe sur les paramètres : durée d'exposition et fréquence des EI, fréquence et durée des traitements ultérieurs, utilités, désutilités et durée des EI, fréquences et coûts unitaires.

Analyse probabiliste : population simulée (âge, poids corporel), paramètres des courbes de survie, durée d'exposition et probabilité d'EI, utilités, désutilité et durée des EI, fréquences et coûts unitaires.

5. Annexe 3 – Analyse critique détaillée de l'étude d'efficience

5.1. Objectif de l'étude d'efficience

L'objectif est d'évaluer l'efficience d'IMFINZI dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé et non opérable dont les tumeurs expriment PD-L1 $\geq$ 1% et dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie concomitante à base de sels de platine.

Analyse HAS

L'objectif est cohérent avec la demande initiale de remboursement, qui était sur une indication plus restreinte que l'indication ayant obtenu l'AMM.

L'avis CT du 28 février 2019 a rendu un avis favorable sur l'indication définie dans l'AMM.

Le résultat de l'évaluation présentée ici ne peut cependant pas être extrapolé chez les patients ayant reçu une chimioradiothérapie séquentielle, qui ont un profil clinique différent.

5.2. Choix structurants

5.2.1. 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.

5.2.2. La perspective

La perspective retenue est qualifiée de collective.

Analyse de la HAS

La perspective retenue correspond à une perspective plus restrictive que la perspective collective recommandée. Ce choix est acceptable dans le cadre de ce dossier.

5.2.3. L'horizon temporel et l'actualisation

Le modèle repose sur un horizon à durée déterminée, à la demande du SEESP de la HAS. La durée de simulation retenue est de 10 ans (cf. section choix de modélisation). Un modèle sur la vie entière est présenté en analyse de sensibilité, afin de prendre en compte la possibilité de guérison de certains patients.

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

Analyse de la HAS

L'analyse de référence est présentée avec un horizon temporel à durée déterminée, ce qui est conforme à l'incertitude générée par l'absence de données sur la proportion de patients en rémission durable à long terme.

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

5.2.4. La population d'analyse

La population d'analyse correspond à la population initialement demandée au remboursement et pour laquelle une ASMR II a été revendiquée, à savoir les patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé et non opérable dont les tumeurs expriment PD-L1 $\geq$ 1% et dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie concomitante à base de sels de platine.

La population d'analyse est donc restreinte par rapport à la population cible de l'AMM, sur laquelle la CT a rendu un avis favorable le 28/02/2019.

des patients traités par RCT le seraient selon un schéma concomitant. Selon l'industriel, cette proportion tendrait à augmenter pour atteindre d'ici 2021, suite à l'introduction de durvalumab et à l'évolution des pratiques.

Aucune sous-population n'a été définie.

Analyse de la HAS

La population d'analyse ne correspond pas à la population de l'AMM, sur laquelle la CT a rendu un avis favorable le 28/02/2019. Cette restriction est cohérente avec la revendication initiale de l'industriel sur la population restreinte des CRTc.

5.2.5. Les stratégies comparées

A ce jour, il n'existe pas de recommandation quant à la prise en charge à privilégier suite à une CRT. Dans les recommandations de l'INCa publiées en 2010, il est stipulé qu'il n'est pas recommandé de compléter la CRT par une chimiothérapie de maintenance (INCa 2010).

Les quatre experts oncologues consultés ont tous indiqué qu'aucun protocole de chimiothérapie de consolidation ou traitement par immunothérapie n'était utilisé après une chimioradiothérapie.

Le seul comparateur considéré dans le modèle est la surveillance du patient, sans utilisation de traitement actif à visée curative (comparateur « Observation »).

Analyse de la HAS

Le choix du comparateur est cohérent avec les pratiques et les recommandations en cours.

Il est fait l'hypothèse que les données observées dans le bras placebo de l'essai, dans lequel les patients reçoivent une solution saline, sont des données proxy acceptables pour documenter l'efficacité et la tolérance du comparateur « observation », sans discussion d'un éventuel effet placebo sur l'efficacité et sur la tolérance.

5.3. Modélisation**5.3.1. Population simulée***Description de la population simulée*

La population simulée correspond à une sous-population de patients inclus dans l'essai PACIFIC, réalisé sur des patients atteints d'un CBNPC localement avancé, non opérable, et qui n'ont pas progressé après une CRTc.

La sous-population est composée des patients dont les tumeurs expriment PD-L1 $\geq 1\%$ des cellules tumorales¹. Sur les 713 patients randomisés, 451 échantillons étaient évaluables, dont 303 avaient une expression de PD-L1 $\geq 1\%$. Le nombre de patients inclus dans la population simulée est de 212 dans le bras durvalumab et 91 dans le bras placebo.

Les patients inclus devaient :

- avoir reçu au moins 2 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine (étoposide, vinblastine, vinorelbine, paclitaxel, docétaxel, pemetrexed) concomitante à une radiothérapie et avoir terminé ce traitement 1 à 42 jours avant la 1^{re} dose de traitement ;
- ne pas avoir progressé suite à la chimioradiothérapie.

Par ailleurs, les patients inclus devaient avoir une espérance de vie d'au moins 12 semaines au jour 1 et un score de performance PS de l'OMS de 0 ou 1 (score ECOG).

Représentativité de la population simulée

Selon l'industriel, les caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion étaient considérées comme suffisamment représentatives d'une population de patients français.

Tableau 1

	PACIFIC	ATU 2018	ESME 2015-16	ESME stade III 2015-16	KBP stade III 2010
N	713				
Age (moyenne)	62,9				
% hommes	70,1				
Fumeur ou ex	91%				
PS 0	NR				
PS 1	NR				
PS 2	0%				
PS 3	0%				

¹ A la conception de l'étude PACIFIC, la valeur prédictive du statut PD-L1 n'était pas encore validée. C'est donc en tant que biomarqueur exploratoire que l'analyse du statut PD-L1 était prévue, de façon rétrospective, sur les échantillons tumoraux collectés en amont de la CRT. L'analyse exploratoire de l'expression de PD-L1 selon un cut-off de 1% a été réalisée à la demande de l'EMA.

	PACIFIC	ATU 2018	ESME 2015-16	ESME stade III 2015-16	KBP stade III 2010
Stade I et II	1,8%				
Stade IIIA	52,9% (54%)				
Stade IIIB	44,7% (46%)				
Rechute loco-régionale					
Carcinome épidermoïde	45,7%				
Adénocarcinome					
Carcinome grds cellules					
Indifférencié					
Statut EGFR négatif	67,3%				
Statut EGFR positif	6,0%				
Statut EGFR inconnu	26,6%				%

1°: ATU de cohorte. 2 : La plateforme ESMÉ Cancer broncho-pulmonaire vise à évaluer l'impact des nouvelles thérapies (notamment les immunothérapies) dans le cancer du poumon, à partir des données de prise en charge thérapeutique des patients traités depuis 2015, pour un cancer du poumon à un stade avancé ou métastatique. Le premier recueil de données a commencé en octobre 2017 et rassemble les données anonymisées de plus de 4 000 patients en janvier 2018. 3 : L'étude KBP 2010 est une étude réalisée sur 7051 patients pris en charge dans 119 centres hospitaliers généraux français à partir de 2010. Sur ces 7051 patients, 6 083 patients avaient un cancer bronchique non à petites cellules et parmi eux 1107 patients étaient non opérables.

Analyse de la HAS

La représentativité de la population simulée n'a pas été analysée sur la sous-population des patients PD-L1 de l'essai PACIFIC, mais sur la population ITT.

La représentativité de la population simulée en termes de sévérité n'a pas été discutée par l'industriel. Il est noté que l'essai inclut des patients ayant une espérance de vie supérieure à 12 semaines et ECOG 0-1.

5.3.2. Structure du modèle

► Type de modèle et états modélisés

Le modèle utilisé pour l'évaluation est un modèle de type semi-Markov comportant trois états de santé mutuellement exclusifs et collectivement exhaustifs : Survie sans progression, Survie post-progression et Décès (figure 1).

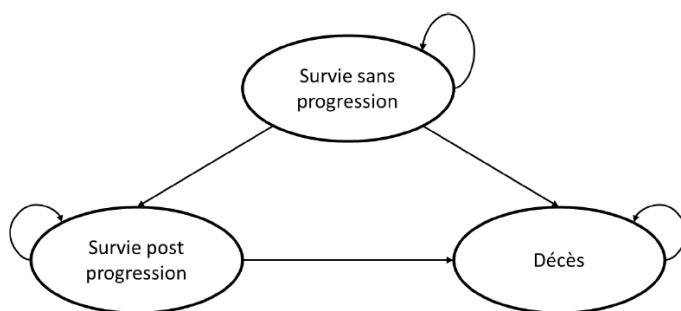
La méthode de survie partitionnée a été considérée dans un premier temps avant d'être finalement rejetée par l'industriel, sur deux arguments.

- Premièrement, un modèle de survie partitionnée consistant à extrapoler de manière indépendante la SSP et le SG, conduit au croisement des courbes de SG et SSP. L'industriel explique ces résultats incohérents par la différence de maturité des données de SSP et de SG, combinée à un contexte clinique où les patients peuvent survivre ou rester en survie sans progression relativement longtemps.
- Deuxièmement, la méthode semi-markovienne est plus adaptée dans le cas d'un traitement dont l'effet est de prolonger la SSP, alors que la SPP est similaire dans les deux bras de l'essai. Il permet de mesurer la SG à partir de la SSP et de la SPP.

L'hypothèse d'une corrélation entre la SG et la SSP a été confirmée par l'étude de Mauguen et al. (Mauguen, Pignon et Burdett 2013) chez les patients au stade localement avancé non résécables².

² L'étude conclut à une bonne corrélation à l'échelle individuelle ($R^2=0,77$ à $R^2=0,85$ en fonction du protocole des essais) et à l'échelle des essais ($R^2=0,89$ à $R^2=0,97$ en fonction du protocole des essais)

Figure 1. Structure du modèle tel que présentée par l'industriel (source : rapport technique 22/10/2018)



► Événements intercurrents du modèle

Événements indésirables.

Suite à l'échange technique, le modèle prend en compte tous les événements indésirables de grade ≥ 3 liés au traitement sans limite de fréquence.

Ils sont modélisés comme une occurrence par cycle tant que les patients sont sous traitement.

Aucun événement indésirable lié aux traitements post-progression n'a été pris en compte.

Arrêts de traitement

Les causes d'arrêt de durvalumab correspondent aux causes spécifiées dans le protocole de l'essai PACIFIC : progression de la maladie, initiation d'un autre traitement anticancéreux, toxicité inacceptable, retrait de consentement, ou autres raisons.

Une durée maximale de traitement par durvalumab de 12 mois est appliquée.

Analyse de la HAS

Le choix du modèle

Les arguments sur lesquels repose le choix d'un modèle semi-markovien plutôt que d'aire sous la courbe sont clairement présentés et acceptables.

Structure du modèle

La modélisation ne prend pas en compte la possibilité de retraitement en cas de rechute après les 12 mois de traitement. Cette simplification est acceptable considérant le faible nombre de patients concernés dans l'essai PACIFIC (6 patients) et l'absence de cette indication dans les revendications de l'industriel.

Définition des événements indésirables

Les événements indésirables considérés ne sont pas strictement liés au traitement par durvalumab puisque l'analyse prend également en compte les événements indésirables liés à la CRTc. La cohérence d'un dénombrement supérieur de certains effets indésirables dans le bras placebo n'est pas discutée. Il n'est cependant pas attendu d'impact important sur le résultat d'efficience.

Arrêt de traitement

La durée maximale de 12 mois de traitement est acceptable considérant le caractère exploratoire de la possibilité de retraitement dans l'essai et le faible nombre de patients concernés.

5.3.3. Prise en compte de la dimension temporelle

Durée de simulation

Une durée de simulation de 10 ans a été retenue à la demande du SEESP. Une analyse est présentée avec une durée de simulation de 30 ans, afin de prendre en compte la survie des patients en rémission durable.

Durée des cycles du modèle

Le modèle a été conçu de façon à considérer un cycle de 14 jours la 1^{re} année, afin de correspondre au rythme de l'administration du traitement par durvalumab sur une durée maximale de 12 mois, puis un cycle mensuel (28 jours) sur tout le reste de la durée de simulation.

Une méthode de correction de demi-cycle a été appliquée.

Hypothèses d'extrapolation des données disponibles

L'extrapolation des données de délai jusqu'à progression, de SSP et de SPP a été réalisée, en supposant que les données observées dans l'essai PACIFIC suivent une distribution statistique théorique, permettant leur extrapolation au-delà de la période de suivi.

Il est fait l'hypothèse que l'effet traitement de durvalumab sur la progression et sur la mortalité ne peut être extrapolé jusqu'à 3 ans après l'instauration du traitement sur avis de 3 experts³ recueillis au cours d'un comité scientifique.

Analyse de la HAS

La durée de simulation

Le SEESP a recommandé à l'industriel de limiter la durée de simulation à 10 ans compte tenu de l'incertitude sur la proportion et la survie des patients en rémission durable.

La proportion de patients en vie, simulée par le modèle à 10 ans, est de 25% dans le bras durvalumab et 10% dans le bras observation/placebo. Cela signifie que l'évaluation de l'efficience ne rend pas compte de la durée potentielle de survie de ces patients au-delà de 10 ans.

Les hypothèses d'extrapolation

Une hypothèse de rémanence de l'effet traitement sur 3 ans à partir de l'instauration du traitement est acceptable au regard des arguments apportés par l'industriel.

5.3.4. Estimation des probabilités de transition

► Sources de données

Le modèle semi-markovien utilise les données de l'essai PACIFIC : le délai jusqu'à progression pour dériver les probabilités de rester sans progression et les probabilités de transition vers l'état post-progression, et la survie post-progression afin de calculer les probabilités de transition de l'état post-progression à l'état décès.

³ Les trois experts sollicités sont le Dr Cécile Le Pechoux, oncologue radiothérapeute à l'Institut Gustave Roussy, le Pr Christos Chouaid pneumologue au CHI de Créteil et le Pr Gérard de Pouvourville, économiste de la santé.

Essai PACIFIC

Etude de phase III, multicentrique et internationale (235 sites dans 26 pays, dont 12 sites en France ayant recruté 43 patients), randomisée en double aveugle en groupes parallèles, contrôlée versus placebo.

Au total, 713 patients sélectionnés ont été randomisés (selon un ratio 2:1) incluant 476 patients dans le groupe durvalumab et 237 patients dans le groupe placebo. Le 1^{er} patient a été recruté le 09 mai 2014 et les données sont présentées aux dates de cut-off du 13 février 2017 pour la SSP et du 22 mars 2018 pour la SG. Le switch-over n'était pas autorisé.

Les stratifications suivantes étaient prévues au protocole : l'âge (<65 ans vs ≥65 ans), le sexe, le statut tabagique.

A la demande de l'EMA, AstraZeneca a conduit une analyse exploratoire non prévue au protocole de l'expression de PD-L1 (TPS≥1%). Le nombre de patients inclus dans la population simulée est de 212 dans le bras durvalumab et 91 dans le bras placebo (patients PD-L1≥1%).

Au cut-off du 13 février 2017 et après un suivi médian de 14,5 mois, l'analyse des données a montré une réduction statistiquement significative du risque de progression ou de décès de 54% (HR=0,46, IC_{95%} : [0,33 ; 0,64]) en faveur du bras durvalumab par rapport au bras placebo. La médiane de SSP était de 17,8 mois [IC_{95%} 16,9 ; NA] dans le bras durvalumab et de 5,6 mois [IC_{95%} 3,5 ; 11] dans le bras placebo.

Au cut-off du 22 mars 2018 et après un suivi médian de 25,9 mois dans le bras durvalumab et 23,8 mois dans le bras placebo, 70 patients sont décédés dans le groupe durvalumab correspondant à une maturité des données de 33,0% et 45 patients dans le bras placebo soit une maturité de 49,5%. Le nombre de patients restant à risque est respectivement de 142 et 46. L'analyse de ces données a montré une réduction statistiquement significative du risque de décès de 47% (HR=0,53 IC_{95%} : [0,36 ; 0,77]) en faveur du groupe durvalumab par rapport au placebo. La médiane de SG n'était pas atteinte dans le groupe durvalumab ; elle était de 29,1 mois [IC_{95%} 17,7 ; NA] dans le bras placebo.

Au cut-off du 22 mars 2018, 143 patients ont progressé ou sont décédés : 86 dans le bras durvalumab correspondant à une maturité de des données de 40,6% et 57 dans le bras placebo correspondant à une maturité de des données de 65,6%. Le nombre de patients restant à risque est respectivement de 126 et 34. L'analyse des données a montré une réduction statistiquement significative du risque de progression ou de décès de 46% (HR =0,44, IC_{95%} [0,31 ; 0,63]) en faveur du bras durvalumab par rapport au bras placebo. La médiane de SSP était de 23,9 mois [IC_{95%} 17,2 ; NA] dans le bras durvalumab et de 5,6 mois [IC_{95%} 3,6 ; 11,0] dans le bras placebo. Parmi les patients censurés à la date du cut-off, 39/42 dans le bras durvalumab et 20/24 dans le bras placebo sont vivants. La médiane de survie post-progression est de 18,6 mois [IC_{95%} 12,5 ; 26,4] dans le bras durvalumab et 15,3 mois dans le bras placebo [IC_{95%} 12,5 ; 18,5].

Analyse de la HAS

Le modèle repose sur une analyse non prévue au protocole chez les patients exprimant le PD-L1. La quantification des effets associés au traitement est à interpréter à titre exploratoire.

Les probabilités de transition vers l'état post-progression sont estimées à partir des données de SSP sans les décès. Or, à la date du cut-off, il y a eu très peu de décès observés (13 patients dans le bras durvalumab et 8 patients dans le bras placebo). Cela génère une incertitude sur la projection à long terme de la probabilité de décéder avant progression, chez les patients en rémission durable.

► Méthode d'estimation

Probabilité de transition de « sans progression » à « progression »

La proportion de patients transitant de l'état « survie sans progression » à l'état « survie post-progression » est directement estimée à partir de la courbe de Kaplan-Meier du délai jusqu'à progression. Cette courbe est construite à partir des données de survie sans progression censurées sur les événements de décès, pour prendre en compte uniquement les événements de progression.

$\text{Prob}_{(t \rightarrow t+1)} \text{ progression} = 1 - \text{prob de non progression à } t+1 \text{ conditionnellement à ne pas avoir progressé à } t$

Une distribution gamma généralisée a été ajustée à la courbe Kaplan-Meier. La sélection de la fonction retenue repose sur l'estimation des indices statistiques AIC/BIC (1^{er} rang : loi gamma généralisée ; 2nd rang : loi log-normale), sur l'observation visuelle de l'ajustement des courbes sur la Kaplan-Meier dans les deux bras et sur la plausibilité clinique des extrapolations dans le bras « Observation/placebo » selon les experts cliniques consultés.

Selon l'industriel, l'ajustement des données de SSP dans le bras observation/placebo par la fonction gamma généralisée est cohérent avec les données disponibles dans la littérature, alors que l'ajustement par la fonction log-normale sous-estime les données de l'essai PACIFIC.

Par ailleurs, l'industriel observe dans l'essai PACIFIC une diminution du HR sur la SSP de 0,46 [IC_{95%} 0,33 ; 0,64] à 0,44 [IC_{95%} 0,31 ; 0,63] entre la date de cut-off de février 2017 et celle du cut-off de mars 2018, avec une différence de médiane de SSP qui augmente de 11,9 mois à 18,5 mois. Il conclut que le bénéfice à long terme pourrait être sous-estimé en retenant la loi log-normale, qui conduit à une réduction de l'écart entre les deux traitements dans le temps.

Enfin, l'industriel souligne que les patients de l'essai PACIFIC ont été randomisés entre 1 et 42 jours après la dernière séance de chimioradiothérapie. Or, les données de survie dans la littérature sont analysées plus communément à partir de la date de diagnostic.

Tableau 2 : Sélection du modèle d'ajustement de la SSP : comparaison des données simulées et des données disponibles dans la littérature.

	Médiane (mois)	1 an	2 ans	3 ans	5 ans	10 ans
Durvalumab						
PACIFIC (patients à risque)	23,9	61,6% (106)	49,9% (57)	39,4%* (1)		
Gamma généralisée	24,8	59,7%	50,5%	45,7%	40,3%	34,0%
Log normale	21,2	64,0%	47,3%	37,4%	26,2%	14,3%
Observation/placebo						
PACIFIC (patients à risque)	5,6	36,4% (27)	24,8% (15)	16,0%* (1)		
Gamma généralisée	6,0	34,4%	22,6%	17,5%	12,5%	8,0%
Log normale	6,9	35,5%	19,3%	12,3%	6,3%	2,1%
ESME ¹						
Aupérin et al. ² (RCTc)				16,0%	11,6%	
RTOG 0617 ³					18,3%	
Dose standard 60 Gy						
START ⁴ (RCTc)	20,6	41,9%	24,7%	20,1%	13,7%	
ESPAUE ⁵					NA	

* Le nombre de patients à risque est trop faible pour pouvoir considérer cette estimation comme robuste.

⁽¹⁾Plateforme ESME Cancer broncho-pulmonaire : données de prise en charge thérapeutique des patients traités depuis 2015, pour un cancer du poumon à un stade avancé ou métastatique. Le premier recueil de données a commencé en octobre 2017 et rassemble les données anonymisées de plus de 4 000 patients en janvier 2018. ⁽²⁾Méta-analyse publiée en 2010 comparant les RCT concomitantes aux RCT séquentielles (Aupérin, Le Péchoux et Rolland 2010). ⁽³⁾Etude de

phase III, randomisée sur 496 patients avec un suivi médian de 5,1 ans, analysant les doses de radiation et l'impact de l'adjonction du cetuximab (Bradley, Hu et Komaki 2017). ⁽⁴⁾Essai de phase III, randomisé en double aveugle, ayant recruté 1239 patients ayant un CBNPC non opérable de stade III ayant reçu une RCT (Butts, Socinski et Mitchell 2014). ⁽⁵⁾Essai randomisé chez 161 patients de stade IIIA et IIIB, ayant une tumeur résécable après une RCTc et comparant la chirurgie à une nouvelle RCT (Eberhardt, Pöttgen et Gauler 2015).

Probabilité de transition de « sans progression » à « décès »

La proportion de patients transitant de l'état « survie sans progression » à l'état « décès » est estimée à partir des données de survie sans progression et à partir des données de délai jusqu'à progression par la relation suivante :

$\text{Prob}_{(t \rightarrow t+1)} \text{ décès sans progression} = 1 - \text{prob}_{(t \rightarrow t+1)} \text{ de SSP} - \text{prob}_{(t \rightarrow t+1)} \text{ progression}$

Une distribution gamma généralisée a été ajustée à la courbe Kaplan-Meier, comme pour le délai jusqu'à progression.

Probabilité de transition de « progression » à « décès »

La probabilité de transition de l'état « progression » à l'état « décès » est supposée identique dans les deux bras. Cette hypothèse repose sur l'observation du chevauchement des courbes de Kaplan-Meier, indiquant qu'une fois que le patient a progressé, sa durée de survie est indépendante du traitement reçu initialement. Cette hypothèse a été validée par les cliniciens consultés.

En conséquence, les probabilités de transition ont été estimées sur les données regroupées des deux bras de traitement.

La proportion moyenne de patients transitant de l'état « progression » à l'état « décès » est estimée à partir de la courbe de Kaplan-Meier de survie après progression, ajustée par une fonction paramétrique.

Une distribution exponentielle a été retenue pour ajuster les données observées, à partir de l'estimation des indices statistiques AIC/BIC (1^{er} rang : exponentielle ; 2nd rang : weibull) et de la plausibilité clinique des extrapolations selon les experts cliniques consultés (l'observation visuelle de l'ajustement des courbes sur la kaplan-meier ne permet pas de les distinguer).

Il est considéré que la probabilité de décès ne peut pas être inférieure à la probabilité en population générale.

Analyse de la HAS

Le regroupement des données de survie post-progression est acceptable.

La sélection des lois paramétriques d'ajustement repose sur une argumentation claire, qui permet de soutenir le choix des fonctions retenues.

► Données introduites dans le modèle

Figure 2 : estimation de la SSP et de la SG pour le bras durvalumab

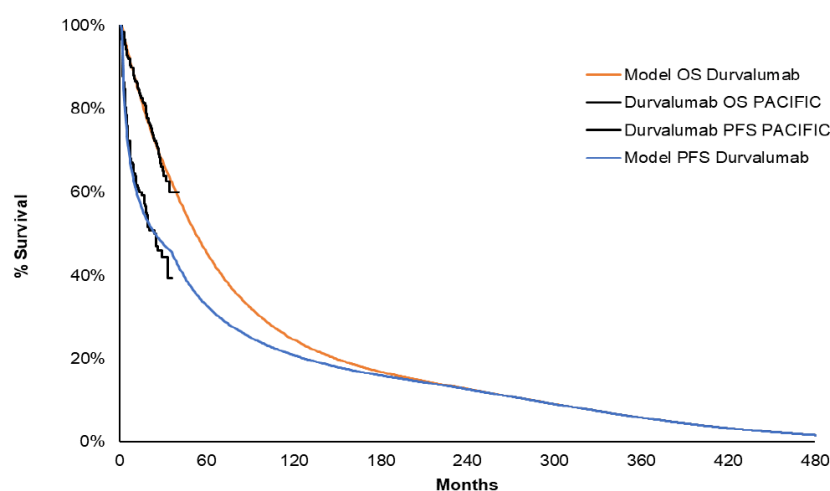
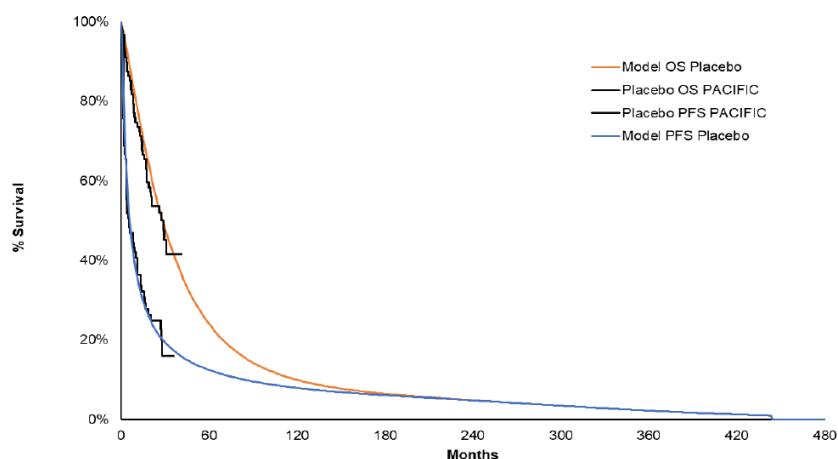


Figure 3 : estimation de la SSP et de la SG pour le bras « observation »



Une probabilité de décéder constante a été appliquée dans l'état post-progression, identique pour les deux bras (0,02% par cycle de 14 jours avant un an et 0,04% par cycle de 28 jours ensuite).

5.3.5. Estimation d'occurrence des événements intercurrents

Événements indésirables.

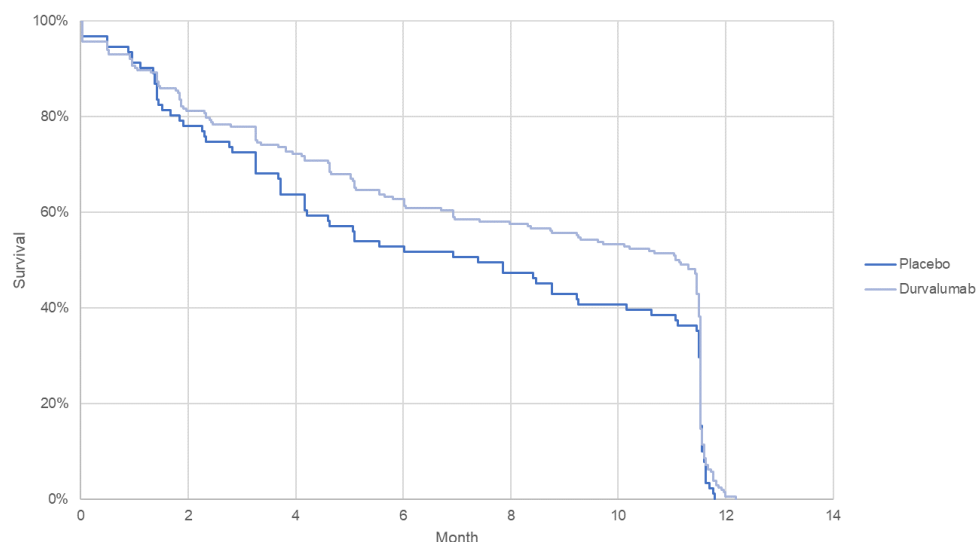
La probabilité d'occurrence au cours de chaque cycle du modèle est estimée à partir du nombre d'occurrences de chaque événement observé dans le groupe de patients PD-L1 ≥ 1% de l'étude PACIFIC et de la durée de traitement en patients-années par bras de traitement (respectivement 183,6 et 66,2 pour le durvalumab et le placebo).

Arrêts de traitement.

La durée de traitement sous durvalumab est modélisée à partir de la courbe Kaplan-Meier de délai jusqu'à l'arrêt du traitement de l'étude PACIFIC, avec une durée maximale de 12 mois (42,7% ont terminé la phase de 12 mois de traitement). La durée moyenne de délai jusqu'à l'arrêt du traitement était de 7,8 mois dans le bras durvalumab.

Dans le sous-groupe de patients PD-L1 $\geq 1\%$, à la date du 22 mars 2018, parmi les 212 patients traités par durvalumab, 86 patients ont progressé et 36 patients ont reçu plus de 2 cycles de durvalumab après progression. Parmi ces 36 patients, le nombre moyen de perfusions de durvalumab en post-progression est de 8,7 cycles.

Figure 4 : Courbes Kaplan-Meier de délai jusqu'à l'arrêt du traitement dans le groupe PD-L1 $\geq 1\%$ de l'étude PACIFIC.



5.4. Mesure et valorisation des états de santé

5.4.1. Sources de données

Estimation des scores d'utilité associés aux états du modèle

Au cours de l'étude PACIFIC, le questionnaire EQ-5D-5L a été administré toutes les 8 semaines pendant 48 semaines, puis toutes les 12 semaines jusqu'à la confirmation de la progression de la maladie. Les données de qualité de vie ont été collectées jusqu'à 30 jours après progression.

Le nombre limité d'observations post-progression ne permet probablement pas de refléter la perte de qualité de vie à long terme après progression et plus particulièrement à l'approche de la fin de vie.

En l'absence d'une matrice de valorisation française en 5 niveaux, les profils EQ-5D-5L ont été convertis en profils EQ-5D-3L par la méthode décrite par van Hout et al. (van Hout, Janssen et Feng 2012). Les profils ont été ensuite valorisés selon l'index de Chevalier et al. (Chevalier 2010).

		Population totale	Bras durvalumab	Bras placebo
Echantillon total	Effectif (questionnaires)	294 patients (2 156)	206 patients (1 608)	88 patients (548)
	Utilité moyenne [IC95%]	0.818 [0.810 ; 0.825]	0.810 [0.801 ; 0.819]	0.840 [0.826 ; 0.854]
Pré-progression	Effectif (questionnaires)	291 patients (1 740)	203 patients (1 327)	88 patients (413)
	Utilité moyenne [IC95%]	0.826 [0.818 ; 0.834]	0.821 [0.811 ; 0.830]	0.844 [0.827 ; 0.861]
Post-progression	Effectif (questionnaires)	108 patients (328)	68 patients (213)	40 patients (115)
	Utilité moyenne [IC95%]	0.788 [0.768 ; 0.808]	0.770 [0.744 ; 0.797]	0.822 [0.792 ; 0.851]

Estimation des désutilités associées aux événements indésirables

Les désutilités liées aux événements indésirables et la durée des événements ont été identifiées dans la littérature.

5.4.2. Méthode d'estimation

Estimation des scores d'utilité associés aux états du modèle

Les utilités intégrées dans le modèle d'efficience ont été estimées au moyen d'un modèle de régression à effet mixte permettant d'estimer les scores d'utilité par état ajustés sur une sélection de covariables⁴ et sur les mesures répétées à l'échelle du patient. Un effet aléatoire associé aux individus a été inclus dans les modèles de régression, pour tenir compte de la corrélation entre des observations multiples pour un même individu.

Le modèle intégrant chaque covariable individuellement montre que les variables de traitement et d'âge ne sont pas significatives. Les variables significatives sont la variable progression, la durée avant décès ou censure et la persistance.

Plusieurs modèles ont été explorés, du plus simple incluant une seule covariable au plus complexe incluant des termes d'interaction de toutes les covariables.

Parmi les modèles de régression testés, le modèle à effet mixte, incluant uniquement la variable de progression, a été sélectionné dans l'analyse de référence. Ce choix est justifié car la progression est le critère clinique ayant le plus d'influence sur la qualité de vie des patients, et la variable la plus significative dans les modèles à effet mixte.

⁴ Une analyse exploratoire a permis de déterminer l'effet sur l'utilité des covariables disponibles et d'identifier celles à retenir pour la régression. La liste des covariables testées : traitement (durvalumab ou placebo), date du recueil, âge, état (pré-progression hors baseline ou post-progression), date de décès ou de censure, persistance (sous traitement ou non traité).

Estimation des désutilités associées aux événements indésirables

Une désutilité a été appliquée à chacun des événements indésirables identifiés. Une valeur ajustée de la désutilité de chaque événement indésirable a été calculée en prenant en compte la durée de l'événement et la durée du cycle du modèle (2 semaines) selon la relation suivante :

$$u(.) = \text{désutilité} \times \frac{\text{durée de l'EI}}{\text{durée du cycle}}$$

Analyse de la HAS

Il n'est pas attendu d'impact important du peu de robustesse de la désutilité associée à la progression puisque la durée post-progression n'est pas dépendante du traitement reçu.

5.4.3. Scores d'utilité et désutilités intégrées dans l'analyse de référence

Tableau 3 : scores d'utilités appliqués en analyse de référence

	Estimation	Ecart-type
SSP	0,795	0,011
Décroissement dû à la progression	-0,044	0,010
SPP	0,751	

Tableau 4 : exemples de désutilités appliquées aux effets indésirables.

	Désutilité	Durée de l'EI (jours)	Désutilité ajustée sur la durée
Pneumonie	-0,0735	7	-0,037
Anémie	-0,085	7	-0,043
Hypertension	-0,07346	21	-0,110
Pneumonite	-0,0735	7	-0,037
Hypokaliémie	-0,07346	21	-0,110
Hémoptysie	-0,0735	7	-0,037
Pneumonie à rayonnement	-0,0735	7	-0,037

5.5. Mesure et valorisation des coûts

5.5.1. Coûts pris en compte

Les coûts pris en compte sont : le coût d'acquisition et d'administration des traitements étudiés et consécutifs, le coût du test PD-L1, le coût de transport, le coût de suivi médical, le coût lié aux effets indésirables, le coût de fin de vie.

5.5.2. Mesure, valorisation et calcul des coûts

Tous les coûts sont valorisés⁵ en Euro₂₀₁₈.

Tableau 5 : volumes consommés et coûts unitaires

Ressource	Volume/fréquence	Coûts unitaire TTC	Sources
Test PD-L1	100% des patients	B=0,27€ 54€/test	Ameli TNB avril 2016 (200B)
Durvalumab	10mg/kg toutes les 2 semaines Poids moyen : 71,07 kg.	██████████ ██████████ ██████████	Posologie : AMM Poids moyen : PACIFIC Tarif : ██████████
Traitements consécutifs par immunothérapie Nivolumab Pembrolizumab	Durval. / placebo (DdT) 3,55% / 13,08% (6,1 mois) 0,44% / 0,84% (4,9 mois)	Coûts par administration 2 538,48€ 3 814,56€	Fréquences : PACIFIC et experts Posologie : RCP Durée de traitement : - Immunothérapies : PACIFIC - Chimio : données étrangères - Th. Ciblées : NICE Tarifs : BdM
Traitements consécutifs sans immunothérapie Carboplatine Cisplatine Docetaxel Gemcitabine Paclitaxel Pemetrexed génériques Erlotinib Afatinib Pas de traitement actif	Durval. / placebo (DdT) 11,0% / 12,2% (3,3 mois) 2,90% / 5,90% (3,3 mois) 6,70% / 5,40% (3,3 mois) 5,90% / 5,40% (3,3 mois) 3,80% / 4,10% (3,3 mois) 7,60% / 9,00% (3,3 mois) 0,40% / 3,80% (11 mois) 1,60% / 1,40% (11 mois) 22,20% / 26,40%	Coûts par administration 0€ 0€ 0€ 0€ 0€ 1 102,28€ 2 073,18€/j 1 871,73€/j	Fréquences : PACIFIC et experts Posologie : RCP Durée de traitement : - Chimio : données étrangères - Th. Ciblées : NICE Tarifs : BdM
Radiothérapie consécutive - Scanner de repérage - Radiothérapie	Durval. / placebo 10,90% / 19,00% (29,25 séances)	8 036,96€ pour 29,25 séances 717,73€ 250,23€	Fréquence : INCa Scanner : CCAM version 47 + forfait technique + transport Radioth. PMSI ₂₀₁₇ (GHM 28Z18Z), ENCC ₂₀₁₅ + transport Transport : Cours des comptes, 2012
IV (acte hospitalier) Transport		390,25€/séance 79,75€/séance	PMSI ₂₀₁₇ (GHM 28Z07Z) public/privé ENCC ₂₀₁₅ Transport : Cours des comptes, 2012
Suivi médical - Consultations - Actes techniques - Actes de biologie	Fréquence/cycle variable selon : - l'état (pré/post progression) - la prise en charge - durvalumab ou observation - immunothérapie ou chimiothérapie - le délai après traitement	Oncologue : 159,52€ Pneumologue : 141,81€ Scanner TAP : 225,36€ Scanner crâne : 166,83€ Radio thorax : 104,39€ IRM Crâne : 266,00€ EFR : 76,76€ Biologie : 1,62€ à 24,30€	Fréquence : Avis d'experts Consultation : AMELI Acte technique : CCAM47 Transport : Cours des comptes, 2012 Actes biologie : NABM 2016 (B=0,27€)
Evénements indésirables	100% de séjours hospitalier		Fréquence : PACIFIC PMSI ₂₀₁₇ (GHM avec DP), ENCC ₂₀₁₅ Transport : Cours des comptes, 2012
Fin de vie	Hôpital : 38% HAD : 62% (23,99 jours)	7 374,97€ 212,75€/j Soit 5 318,66€	Fréquences: avis d'experts PMSI ₂₀₁₆ (GHM 23Z02Z), ENCC ₂₀₁₅ HAD MPP04 (CIM10 C34)

⁵ Les coûts sont ramenés à l'Euro₂₀₁₈ par l'indice des prix à la consommation base 2015 – Ensemble des ménages – France métropolitaine – Nomenclature Coicop : 06 – Santé [mai 2015 (100,3) et mai 2018 (98,27)].

Descriptif complémentaire

Coût d'acquisition du durvalumab

Le coût d'acquisition a été calculé à partir de la posologie de l'AMM de 10mg/kg toutes les deux semaines, pour un poids moyen des patients de 71,07 kg (essai PACIFIC). Le poids moyen des patients de l'ATU était estimé à 72 kg ce qui est cohérent avec le poids utilisé en analyse de référence.

Une hypothèse de partage de flacons a été posée en analyse de référence.

Les courbes Kaplan-Meier de délai jusqu'à arrêt de traitement ont directement été utilisées dans le modèle. Aucune extrapolation n'est nécessaire, puisque, la durée maximale de traitement était de 12 mois dans le protocole de l'étude PACIFIC. La durée moyenne de délai jusqu'à l'arrêt du traitement était de 7,8 mois dans le bras durvalumab, ce qui traduit les arrêts pour les causes définies dans le protocole de l'essai.

Coût de transport

Des coûts de déplacements sont pris en compte pour chaque administration IV, chaque consultation, chaque examen d'imagerie médicale et chaque hospitalisation liée aux événements indésirables.

Selon un rapport de la Cour des Comptes (2012), 50,1 millions de transports assis professionnalisés ont été pris en charge par l'assurance maladie en 2010, soit montant de 1,9 milliards d'euros. Le coût moyen estimé est de 37,92€, soient 75,85 € aller/retour (en €2010) et 79,75 € (en €2018).

Coût d'un traitement consécutif par radiothérapie

Le traitement repose sur 29,25 séances en moyenne⁶, comprenant un scanner de repérage et une radiothérapie. Le coût total s'élève à 8 036,96€.

Le scanner de repérage (717,73€) est valorisé sur la base :

- d'un forfait technique moyen (57,82€), estimé en tenant compte de l'amortissement de l'appareil et du niveau d'activité annuelle du scanner ;
- du coût de l'examen (501,00€), basé sur le code acte ZZMK016 ;
- du coefficient du radiologue (15,8%) ;
- du coût de transport (79,75€).

La séance de radiothérapie (250,23) est valorisée sur la base :

- du coût de la séance (170,48€), basé sur le GHM 28Z18Z (ENCC MCO 2015, public) ;
- du coût de transport (79,75€).

Coût d'un traitement consécutif

Des coûts moyens de traitement post-progression sont estimés pour trois catégories de traitement : nivolumab, pembrolizumab et non immunothérapie (chimiothérapie ou thérapie ciblée).

Ils sont estimés à partir des pourcentages de patients ayant reçu un traitement consécutif dans l'essai PACIFIC (base : patients PD-L1≥1%).

Les éléments disponibles dans le modèle excel sont repris dans les deux tableaux ci-dessous.

	Durvalumab	BSC
Proportion de patients recevant Nivolumab	3,55%	13,08%
Proportion de patients recevant Pembrolizumab	0,44%	0,84%
Proportion de patient recevant chimiothérapie ou thérapie ciblée	100%	100%
Durée moyenne de traitement sous Nivolumab	6,1 mois	6,1 mois
Coût par mois de Nivolumab (y.c. coût administration)	6 540,76 €	

⁶ Selon l'INCa, une radiothérapie dure 5 à 8 semaines à raison de 4 à 5 séances par semaine. Fiche sur la séance d'irradiation. Disponible sur www.e-cancer.fr

	Durvalumab	BSC
Durée moyenne de traitement sous Pembrolizumab	4,9 mois	4,9 mois
Coût par mois de Pembrolizumab (y.c. coût administration)	6 210,06 €	
Durée moyenne de traitement chimiothérapie	3,3 mois	3,3 mois
Durée moyenne de traitement thérapie ciblée	11 mois	11 mois

	Durvalumab	BSC
Total one-off cost per patient (Non-IO patients)	2 270,93 €	3 143,73 €
Total one-off cost per patient Nivolumab patients	1 405,96 €	5 180,27 €
Total one-off cost per patient Pembrolizumab patients	134,48 €	256,73 €

Coût du suivi médical

Un suivi médical est comptabilisé avant la progression (durvalumab ou observation) et après la progression (traitement par immunothérapie ou chimiothérapie). Le type et la fréquence du suivi médical selon le type de prise en charge ont été déterminés par avis d'experts.

Valorisation des coûts de consultation : prend en compte les dépassements d'honoraire et un coût de transport. Le coût moyen hors coût de transport est obtenu en divisant le total des honoraires par le nombre d'actes réalisés (fichiers AMELI 2016 professionnels de santé APE et médecins APE).

Valorisation des actes techniques, sur la base du coût de l'acte dans la classification commune des actes médicaux (CCAM), version 47, des forfaits techniques pour les scanners et l'IRM, du modificateur Y pour l'acte réalisé par un radiologue pour tous les actes d'imagerie (15,80%) et du transport (79,75€).

Valorisation des actes techniques : sur la base du coût de l'acte dans nomenclature des actes de biologie médicale, version 2016 ; des forfaits de sécurité pour le traitement d'un échantillon sanguin (1,35€) ; du forfait de prise en charge pré-analytique (4,32€) ; du coût de prélèvement sanguin (3,78€). Ces trois forfaits ne sont pris en compte qu'une fois par jour et par patient.

Coût des effets indésirables

Les événements indésirables retenus étant de grade ≥ 3 , ils sont supposés être pris en charge à l'hôpital. La valorisation de ces événements repose sur une analyse du nombre de séjours propres à chaque événement associé au coût du GHM correspondant (ENC-MCO 2015, secteur public / privé). Les séjours ont été sélectionnés sur la base du code CIM-10 associé à l'événement comme principal motif d'hospitalisation (diagnostic principal [DP]) chez les patients atteints d'un CBNPC (C34 « Tumeur maligne des bronches et du poumon »). Les GHMs correspondant à 90% des séjours ont été retenus.

Un coût de transport aller/retour (79,75€) a été appliqué.

Coût de fin de vie

En hospitalisation complète, le GHM 23Z02Z « soins palliatifs, avec ou sans acte » est le plus associé au diagnostic principal CIM 10 de soins palliatifs Z515 (données PMSI, 2016). Le coût moyen est estimé sur la base de la répartition public/privé (données PMSI 2017) et des coûts ENCC public/privé.

En hospitalisation à domicile, le coût journalier du diagnostic MPP04 soins palliatifs a été retenu (214,2€, en Euros 2016). La durée moyenne pour le MPP 04 « soins palliatifs » et le MPA 00 « pas de mode de prise en charge associé » est de 23,99 jours (données l'ATIH, 2017).

Analyse de la HAS

La méthode d'estimation des coûts de traitement consécutifs n'est pas cohérente avec la modélisation d'un coût post-progression.

Le coût des traitements consécutifs étant appliqué à l'entrée dans l'état post-progression, il devrait s'agir d'un coût moyen estimé sur les fréquences de traitements chez les patients ayant progressé.

Or, les fréquences de traitement utilisées pour l'estimer ont été calculées sur la population ITT (n=476) et non sur les 189 patients ayant progressé (cf. tableau détaillé des traitements ultérieurs, annexe 4 p.174 du rapport technique). Par exemple, dans le bras durvalumab, 52 patients ont reçu une radiothérapie post-progression, soit 10,9% des patients de l'essai. La fréquence qui aurait dû être retenue pour estimer le coût de radiothérapie post-progression est 27,51% (52/189) et non 10,9% (cf. tableau 41 du rapport technique, p. 114).

5.6. Validation*Vérification technique du modèle (validation interne)*

Un contrôle qualité des fonctionnalités techniques a été réalisé, notamment en testant la logique des résultats générés et en vérifiant les formules. Les formules et les codes Visual Basic for Application (VBA) ont été contrôlés et validés en testant des valeurs extrêmes.

Un contrôle qualité externe a été réalisé (vérification de la validité des résultats du modèle, de l'application et des sources des coûts, des utilités, des données cliniques, des paramètres du modèle des analyses de sensibilité et des codes VBA).

La comparaison des données de SSP et SG simulées aux données observées dans l'essai clinique PACIFIC, a permis à l'industriel de conclure que le modèle permet bien de reproduire les résultats de l'essai clinique jusqu'à 2 ans. Au-delà, le nombre de patients à risque est faible et l'estimation de la survie globale observée à 3 ans ne peut être reconnue comme suffisamment robuste pour valider les résultats simulés.

Tableau 6 : Comparaison des SG et SSP simulées par le modèle et observées dans l'essai PACIFIC

		Médiane (mois)	1 an	2 ans	3 ans
SG	Durvalumab				
	PACIFIC	NA	86,1%	72,8%	59,9%
	Modélisation	57	85,8%	72,8%	62,6%
	Observation/placebo				
	PACIFIC	28,8	73,6%	53,6%	41,6%
	Modélisation	28,5	76,9%	56,8%	41,9%
SSP	Durvalumab				
	PACIFIC	23,9	61,6%	49,9%	-
	Modélisation	24,8	59,7%	50,5%	45,7%
	Observation/placebo				
	PACIFIC	5,6	36,4%	24,8%	16,0%
	Modélisation	6,0	34,4%	22,6%	17,5%

Validation externe du modèle

La survie globale simulée par le modèle pour le bras Observation/placebo est comparée à différentes sources de données françaises. Ces sources sont celles qui ont été utilisées pour sélectionner les fonctions paramétriques d'ajustement des données de SSP (tableau 2, page 23). Aucune donnée externe supplémentaire n'a été identifiée pour valider les données de SSP.

Les données de SG issues de la modélisation pour le bras observation/placebo sont similaires aux données de la littérature (tableau 7).

Tableau 7 : Comparaison de l'estimation de la SG par le modèle et des données disponibles

	Médiane (mois)	1 an	2 ans	3 ans	5 ans	10 ans
Observation/placebo						
PACIFIC	29,1	73,6%	53,6%	41,6%		
Modélisation	28,5	76,9%	56,8%	41,9%	24,4%	10,0%
ESME ¹						
Classification TNM ²						
IIIA			55%		36%	
IIIB			44%		26%	
IIIC			24%		13%	
Aupérin et al. ³ (RCTc)				23,8%	15,1%	
RTOG 0617 ⁴					32,1%	
Dose standard 60 Gy						
START ⁵		73,9%	45,9%	36,9%	19,9%	
ESPAUE ⁶					NA	

(1)Plateforme ESMÉ Cancer broncho-pulmonaire : données de prise en charge thérapeutique des patients traités depuis 2015, pour un cancer du poumon à un stade avancé ou métastatique. Le premier recueil de données a commencé en octobre 2017 et rassemble les données anonymisées de plus de 4 000 patients en janvier 2018. (2) Estimations issues de la 5^e version de GLOBOCAN compilant les données d'incidence et de mortalité par pays pour 2012 (Ferlay, Soerjomataram et Dikshit 2015). (3) Méta-analyse publiée en 2010 comparant les RCT concomitantes aux RCT séquentielles (Aupérin, Le Pécoux et Rolland 2010). (4) Etude de phase III, randomisée sur 496 patients avec un suivi médian de 5,1 ans, analysant les doses de radiation et l'impact de l'adjonction du cetuximab (Bradley, Hu et Komaki 2017). (5) Essai de phase III, randomisé en double aveugle, ayant recruté 1239 patients ayant un CBNPC non opérable de stade III ayant reçu une RCT (Butts, Socinski et Mitchell 2014). (6) Essai randomisé chez 161 patients de stade IIIA et IIIB, ayant une tumeur résécable après une RCTc et comparant la chirurgie à une nouvelle RCT (Eberhardt, Pöttgen et Gauler 2015)

Analyse de la HAS

Les données issues de la littérature ne sont pas limitées à des patients exprimant le PD-L1. L'essai ESPATUE ne peut être retenu pour valider les résultats du modèle car il inclut des patients ayant une tumeur résécable.

Jusqu'à 2 ans, la modélisation de la SG du bras observation/placebo semble correspondre à la borne supérieure des données observées dans l'essai et des données publiées.

Les données externes de SG à 3 ans sont peu nombreuses et offrent une trop grande amplitude pour valider les résultats simulés dans le bras observation/placebo sans analyse plus poussées des caractéristiques des deux sources externes. Les données de l'essai PACIFIC ne permettent pas non plus cette validation à 3 ans, puisqu'il n'y a plus de patients à risque à cette date dans l'essai.

A 5 ans, la simulation de 24,4% de patients vivants dans le bras observation/placebo se situe dans la fourchette des données publiées (15%-36%).

5.7. Résultats présentés par l'industriel

5.7.1. Résultats de l'étude d'efficience

Le traitement par durvalumab après une RCTc est associé à un RDCR de 53 332€/QALY versus un suivi sans traitement actif, sur un horizon temporel de 10 ans.

Tableau 8. Résultats de l'analyse de référence

	Coûts totaux (€)	AVs	QALYs	Coûts/AV	Coûts/QALY
Observation	██████	3,14	2,43		
Durvalumab	██████	4,54	3,57	43 229 €/AVG	53 332 €/QALY

5.7.2. Résultats de l'analyse de coût

Dans l'analyse de référence, au prix revendiqué, le coût moyen total par patient traité par durvalumab sur l'horizon temporel de 10 ans est de ██████ €, dont ██████ € de coût d'acquisition de traitement ██████

Tableau 9 : Coûts moyens par poste

Postes de coût	Durvalumab (€%)	Observation (€%)	Différence
Acquisition	████████████████	████████████████	████████████████
Administration	██████ ██████	████ ██████	████████████████
Événements indésirables	██████ ██████	████████████████	████████████████
Suivi médical et test PD-L1	████████████████	████████████████	████████████████
Traitements post-progression	████████████████	████████████████	████████████████
Fin de vie	████████████████	████████████████	████████████████
Total	88 010 € (100,0%)	27 287 € (100,0%)	60 723 €

5.7.3. Résultats de santé

Tableau 10 : Résultats de santé exprimés en survie et en QALYs par patients, estimés sur 10 ans

Option	QALYs	Différence	Années de vie	Différence
Observation	2,43		3,14	
Durvalumab	3,57	1,14	4,54	1,40

5.8. Analyse de l'incertitude

5.8.1. Incertitude liée aux choix structurants de l'évaluation

En analyse de référence, l'horizon temporel est prédéterminé avec une durée de simulation de 10 ans. Les analyses de sensibilité montrent qu'un allongement de la durée de simulation se traduit par une réduction du RDCR, en augmentant le bénéfice de durvalumab.

A 10 ans, 25% de la population simulée est en vie dans bras durvalumab et 10% dans le bras observation/placebo. A 30 ans (la population simulée a alors 93 ans), 5,8% de la population simulée est en vie dans bras durvalumab et 2,2% dans le bras observation/placebo.

Résultats (AR = 53 332€/QALY)				
	AR	AS	RDCR (€/QALY)	
Durée de simulation	10 ans	20 ans	37 624 €	-29%
		30 ans	33 961 €	-36%
		40 ans	33 097 €	-38%
Actualisation	4%	0%	44 539 €	-16%

5.8.2. Incertitude liée aux hypothèses retenues dans le modèle

Hypothèses de modélisation et d'extrapolation des courbes de survie

La SSP est un facteur très important de la modélisation. L'analyse de référence repose sur une modélisation de la SSP indépendante des deux bras de traitements, après vérification que l'hypothèse de risque proportionnel n'est pas vérifiée.

Résultats (AR = 53 332€/QALY)					
Variable	Hypothèse testée	AR	AS	RDCR (€/QALY)	Δ
SSP	Proportionnalité du risque	Non vérifiée	Vérifiée HR=0,46	53 700 €/QALY	+1%
SSP et délai jusqu'à progression*	Ajustement	Gamme généralisée	Log-normale	67 708 €/QALY	+27%
SPP	Ajustement	Exponentielle	Weibull	52 575 €/QALY	-1%
Effet traitement	Durée	3 ans	Durée de simulation	41 958 €/QALY	-21%

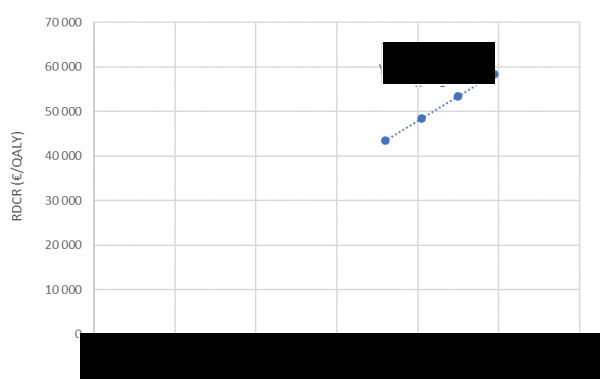
* Cette analyse est présentée avec l'ensemble des analyses de sensibilité déterministes et probabiliste.

*Hypothèse nécessaire au calcul des coûts (dont les prix)***Tableau 11 / Variation du prix de durvalumab**

Pris PPTC durvalumab	RDCR €/QALY (Référence = 53 332€)	Variation
-20%	43 420 €/QALY	-18,6%
-10%	48 376 €/QALY	-9,3%
+10%	58 288 €/QALY	+9,3%

L'équation linéaire reliant le prix de durvalumab au RDCR est la suivante :

RDCR = [REDACTED]



L'hypothèse de partage des flacons retenue dans l'analyse de référence est favorable au durvalumab. En supposant que le produit non utilisé est intégralement gaspillé, le RDCR est estimé à 58 602 €/QALY (+10%).

Hypothèses nécessaires à l'évaluation de la qualité de vie

La prise en compte des désutilités liées aux événements indésirables n'a pas d'impact sur l'évaluation de l'efficacité. En supprimant ces désutilités, le RDCR est estimé à 53 707 €/QALY (+1%).

5.8.3. 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.

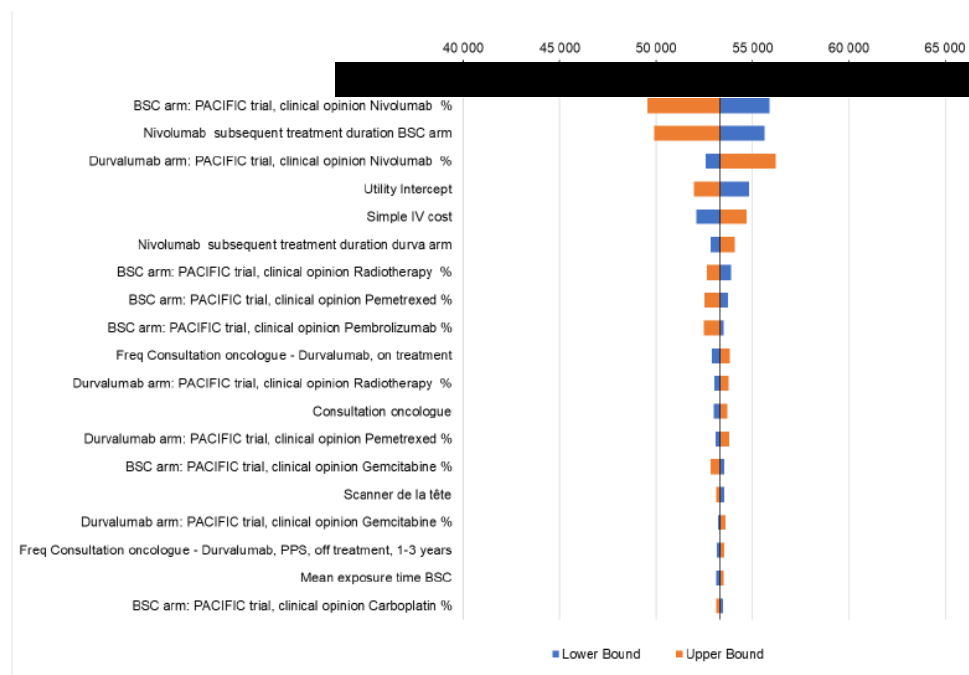
► Analyse de sensibilité déterministe

Parmi les 20 paramètres les plus influents sur le RDCR, 12 concernent les distributions des traitements ultérieurs, ainsi que les durées des traitements ultérieurs, 4 concernent les fréquences et les coûts unitaires des soins de suivi, puis on trouve le temps d'exposition au traitement dans le bras observation, le délai jusqu'à l'arrêt du traitement de durvalumab, l'utilité en survie sans progression et le coût unitaire d'administration.

Les tableaux ci-dessous reprennent les bornes hautes et basses des 10 variables qui ont le plus d'impact sur le RDCR.

Tableau 12 : Analyses de sensibilité déterministes.

Analyse principale 53 332 €/QALY			RDCR associé à la		Pourcentage de variation du RDCR	
	Valeur de référence	Variation (IC95%)	valeur basse	valeur haute	min	Max
Durvalumab (KM sur la durée de traitement)	KM ob- servée	KM basse KM haute	58 425€	48 789€	-8,5%	+9,6%
Observation - Post-progression (% nivolumab)	13,08%	3,75%-27,01%	55 879€	49 541€	-7,1%	+4,8%
Observation - Post-progression (durée nivolumab en semaines)	26,33	9,38-51,87	55 623€	49 879€	-6,5%	+4,3%
Durvalumab - Post-progression (% nivolumab)	3,55%	0,01%-16,70%	52 555€	56 213€	-1,4%	+5,4%
Utilité SSP	0,795	0,773 – 0,816	54 818€	51 976€	-2,5%	+2,8%
Coût unitaire administration	470€	382,41 – 566,49	52 098€	54 691€	-2,3%	+2,5%
Durvalumab - Post-progression (durée nivolumab en semaines)	26,33	9,38 – 51,87	52 831€	54 087€	-0,9%	+1,4%
Observation – Post-progression (% radiothérapie)	19,00%	8,98% - 31,70%	53 885€	52 632€	-1,31%	+1,0%
Observation – Post-progression (% pemetrexed)	9,00%	0,1% - 24,94%	53 751€	52 508€	-1,5%	+0,8%
Observation – Post-progression (% pembrolizumab)	0,84%	0% - 4,98%	53 508 €	52 464€	-1,6%	+0,3%

Figure 5 : Graphique de Tornado

► 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 :

- Les caractéristiques des patients à l'entrée du modèle (poids et surface corporelle) : loi normale.
- Les paramètres des modèles de survie : loi normale multidimensionnelle
- Les utilités : loi bêta
- Les événements indésirables : la durée d'exposition au traitement (loi log-normale), la durée d'un événement indésirable (loi gamma) et sa probabilité d'occurrence (loi bêta).
- Les coûts : coûts unitaires, nombre de séances et durée de traitement (loi gamma) ; proportions de patients ou de type de traitement (loi bêta).

A l'issue des 1 000 simulations de Monte Carlo, la moyenne des RDCR simulés est estimée à 59 621,87 €/QALY.

L'analyse de sensibilité probabiliste montre que le durvalumab est efficace à 80% avec un seuil d'environ 72 000 € / QALY. La quasi-totalité des simulations se situent dans le quadrant Nord-Est (998 vs 2).

Figure 6 : plan coût-résultat

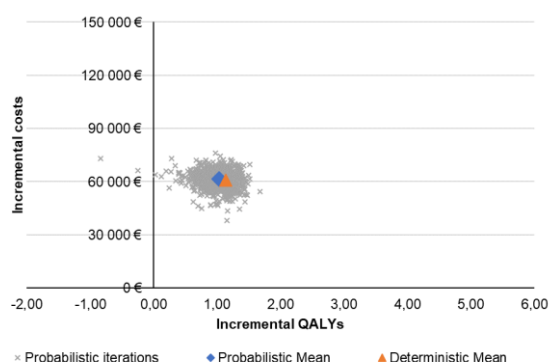
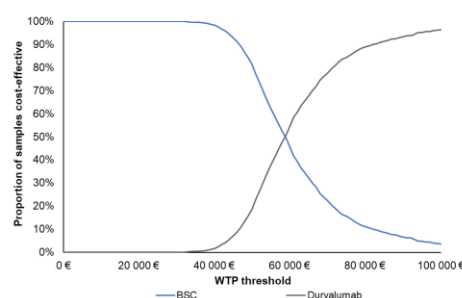


Figure 7: courbe d'acceptabilité



5.9. Discussion et conclusion

5.9.1. Discussion par l'industriel des résultats

Selon l'industriel, la présente évaluation a permis de démontrer qu'IMFINZI est plus coûteux, mais également plus efficace que la stratégie observation.

Après extrapolation sur 10 ans des résultats de l'étude PACIFIC, le durvalumab permet un gain de 1,14 QALY (1,40 années de vie) par rapport aux patients en observation pour un coût incrémental estimé à [REDACTED] majoritairement lié aux coûts d'acquisition et d'administration de durvalumab qui représentent respectivement [REDACTED] et [REDACTED] du coût total. Sur la base de ces données, le RDCR a été estimé à 53 332 €/QALY gagné.

Les analyses de sensibilité réalisées autorisent un bon niveau de confiance dans ces résultats, puisque le nuage de points sur le plan coût-efficacité de l'analyse de sensibilité probabiliste est concentré dans le quadrant Nord-Est, indiquant que durvalumab est plus cher et plus efficace que son comparateur. Par ailleurs, aucune variation univariée n'entraîne de variation du RDCR supérieure à +/- 10%. Les principales hypothèses de modélisation testées aboutissent à des variations du RDCR comprises entre 33 961 €/QALY (durée de simulation de 30 ans) et 67 708 €/QALY (extrapolation de la survie sans progression et le délai jusqu'à progression en utilisant la distribution log-normale).

Avant l'arrivée de durvalumab, le taux de survie à 5 ans des patients restait faible (15 à 20%). Publiée en 2017, PACIFIC a démontré des résultats positifs, avec un potentiel curatif, chez les patients atteints de CBNPC localement avancé et non opérable exprimant le PD-L1. L'extrapolation des données de l'essai PACIFIC suggère que le durvalumab pourrait allonger la médiane de SG de +23,9 mois et que le taux de survie à 5 ans pourrait être de 45,8% versus 24,4% dans le bras placebo, soit pour 1 000 patients traités, 214 patients de plus en vie par rapport à la prise en charge actuelle après chimioradiothérapie.

5.9.2. Analyse et conclusion de la HAS

► Résultats

Après extrapolation sur 10 ans des résultats de l'étude PACIFIC, le RDCR du durvalumab est estimé à 53 332 €/QALY versus l'absence d'un traitement de consolidation après une chimioradiothérapie concomitante chez des patients exprimant le ligand PD-L1 et ayant un CBNPC de stade III non opérable.

Le durvalumab permettrait un gain de 1,40 année de vies et 1,14 QALY sur 10 ans, avec un surcoût de [REDACTED]. Le coût associé au durvalumab représente [REDACTED] de ce surcoût [REDACTED].

Cette évaluation est restreinte aux patients ayant bénéficié d'une chimioradiothérapie concomitante, ce qui représente environ [REDACTED] de la population de l'indication décrite dans l'autorisation de mise sur le marché et pour laquelle la commission de la transparence a émis un avis favorable au remboursement.

► Prise en compte de l'incertitude

L'hypothèse d'un effet traitement limité à 3 ans après l'instauration du traitement est un élément qui permet de limiter l'incertitude générée par la durée de suivi maximale de 3 ans dans l'essai PACIFIC.

La principale source d'incertitude porte dès lors sur l'hypothèse d'une rémission durable sur une durée et pour une proportion de patients à ce jour inconnues. Le RDCR estimé correspond à une proportion de patients vivants à 5 ans, durée généralement admise pour estimer la rémission, de 49,2% dans le bras durvalumab et 24,4% dans le bras observation, soit un différentiel de 24,8 points de %. La restriction de la durée de simulation à 10 ans vise à circonscrire cette incertitude, en ne prenant en compte les années de survie que jusqu'à 73 ans environ. Avec une durée de simulation de 20 ans, qui comptabilise les années de vie de ces patients en rémissions jusqu'à 83 ans environ, le RDCR du durvalumab est de 37 624€/QALY.

Dans ce contexte, le choix de la méthode retenue pour extrapoler les données observées de l'essai PACIFIC est crucial. Le choix de l'industriel d'ajuster les données observées par une fonction gamma généralisée est adapté considérant les informations disponibles. Cependant, l'analyse présentée en retenant la seconde fonction en termes de qualité d'ajustement sur les critères statistiques AIC/BIC est également intéressante, car elle permet d'estimer le RDCR du durvalumab si le différentiel d'efficacité est moins important qu'attendu sur le long terme, tout en restant dans un ordre de grandeur réaliste au regard des données disponibles de SG de la stratégie de suivi sans traitement actif. Le RDCR est estimé à 67 708 €/QALY sur 10 ans, ce qui correspond à une proportion de patients vivants à 5 ans de 40,6% dans le bras durvalumab et 20,0% dans le bras observation, soit un différentiel de 20,6 points de %.

Aucune donnée ne permet de discriminer l'une ou l'autre des deux fonctions.

Considérant l'ensemble de la variabilité statistique sur les paramètres du modèle, la disposition à payer pour réduire l'incertitude sur l'efficience du durvalumab à 80% est estimée à 72 000 €/QALY, soit +35% par rapport au RDCR estimé en analyse principale.

Deux éléments sont également à prendre en compte pour interpréter le résultat produit par l'industriel.

Premièrement, l'analyse est réalisée sur la base du [REDACTED]. Le durvalumab ayant obtenu une ASMR III chez les patients CRTc, la règle du prix européen s'applique. Considérant que le prix obtenu en [REDACTED] est [REDACTED], le RDCR estimé serait de 55 585 €/QALY.

Deuxièmement, l'approche appliquée pour évaluer les coûts de 2^e ligne n'est pas cohérente avec la modélisation d'un état post-progression. Cela génère une incertitude non quantifiable en l'absence de données sur la structure des traitements de 2^e ligne chez les patients ayant progressé. Cette incertitude est problématique, car l'introduction de durvalumab au stade avancé a pour conséquence attendue de réduire les coûts de traitement en cas de progression au stade métastatique (exclusion des immunothérapies). L'amplitude de cet impact dépend de la structure modélisée pour les traitements de 2^e ligne.

► Conclusion

L'extrapolation de l'efficacité observée dans l'essai PACIFIC sur une durée de 10 ans permet d'estimer un RDCR de 53 332 €/QALY avec un niveau de confiance acceptable, ou 55 585€/QALY en retenant le prix [REDACTED]. En adoptant une hypothèse moins favorable en termes de rémissions durables, le RDCR peut s'élever jusqu'à 67 708 €/QALY.

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

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

6.1. Objectif de l'analyse proposée

L'objectif est d'estimer les conséquences financières liées à l'introduction du durvalumab, indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé et non opérable dont les tumeurs expriment PD-L1 $\geq 1\%$ des cellules tumorales et dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie à base de platine.

Analyse HAS

L'objectif est cohérent avec l'indication de mise sur le marché.

6.2. Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire

► Perspective et dimension temporelle

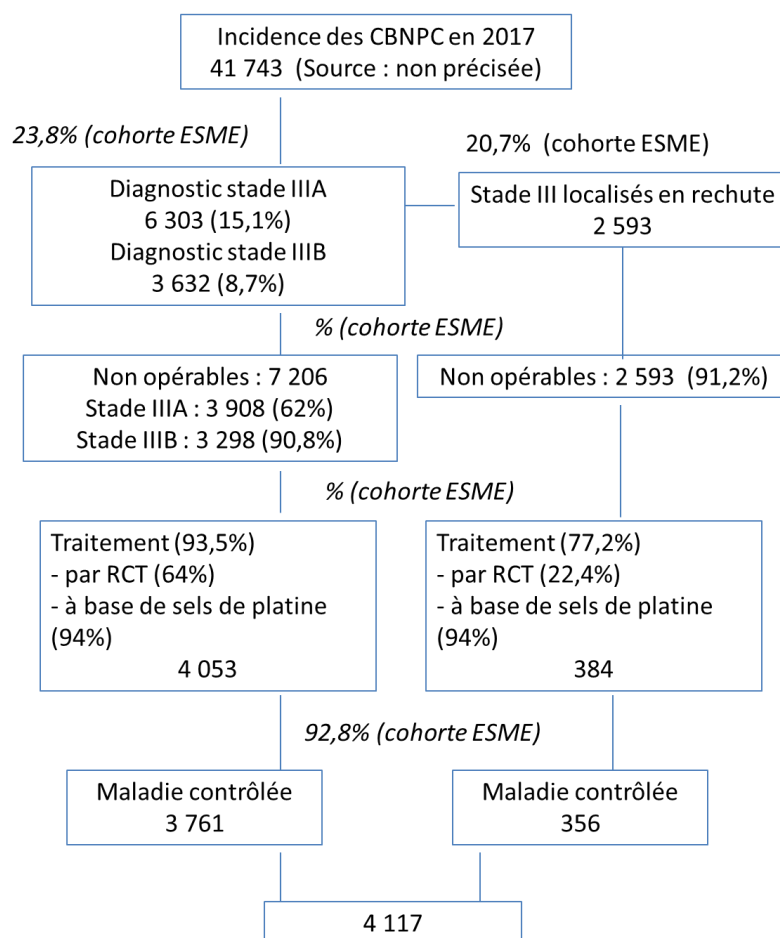
La perspective retenue est celle de l'Assurance Maladie obligatoire. Il est fait l'hypothèse que les patients sont pris en charge à 100% (ALD 30).

L'horizon temporel du modèle est défini sur une période de 5 ans (2018-2022).

Aucune actualisation n'est appliquée.

► Population d'analyse et population cible

La population d'analyse est constituée par les patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) non opérable de stade III, n'ayant pas progressé à la fin de la chimio-radiothérapie et présentant un taux de PD-L1 $\geq 1\%$ correspondant à la population de l'AMM.

Figure 8 : Estimation de la population cible

D'après l'avis de Transparence, plus d'un patient sur deux serait susceptible d'avoir une tumeur exprimant PD-L1 au stade localement avancé (sources : cohorte ESME 2015 et 2016 ; PACIFIC). Il retient une population cible comprise entre 2 100 et 2 300 nouveaux patients à traiter par an. La valeur centrale de 2 200 nouveaux patients a été utilisée en analyse de référence pour l'année 2018.

L'évolution de la population cible a été estimée en tenant compte :

- du taux de croissance de l'incidence des patients atteints de CBNPC (+1,49%) ;
- de l'augmentation de la proportion de patients traités par RCT à la suite de la mise sur le marché du durvalumab (progression de 55% en 2018 à 70% en 2022) ;
- de l'augmentation de la proportion de patients dont le test PD-L1 est positif en raison de l'amélioration attendue de la qualité du test (progression de 56% en 2018 à 70% en 2022).

Concernant la sous-population des patients recevant une chimioradiothérapie concomitante, il est attendu que l'introduction du durvalumab entraîne une modification organisationnelle à l'échelle des hôpitaux permettant à un plus grand nombre de patients de recevoir leur traitement de manière concomitante (progression de 70% en 2018 à 80% en 2022)

Tableau 13 : Evolution attendue de la population cible du durvalumab entre 2018 et 2022

	2018	2019	2020	2021	2022	Source
CBNPC (+1,49%)	41 743	42 365	42 996	43 636	44 286	Avis HAS
CBNPC stade III						
- non opérable	23%	23%	23%	23%	23%	Avis HAS
- traités	89%	89%	89%	89%	89%	Avis HAS
- traités par CRT	55%	60%	69%	70%	70%	Avis HAS+experts
- CRT sels de platine	94%	94%	94%	94%	94%	Avis HAS
- PD-L1≥1%	56%	60%	67%	70%	70%	Avis HAS +experts + étude de marché
- Sans progression	93%	93%	93%	93%	93%	Avis HAS
Population cible	2 200	2 583	3 293	3 516	3 516	
Part de CRTc	70%	73%	77%	80%	80%	Avis HAS (ESME)
Sous-population CRTc	1 540	1 894	2 525	2 813	2 813	

► Scenarios comparés

L'impact budgétaire est estimé en comparant 2 scénarios :

- Stratégie avec traitement de consolidation par durvalumab
- Stratégie sans traitement de consolidation.

Analyse HAS

Les choix méthodologiques structurants sont conformes.

6.3. Méthode et hypothèses

► Description générale

Les durées de simulation correspondent à la durée la plus élevée entre la durée moyenne de traitement et la durée médiane de survie sans progression (SSP), à savoir dans le bras durvalumab à la durée médiane de SSP observée dans l'essai PACIFIC (23,9 mois) et dans le bras observation à la durée moyenne sans traitement actif (6,8 mois).

Analyse HAS

La période de simulation est définie en comparant une durée moyenne et une durée médiane. Il aurait été possible d'estimer la durée moyenne de SSP sur la base de la simulation issue du modèle d'efficacité. L'impact de cette hétérogénéité des indicateurs entre les deux bras n'est pas discuté.

Considérant le mode d'action de durvalumab, il n'est pas exclu que la présence de longs répondeurs se traduise par une durée moyenne de SSP supérieure à la durée médiane avec pour conséquence une sous-estimation de l'impact budgétaire présenté.

L'approche visant à répartir les coûts sur plusieurs années, est plus fine sur la cohorte de 2018 que sur les autres cohortes.

► Parts de marché

Le scénario sans durvalumab considère qu'en l'absence d'alternative thérapeutique 100% des patients sont suivis cliniquement et radiologiquement après une chimioradiothérapie concomitante.

En 2018, près de [REDACTED] des patients étaient traités par IMFINZI (données d'ATU et post-ATU).

Tableau 14 : parts de marché appliquées dans le scénario avec durvalumab

Scénario avec IMFINZI®	2018	2019	2020	2021	2022
Part de marché du <i>durvalumab</i> (%)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Part de marché de la stratégie observation (%)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Total	100%	100%	100%	100%	100%

* Estimation fondée sur les données ATU et post-ATU disponibles

Analyse HAS

[REDACTED]

6.4. Mesure et valorisation des coûts

Les coûts intégrés dans l'analyse d'impact budgétaire correspondent aux coûts d'acquisition et d'administration des traitements étudiés, au coût du test PD-L1, au coût de suivi médical, au coût lié aux effets indésirables et au coût de transport.

Les coûts des traitements de 2^e ligne, considérés dans l'analyse d'efficacité, ne sont pas pris en compte.

Estimation des coûts de traitement et d'administration

L'estimation des coûts de traitement repose sur une durée de traitement par durvalumab de 7,8 mois (durée moyenne observée dans l'essai PACIFIC).

	Traitement initié en 2018	Traitement initié entre 2019 et 2022
Durée valorisée		
Coûts de traitement / patient		
Coûts d'administration / patient		

Estimation des autres coûts

L'estimation des autres coûts dépend de la période de simulation. Pour durvalumab, la période de simulation étant de 23,9 mois, les coûts se répartissent sur deux années. Pour la surveillance active, la période de simulation étant de 6,8 mois, les coûts sont entièrement imputés à l'année d'incidence de la cohorte.

Par ailleurs, les coûts de suivi mensuels pour durvalumab sont différents selon que le patient est sous traitement ou non. Les coûts de suivi pendant le traitement sont estimés à 471€ par mois comptabilisés sur 7,8 mois, puis à 92€ par mois.

	1 ^{re} année de traitement	2 ^e année de traitement
Durée valorisée		
Durvalumab	12 mois	11,9 mois
Surveillance active	6,8 mois	-
Coûts des événements indésirables		
Durvalumab	1 839 €	1 823 €
Surveillance active	887 €	-
Coûts de suivi		
Durvalumab	471€/mois sur 7,8 mois puis 92€/mois 4 060 €	92€/mois 1 095 €
Surveillance active	1 165 €	-

Analyse HAS

L'absence des coûts de 2^e ligne dans l'analyse d'impact budgétaire ne permet pas de prendre en compte une éventuelle réduction des coûts associés aux immunothérapies de 2^e ligne.

6.5. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

Tableau 15 : Populations rejointes

	2018	2019	2020	2021	2022
Population cible	2 200	2 583	3 293	3 516	3 516
Population rejointe					
durvalumab					
Observation					

Tableau 16 : Coûts moyens par patient

Poste de coût	Durvalumab (€) 2018	Durvalumab (€) 2019	Durvalumab (€) 2020- 2022	Observation (€) 2018- 2022
Acquisition des traitements				
Administration et de transport	4 672 €	8 157 €	7 051 €	0 €
Test PD-L1	54 €	54 €	54 €	0 €
Suivi médical	4 060 €	4 626 €	4 715 €-5 115€ – 5 167€	1 165 €
Evénements indésirables	1 839 €	2 781 €	2 929 € - 3 595 – 3 683€	887€
Coût total par patient				

Tableau 17 : Impact budgétaire

Poste de coût	2018	2019	2020	2021	2022	Cumulé
Acquisition						
Administration	3 153 642€	10 657 955€	15 409 024€	15 993 400€	15 812 921€	61 026 942€
EI	642 084€	2 473 554€	4 460 906€	6 141 863€	6 268 619€	19 987 025€
Coût du test PD-L1	36 450€	70 554€	118 004€	122 479€	121 097€	468 584€
Coût de suivi médical	1 954 336€	4 521 970€	7 757 611€	8 959 694€	8 976 332€	32 169 942€
TOTAL						

Analyse HAS

L'impact budgétaire est estimé à sur 5 ans pour un prix revendiqué égal à . En considérant le prix l'impact budgétaire serait de

6.6. Analyses de sensibilité du modèle d'impact budgétaire

Tableau 18 : analyses de sensibilité sur les hypothèses du modèle d'impact budgétaire

Hypothèse	Hypothèse testée	Impact sur l'AIB
Partage de flacons	Absence de partage de flacons	
	+10%	
Prix de durvalumab	- 10%	
	- 20%	
Population cible (CRTc+CRTs)	CRTc	Résultat non reproduits

Tableau 19 : analyses de sensibilité sur les paramètres du modèle d'impact budgétaire

Paramètre	Borne inférieure (% de variation)	Borne supérieure (% de variation)
Durée de traitement de <i>durvalumab</i> [6,8 mois bras placebo° – 12 mois max]		
Parts de marché [-10% ; +10%]		
Population cible [2575 ; 3093]		
Coût d'administration [-20% ; +20%]		
Coût de suivi médical [-20% ; +20%]		
Coût événements indésirables [-20% ; +20%]		
Durée considérée pour les coûts de suivi de <i>durvalumab</i> (7,8 mois)		

Analyse HAS

En l'absence d'éléments sur la manière dont l'analyse de sensibilité sur l'exclusion de l'indication CRTs a été conduite, le résultat ne peut être interprété. En effet, si seule la taille de la population cible a été modifiée, le résultat ne serait pas acceptable puisque la restriction de la population cible aux seuls patients CRTc aura également un impact sur les parts de marché estimées, en raison des différences de profil clinique des patients.

En conséquence, le résultat de cette analyse n'est pas reproduit dans ce rapport.

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 et est venu présenter ses réponses lors du groupe technique du mercredi 17 avril 2019.

ANALYSE D'EFFICACIE

SYNTHESE DES MODIFICATIONS ATTENDUES

Les demandes de modification de l'analyse de référence (AR) sont résumées dans le Tableau 20 ci-dessous. Le ou les numéro(s) de la ou des question(s) posée(s) correspondante(s) sont reportés dans la colonne de droite.

Tableau 20. Résumé des demandes de modifications de l'AR

AR actuelle	AR recommandée	Question
Horizon temporel vie entière	Horizon temporel à durée déterminée, avec une durée de simulation de 10 ans.	Q4
Gestion des événements indésirables	Pondération des EI retenus dans l'analyse pour avoir une fréquence totale cohérente avec la fréquence totale de l'essai sur tous EI de grade 3 ou 4.	Q16

CHOIX STRUCTURANTS DE L'EVALUATION

Population simulée

1. Il est attendu une analyse de la représentativité de la population simulée (population de l'essai PACIFIC) sur les caractéristiques démographiques et cliniques des patients inclus dans l'essai PACIFIC par rapport aux caractéristiques attendues de patients pris en charge en France. Quelle est la probabilité que des patients présentant un état de santé plus dégradé reçoivent durvalumab en condition réelle d'utilisation ?

Explication : Aucune donnée française n'est présentée permettant de corroborer l'hypothèse de représentativité sur les caractéristiques à l'inclusion dans l'essai, alors qu'il a sélectionné des patients en bonne santé (espérance de vie supérieure à 12 semaines et ECOG 0-1). Une estimation de la proportion que représentent ces patients dans la population cible serait un élément d'information pertinent.

2. Estimer la proportion que représentent les patients éligibles selon l'indication restreinte sur l'ensemble des patients éligibles au sens de l'AMM.
3. Discuter de la maturité des données dans l'analyse réalisée sur les patients exprimant PD-L1. Quel est le nombre de patients à risque restant dans les deux bras ?

Horizon temporel

4. Il est attendu que l'analyse de référence soit réalisée avec un horizon temporel à durée déterminée, adoptant une durée de simulation de 10 ans.

Explication : considérant l'absence de données de survie matures et l'absence de preuve sur l'efficacité à long terme, les évaluations de l'efficacité retenues par la CEESP pour les im-

munothérapies ont été réalisées avec une durée de simulation de 10 ans, y compris en 1^{re} ligne. Les analyses avec des durées de simulation plus longue sont présentées en analyse de sensibilité.

5. Afin de documenter l'analyse vie entière qui sera retenue en analyse de sensibilité, plusieurs éléments pourront être développés.
 - Sur quelles données repose l'hypothèse d'un « potentiel de guérison » mentionné p. 71 ?
 - Discuter de la crédibilité de la durée de simulation qui correspond au décès de toute la cohorte dans les deux bras ?
 - Discuter de la crédibilité du taux de patients « guéris » dans la simulation ?

CHOIX DE MODELISATION

Choix du modèle

6. Pour justifier le choix du modèle, existe-t-il des données qui permettent de fonder l'hypothèse que le gain de survie observé avant progression sera totalement reporté sur la survie globale ? Il est attendu que l'impact potentiellement favorable ou défavorable du modèle semi-Markov versus aire sous la courbe soit discuté.

Explication. Le choix du modèle ne repose au final que sur l'hypothèse d'un report total (gain SSP = gain SG). A notre connaissance, aucune donnée ne permet à ce jour d'établir un lien de dépendance avec certitude et encore moins de dépendance totale. L'argument du croisement des courbes ne semble pas pouvoir être retenu pour justifier ce choix. En effet, si on exclut la fonction exponentielle (modélisation d'un risque indépendant du temps non applicable à la survie globale sauf horizon temporel court) et que l'on regarde, uniquement à titre d'exemple, la fonction log-logistique pour la SG et la log-normale pour la SSP (lois compatibles avec des longs répondeurs et avec des critères statistiques d'ajustement acceptables), les courbes ne semblent pas se croiser. En effet, s'il est recommandé de retenir la même famille de loi sur un même critère pour les deux bras, cela ne s'applique pas pour deux critères différents (SG et SSP) qui peuvent être modélisés par des lois différentes.

7. Pouvez-vous discuter des conséquences d'un modèle qui simplifie la prise en charge post-progression. En particulier, comment sont modélisés les retraitements après première progression en termes d'efficacité et de coût ?

Explication. Il semble que la modélisation d'une 1^{re} puis d'une 2^e progression avec possibilité de retraitement à la 1^{re} progression aurait eu du sens au regard des données de l'essai. Il est indiqué dans le rapport CT que 41% des patients du bras durvalumab et 54% des patients du bras placebo ont été retraités. Les prises en charge semblent différentes entre les deux progressions : Après la 1^{re} progression, les patients peuvent être retraités, recevoir un traitement consécutif ou être en palliatif, alors qu'après la 2^e progression, il ne reste plus que les traitements consécutifs et les traitements palliatifs. La simplification peut-elle avoir un impact sur l'estimation des coûts de traitement par la durée de traitement ?

Estimation des probabilités de transition

8. Pouvez-vous confirmer que la probabilité de décès après progression est en fait stable avec 0,02 avant un an et 0,04 après (feuilles PPS Calcs) ?
9. Avez-vous des données de suivi qui permettraient de rassurer sur la vraisemblance du risque de décès avant progression observé au 13 février 2017 ?

Explication : Les probabilités de transition vers l'état post-progression sont estimées à partir des données de SSP sans les décès. Or, à la date du cut-off, il y a eu très peu de décès (13 patients dans le bras durvalumab et 8 patients dans le bras placebo).

10. Discuter du biais d'attrition potentiel sur les données post-progression, en indiquant la répartition des censures entre les censures de fin d'étude et les censures non aléatoires (perdus de vue, sorties de l'essai, etc.).

Explication : en comparant les probabilités de survie post-progression observées sur les Kaplan-Meier et les proportions de patients à risque, on observe un écart très important signalant la possibilité que la position des KM soit davantage expliquée par la présence de censure que par l'événement étudié, impliquant une incertitude sur l'hypothèse d'indépendance de la survie post-progression au traitement.

11. Discuter de l'hypothèse d'une durée de survie post-progression indépendante du traitement, alors que l'essai montre un délai à la 2^e progression différente entre les deux bras.

Extrapolation des courbes de survie

12. Pouvez-vous détailler la méthodologie de recueil des avis d'experts ayant permis de fixer à 3 ans la durée de l'effet du durvalumab après arrêt du traitement (nombre et qualité des experts, méthode de recueil de leur avis, dispersion des réponses). La même précision est attendue pour les avis recueillis sur la plausibilité des fonctions paramétriques retenues.

Explication : ces points n'ont pas été identifiés dans le questionnaire sur les ressources.

13. Pouvez-vous développer les éléments en votre possession permettant de postuler un effet traitement rémanent sur 3 ans après arrêt de durvalumab ?

14. **Expliciter et quantifier les conséquences du choix de la fonction gamma généralisée versus la fonction log-normale (% patients longs répondeurs, durée de survie, etc.).** Il est attendu une discussion des choix d'ajustement au regard :
 - des propriétés des fonctions retenues et des paramètres estimés (monotonie du risque, épaisseur de la queue de distribution, etc.) ;
 - de la plausibilité clinique des extrapolations sur le bras IMFINZI considérant le mécanisme d'action du produit ;
 - de la plausibilité clinique des extrapolations sur le bras OBSERVATION considérant des données externes si elles existent.

Explication : la fonction Gamma généralisée semble correctement ajuster les données de SSP et délai jusqu'à progression sur les premiers mois, mais l'hypothèse d'une sous-estimation du risque de progression dans le bras durvalumab à plus long terme ne peut être écartée visuellement. Ce choix a un impact majeur sur le RDRC comme le montre votre analyse de sensibilité avec la fonction log-normale qui est le 2nd choix sur les critères statistiques. L'analyse du tableau 24 page 83 indique que la fonction gamma généralisée surestime le différentiel de points de pourcentage entre les deux bras à 3 ans ($\Delta=28,2$ points versus $\Delta=23,4$ points dans l'essai PACIFIC). L'observation d'une fonction qui ajuste correctement les données en début de période, puis plus ensuite, est cohérente avec la fonction des risques cumulés page 81 sur laquelle on voit clairement une rupture de tendance dans les deux bras. Considérant l'incertitude générée et le faible nombre de patients à risque à 3 ans, la discussion de la plausibilité clinique de la magnitude du bénéfice sur la SSP à long terme en retenant la loi gamma généralisée est un enjeu fort dans ce dossier.

Événements indésirables

15. Discuter de la vraisemblance d'observer des événements indésirables liés au traitement dans une stratégie « observation » qui ne comporte aucun traitement actif ?
16. **Il est attendu une pondération des EI retenus dans l'analyse, visant à obtenir dans le modèle une fréquence totale d'EI (tous EI de grade 3 ou 4) cohérente avec les fréquences totales observées dans l'essai.**

Explication. La méthode consistant à ne retenir que les EI ayant une fréquence importante conduit à favoriser les traitements qui présentent un profil de tolérance dispersé entre beaucoup d'EI à faible fréquence.

Traitements post-progression

17. Confirmez-vous que les traitements « consécutifs » désignent les traitements post-progression ?

Validation

18. Quelle est la bonne donnée de survie à 2 ans pour le bras Observation de l'essai PACIFIC (53,6% dans le tableau 29 p.94 ou 55,6% dans le texte 6.6.2 p.94) ?
19. Pourquoi parler d'un délai d'administration de durvalumab de 42 jours lorsque vous interprétez la médiane de SSP du bras observation ?

Remarque : la validité externe vise à s'assurer de la qualité de la simulation et non de l'essai (cf. p94).

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES UTILITES

20. Pouvez-vous discuter de la robustesse des scores d'utilité évalués surtout après progression ?
21. Il est précisé dans l'annexe que la sélection du modèle a été réalisée sur les données valorisées par la matrice anglaise. Pouvez-vous discuter ce point ?
22. Pouvez-vous clairement indiquer à quel modèle il faut se référer dans l'annexe pour identifier le score avant progression (0,795) et le décrement dû à la progression (-0,044) qui sont présentés dans le tableau 31, p.96 ?

Explication : Il est précisé dans le rapport technique p.96 que le modèle incluant uniquement la variable de progression est retenu. Or, dans l'annexe, il est indiqué que le modèle le plus parcimonieux inclut le temps avant décès et la variable progression (modèle 10).

23. Pouvez-vous vérifier les sources des désutilités présentées dans le tableau 32, p.97 ?

Explication : Sauf erreur de notre part, la pneumonie identifiée dans le tableau 32 comme issue de la publication de Nafees (53) ne se retrouve pas dans ladite publication. La désutilité attribuée à l'hypertension et hyperkaliémie (-0,07346) correspond en fait au score de la fatigue dans la publication de Nafees. Enfin, la désutilité présentée comme étant celle de l'anémie correspond en fait à la désutilité poolée sur tous les événements indésirables de KN010.

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COUTS

24. Combien de patients du bras IMFINZI ont poursuivi le traitement après progression, et sur quelle durée (nombre de doses) ?
25. Pouvez-vous expliciter la méthode qui permet d'implémenter les coûts de durvalumab à chaque cycle en fonction de la courbe de durée de traitement ?
26. Pouvez-vous confirmer que, dans le modèle, la courbe d'arrêt de traitement pour le comparateur ne sert à rien et que les mêmes coûts de suivi sont appliqués avant et après ?
27. Justifier l'absence totale de consultation d'oncologue (uniquement pneumologue) lorsque les patients sont sans progression dans le bras observation. Pourquoi le traitement par durvalumab nécessite-t-il plus de 2 consultations par un oncologue par cycle de 2 semaines ?
28. Un suivi médical est-il comptabilisé pendant le traitement après progression (jusqu'à 11 mois pour les thérapies ciblées et 29 séances pour la radiothérapie) ?

Explication : la 1^{re} colonne des tableaux 45 et 46 pages 111 et 112 est intitulée « après TTT », ce qui laisse croire qu'il n'y a pas de suivi médical pendant les traitements consécutifs.

RESULTATS et ANALYSES DE SENSIBILITE

29. Pourriez-vous présenter le lien entre le prix revendiqué de durvalumab et le RDCR de l'analyse de référence, sous la forme d'un graphique (prix en abscisse et RDCR en ordon-

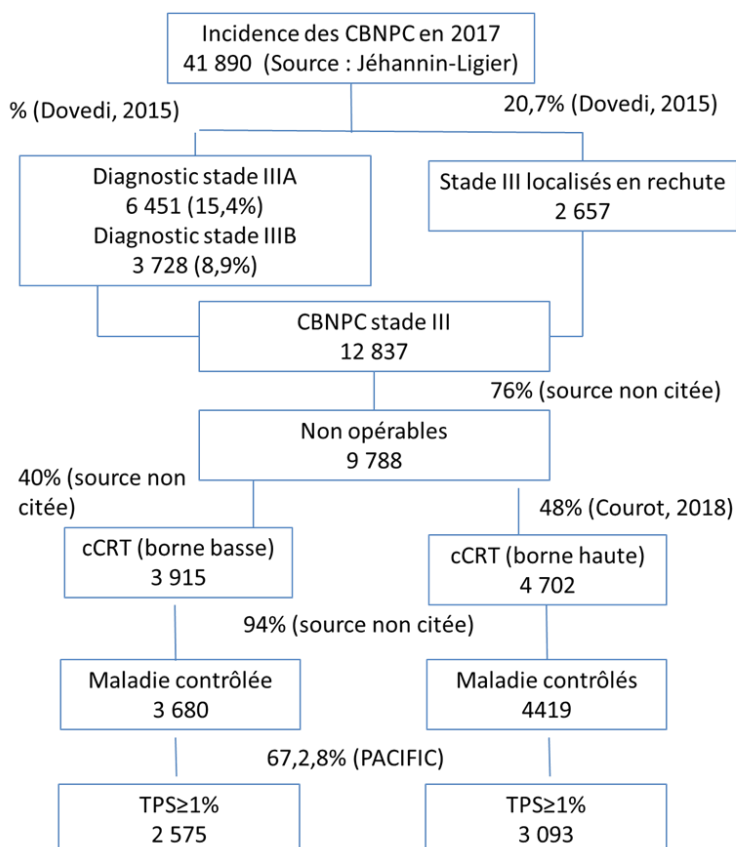
née et sous la forme d'une équation, $y = ax+b$, (y étant le RDCR, x le prix revendiqué, a et b les constantes issues des choix méthodologiques de l'analyse de référence) ?

ANALYSE D'IMPACT BUDGETAIRE

Population cible

1. Pouvez-vous compléter le graphique ci-dessous avec les références manquantes et vérifier les calculs ?

Explication : Sur quoi s'applique le taux de 20,7% pour retrouver 2 657 ? Le chiffre de 9 788 ne correspond pas à 76% de 12 837.



Modélisation

2. Il est attendu que les modifications communes à l'étude d'efficacité et à l'impact budgétaire soient corrigées dans les deux études :
 - Pondération des événements indésirables pour atteindre 100% des événements observés dans l'essai
 - Confirmation que les coûts de retraitement sont pris en compte.
 - Cohérence de la date d'arrêt de traitement dans le bras comparateur, si la courbe issue de PACIFIC n'est qu'une courbe expérimentale qui correspond à l'arrêt du placebo. La prise en charge de type surveillance active s'arrête-t-elle également ?
3. Il est attendu une analyse de sensibilité sur l'ensemble de la population éligible selon l'indication de l'AMM.

Analyses de sensibilité

Analyses souhaitées	Question
Analyse de l'impact budgétaire sur l'ensemble de la population éligible selon l'indication de l'AMM.	Q3

Documents support de l'analyse critique

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

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

- Rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (dépôt le 22 octobre 2018) ;
- Rapport technique « Rapport technique de l'évaluation de l'efficience d'imfinzi® en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (cbnpc) localement avancé, non opérable dont les tumeurs expriment pd-l1 $\geq$ 1% des cellules tumorales et dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie concomitante à base de platine » (version 22 octobre 2018) ;

Version électronique du modèle économique au format Excel (version du 22 octobre 2018)

- Rapport technique - version actualisée du 18 mars 2019) ;

Version électronique du modèle économique au format Excel (version du 18 mars 2019) ;

- Réponses aux questions techniques adressées le 18 mars 2019.

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.

Bibliographie

- American Cancer Society. *Non-Small Cell Lung Cancer Survival Rates by Stage*. 18 12 2017. <https://www.cancer.org/cancer/non-small-cell-lung-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html> (accès le 12 14, 2018).
- Aupérin, A., C. Le Péchoux, et E. Rolland. «Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer.» *J Clin Oncol* 28, n° 13 (2010): 2181-90.
- Bradley, J.D., C. Hu, et R.U. Komaki. «Long-Term Results of RTOG 0617: A randomized phase 3 comparison of standard dose versus high dose conformal chemoradiation therapy +/- cetuximab for stage III NSCLC.» *Radiation Oncology* 99, n° 2 (2017): S105.
- Butts, C., M. Socinski, et P. Mitchell. «Tecemotide (L-BLP25) versus placebo after chemoradiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer (START): a randomised, double-blind, phase 3 trial.» *The Lancet* 15, n° 1 (2014): 59-68.
- Chevalier, J. *Mesure de l'utilité attachée aux états de santé: valorisation de l'index d'utilité EQ-5D et évolution de l'échelle actuelle en France*. Thèse de doctorat., Université Paris-Dauphine., 2010.
- Eberhardt, WE, C. Pöttgen, et TC Gauler. «Phase III Study of surgery versus definitive concurrent chemoradiotherapy boost in patients with resectable stage IIIA(N2) and Selected IIIB Non-small-Cell Lung Cancer After induction Chemotherapy and concurrent chemoradiotherapy.» *J Clin Oncol* 33, n° 35 (2015): 4194-201.
- Ferlay, J., I. Soerjomataram, et R. Dikshit. «Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN.» *Int J Cancer* 136, n° 5 (2015): E359-386.
- INCa. «Cancer du poumon non à petites cellules. Formes localisées non opérables, localement avancées et métastatiques.» *e-cancer.fr*. 09 2010. <https://www.e-cancer.fr/content/download/63186/568797/file/RECOPNP10.pdf> (accès le 12 14, 2018).
- Mauguen, A., J-P. Pignon, et S. Burdett. «Surrogate endpoints for overall survival in chemotherapy and radiotherapy trials in operable and locally advanced lung cancer: a re-analysis of meta-analyses of individual patients' data.» *Lancet Oncol* 14, n° 7 (2013): 619-26.
- Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. «Chemiotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer: A meta-Analysis Using Updated Data On individual Patients From 52 Randomised Clinical Trials.» *BMJ* 311, n° 7010 (1995): 899-909.
- van Hout, B., MF Janssen, et YS Feng. «Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets.» *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 15, n° 5 (2012): 708-15.

~



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