HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS D'EFFICIENCE

Tecentriq® (atezolizumab)

En association au bevacizumab, au carboplatine et au paclitaxel, dans le Cancer bronchique non à petites cellules non épidermoïde (en 1re ligne)

Roche

Date de validation par la CEESP : 16 juillet 2019

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

Ce document a été validé par la Commission d'Evaluation économique et santé publique en juillet 2019
© Haute Autorité de santé – 2019

Sommaire

1. Avis de la CEESP 7
1.1 Sur le contexte 7
1.2 Sur l'analyse de l'efficience 7
1.3 Sur l'analyse d'impact budgétaire 8
1.3.1 En ce qui concerne la conformité méthodologique 8
1.3.2 En ce qui concerne l'impact budgétaire 8
1.4 Conclusion de la commission 9
1.5 Données complémentaires attendues 9

2. Synthèse des réserves émises par la CEESP 10

3. Annexe 1 – Contexte de la demande 11
3.1 Contexte administratif 11
3.2 Contexte clinique 12

4. Annexe 2 – Synthèse de l'analyse critique de l'étude d'efficience 14

5. Annexe 3 – Analyse critique détaillée de l'étude d'efficience 20
5.1 Objectif de l'étude d'efficience 20
5.2 Choix structurants 20
5.3 La modélisation 23
5.3.1 La population simulée 23
5.3.2 La structure du modèle 24
5.3.3 Prise en compte de la dimension temporelle 26
5.3.4 Estimation de la répartition de la cohorte dans les différents états du modèle 27
5.3.5 Estimation des probabilités de survenue d'événements intercurrents 35
5.4 Mesure et valorisation des états de santé 40
5.4.1 Méthode et données 40
5.5 Mesure et valorisation des coûts 41
5.5.1 Coûts pris en compte 41
5.5.2 Mesure, valorisation et calcul des coûts 41
5.6 Processus de validation 46
5.6.1 Validation interne du modèle 46
5.6.2 Validation 46
5.7 Résultats et analyses de sensibilité 50
5.7.1 Analyse de référence retenue par l'industriel 50
5.7.2 Analyse de l'incertitude 54
5.7.3 Analyse complémentaire 58
5.8 Discussion et conclusion 59
5.8.1 Discussion par l'industriel des résultats 59
5.8.2 Analyse et conclusion de la HAS 59

6. Annexe 4 : Synthèse de l'analyse critique de l'analyse d'impact budgétaire 62

7. Annexe 5 – Analyse critique détaillée du modèle d'impact budgétaire 65
7.1 Objectif de l'analyse proposée 65
7.2 Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire 65
7.3 Méthode et hypothèses 68
7.4 Mesure et valorisation des coûts 75
7.4.1 Evaluations des coûts associés aux traitements 75
7.4.2 Estimation des coûts totaux par patient et par traitement 76

7.5 Résultats et analyses de sensibilité 77
7.5.1 Impact budgétaire des immunothérapies en association en 1re ligne 77
7.5.2 Impact budgétaire de ABCP en 1re ligne 81

8. Annexe 6 – Analyse critique des méta-analyses en réseau 86
8.3 Faisabilité du réseau et analyses de sensibilité envisagées 89

9. Annexe 7 – Echange avec l'industriel 102

Bibliographie 115

Table des illustrations : Tableaux

Tableau 1. Sélection des comparateurs 22
Tableau 2. Caractéristiques des patients dans les essais IMPower 150, BMF (Barlesi 2016) et dans l'étude EOLE (Bennouna J 2017) 24
Tableau 3. Structure du modèle 25
Tableau 4. Récapitulatif des sources pour les comparateurs retenus en AR 30
Tableau 5. Méthodes d'extrapolation des données de SSP et SG du bras ABCP de l'essai KN189 31
Tableau 6. Courbes de SSP modélisées à partir de l'essai IMpower 150 32
Tableau 7. Courbes de SG modélisées à partir de l'essai IMpower 150 33
Tableau 8. HR issus de la MAR pour la survie sans progression 34
Tableau 9. Courbes de survie sans progression introduites en analyse de référence 34
Tableau 10. HR issus de la MAR pour la survie globale 35
Tableau 11. Courbes de durée de traitement 36
Tableau 12. Durées de traitement modélisées 36
Tableau 13. Probabilités d'occurrences hebdomadaires des EI pour la stratégie ABCP 38
Tableau 14. Traitements de 2e ligne 39
Tableau 15. Durée des traitements de 2e ligne considérés 39
Tableau 16. Score d'utilité 40
Tableau 17. Valeur du décrément appliquée à chaque comparateur 40
Tableau 18. Volumes consommés et coûts unitaires 41
Tableau 19. Estimation du coût de traitement par cycle 43
Tableau 20. Coût moyen hebdomadaire de prise en charge des événements indésirables 44
Tableau 21. Coûts liés aux EI associés aux traitements de 2e ligne 45
Tableau 22. Coût par état de santé, traitement et évènements indésirables – analyse de référence 45
Tableau 23. Comparaison entre les données de survie de l'essai IMpower 150, issues d'études de vie réelle et celles simulées par le modèle pour la SSP 48
Tableau 24. Comparaison entre les données de survie de l'essai IMpower 150, issues d'études de vie réelle et celles simulées par le modèle pour la SG 48
Tableau 25. Comparaison entre les données de survie issues d'études de vie réelle et celles simulées par le modèle pour la SG de Platine+ Pemetrexed + maintenance 48
Tableau 26. HR de l'essai IMpower 150 et HR ponctuels des extrapolations de la SSP et SG à 5 et 10 ans 48
Tableau 27. Comparaison des durées de traitement simulées et observées dans l'essai IMpower150 pour atezolizumab et bevacizumab dans ABCP et BCP 49
Tableau 28. Paramètres de Chouaid et al. 2013 49
Tableau 29. Valeurs d'utilités associées à la présence de la progression ou non Chouaid versus utilités calculées dans IMpower 150 49
Tableau 30. Ensemble des résultats selon la population considérée 51
Tableau 31. Ensemble des résultats de l'analyse de coûts et des résultats de santé désagrégés selon la population considérée 52
Tableau 32. Résultat des analyses de sensibilité testant l'impact des choix structurants 54
Tableau 33. Résultat des analyses de sensibilité testant l'impact des hypothèses et choix de modélisation 54
Tableau 34. Tornado (ABCP vs Plat + PemX) 57
Tableau 35. Résultats de l'analyse 58
Tableau 36 Interventions comparées dans l'analyse 1 (Arrivée d'ABCP) 66
Tableau 37. Interventions comparées dans l'analyse 2 (Arrivée des immunothérapies en association) 67
Tableau 38. Parts de marché annuelles en 1re ligne appliquées dans le scénario SANS ABCP 69
Tableau 39. Parts de marché en 2e ligne pour le scénario sans ABCP 70

Tableau 40. Parts de marché annuelles en 1re ligne appliquées dans le scénario AVEC ABCP 70
Tableau 41. Parts de marché en 2e ligne pour le scénario AVEC ABCP 71
Tableau 42. Parts de marché annuelles en 1re ligne appliquées dans le scénario SANS immunothérapie en association 71
Tableau 43. Parts de marché en 2e ligne pour le scénario SANS immunothérapies 72
Tableau 44. Durées de traitement en 1re ligne en mois 72
Tableau 45. Durées de traitement en 2e ligne et de SSP en mois 73
Tableau 46. Comparaison des durées cumulées de 1re et 2e ligne par rapport à la durée de survie globale 74
Tableau 47. Coûts totaux sur l'horizon temporel pour un patient entrant dans le modèle en 2020 et en fonction du traitement reçu en 1re ligne 76
Tableau 48. Populations rejointes (AIB immunothérapies) 77
Tableau 49. Coûts par poste et par scénarii 78
Tableau 50. Impact budgétaire de la mise à disposition des immunothérapies en association 78
Tableau 51. Synthèse des autres analyses de sensibilité 80
Tableau 52. Populations rejointes (analyse ABCP) 81
Tableau 53. Coûts par poste et par scénarii 82
Tableau 54. Impact budgétaire total de la mise à disposition d'ABCP (avec 1re et 2e ligne) 82
Tableau 55. Synthèse des autres analyses de sensibilité 84
Tableau 56. Résultats de la méta-analyse sur le critère de survie globale 97
Tableau 57. Résultats de la méta-analyse sur le critère de survie sans progression 98
Tableau 58. Réseau excluant les essais KEYNOTE - Hazard ratio des comparateurs relativement à atezolizumab + bevacizumab + carboplatine + paclitaxel estimés à différents temps pour la survie globale (1) et la survie sans progression (2) 99

Table des illustrations : figures

Figure 1. Courbes de survie globale introduites en analyse de référence 35
Figure 2. Courbes de durées de traitement pour l'ensemble des comparateurs de l'analyse d'efficience 37
Figure 3. Plan coût-résultat 56
Figure 4. Courbe d'acceptabilité 56
Figure 5. Plan coût efficacité 58
Figure 6. Courbes d'acceptabilité 59
Figure 7. Dépenses cumulées par traitement en première ligne dans le scénario « avec immunothérapies en association en 1re ligne» 79
Figure 8. Diagrame de Tornado 80
Figure 9. Dépenses cumulées par traitement en 1re ligne dans le scénario sans puis avec ABCP 83
Figure 10. Diagrame de Tornado 84
Figure 11. Diagramme de flux 87
Figure 12. Réseau pour la SG 91
Figure 13. Réseau pour la SSP 92
Figure 14. Réseau sur lequel se fonde l'évaluation de l'efficience pour la SG 93
Figure 15. Réseau sur lequel se fonde l'évaluation de l'efficience pour la SSP 94
Figure 16. Forest Plot sur la SG 96
Figure 17. Forest plots sur la SSP 97

1. Avis de la CEESP

1.1 Sur le contexte

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

La demande de remboursement concerne l'association de l'atezolizumab au doublet de chimiothérapie carboplatine/paclitaxel et au bevacizumab (ABCP), dans le traitement de 1re ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique non épidermoïde. Chez les patients atteints d'un CBNPC avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK, atezolizumab est indiqué seulement après échec des thérapies ciblées appropriées.

L'industriel revendique :

- un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) ;
- un RDCR de 281 217 €/QALY *versus* chimiothérapie à base de sel de platine et de pemetrexed avec une maintenance par pemetrexed – **invalidé par la CEESP** – et un impact budgétaire de l'association ABCP de [redacted] d'euros cumulés sur 3 ans en considérant pembrolizumab en association déjà sur le marché.

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

La prise en charge de ces patients dans cette indication connaît actuellement des innovations avec l'arrivée concomitante sur le marché de l'association pembrolizumab + sel de platine + pemetrexed en extension d'indication.

L'atezolizumab est également indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC avancé ou métastatique non épidermoïde après une chimiothérapie antérieure. D'autres extensions d'indication sont à prévoir, plusieurs essais de phase III sont en cours.

1.2 Sur l'analyse de l'efficience

L'objectif de l'analyse médico-économique est de documenter l'efficience de l'atezolizumab en association au bevacizumab, carboplatine, et paclitaxel (ABCP) par rapport aux comparateurs pertinents dans le CBNPC non épidermoïde métastatique en 1re ligne de traitement pour les patients sans mutations EGFR/ALK et après échec des thérapies ciblées appropriées pour les patients avec mutation EGFR/ALK+.

1.2.1 En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse de l'efficience du produit dans la population de l'indication n'est pas acceptable et soulève une réserve majeure portant sur l'absence de prise en compte de pembrolizumab en association dans l'évaluation.

Par ailleurs, la méthode sur laquelle repose l'analyse soulève 3 réserves méthodologiques importantes détaillées dans les annexes.

1.2.2 En ce qui concerne l'efficience

L'industriel a choisi de ne pas présenter d'analyse incluant le pembrolizumab en association, alors que des méthodes étaient envisageables afin de pallier les limites identifiées concernant les données de survie globale sur ce comparateur. Ce choix invalide toute interprétation des résultats en termes d'efficience.

Pour autant, une information sur les coûts et bénéfices attendus de l'introduction d'ABCP par rapport aux thérapies disponibles avant l'arrivée des immunothérapies a été produite.

L'industriel présente une comparaison d'ABCP versus sel de platine + pemetrexed, qui est l'option la plus souvent prescrite en vie réelle. Le résultat présenté par l'industriel n'est pas valide dans la mesure où des coûts d'immunothérapies ont été appliqués en 2e ligne au comparateur, sans prendre en compte leur efficacité. Le seul résultat économique interprétable est issu de l'analyse portant sur la 1re ligne, avec un bénéfice d'ABCP *versus* sel de platine + pemetrexed de 0,36 années de vie (4,3 mois) et 0,24 QALY pour un surcoût en 1re ligne de 81 675 €. En l'absence d'analyses de sensibilité probabiliste et déterministe, l'incertitude autour de ces résultats ne peut pas être explorée.

La seule analyse qui permette de prendre en compte la 1re et la 2e ligne de traitement est celle réalisée à partir des données issues de l'essai IMpower150. L'adjonction de l'atezolizumab au traitement BCP permet de gagner 0,43 années de vie (5,2 mois) et 0,28 QALY pour un surcoût de 64 211 €. L'incertitude paramétrique est importante, puisqu'il faut accepter d'augmenter sa disposition à payer de 52% (350 000 €/QALY) pour atteindre une probabilité de 80% que le choix d'ajouter atezolizumab au triplet BCP maximise le bénéfice net.

Il est noté que toutes ces analyses ont été faites sous une hypothèse de [redacted] de bevacizumab liée [redacted] qui devra être confirmée pour garantir la transposabilité des estimations de coûts évoquées.

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 de l'atezolizumab en association au bevacizumab, carboplatine et paclitaxel (ABCP) en 1re ligne est acceptable bien qu'elle soulève une réserve importante portant sur la prise en compte inadaptée dans le calcul de l'impact budgétaire des immunothérapies des patients traités en 1re ligne en 2019.

La réserve majeure sur l'analyse de l'efficience n'invalide pas l'analyse d'impact budgétaire compte tenu de la prise en compte de l'ensemble des comparateurs pertinents dans l'analyse d'impact budgétaire.

1.3.2 En ce qui concerne l'impact budgétaire

La population cible de l'extension d'indication d'atezolizumab en association au bevacizumab, carboplatine et paclitaxel (ABCP) en 1re ligne est estimée à 18 929 patients par an.

L'impact budgétaire des immunothérapies en association (atezolizumab et pembrolizumab) en 1re ligne de traitement du CBNPC non épidermoïde métastatique, demandé par la HAS lors de l'échange technique, est estimé à [redacted] d'euros cumulés sur trois ans. La prise en compte dans le calcul de l'impact budgétaire à partir de 2020 des patients traités en 1re ligne en 2019 n'a pas de sens puisqu'il n'est pas attendu que l'arrivée des immunothérapies en association en 1re ligne en 2020 modifie leur prise en charge. Or, leur prise en compte a un impact non négligeable sur le différentiel de coût entre le monde avec et sans immunothérapie en association en 1re ligne.

L'impact budgétaire correspond à une augmentation des coûts de prise en charge du CBNPC non épidermoïde métastatique pour l'assurance maladie de [redacted] d'euros à [redacted] d'euros [redacted]. Ce surcoût se décompose en une augmentation de [redacted]% des dépenses associées à la 1re ligne de traitement compensée par une baisse de [redacted]% des dépenses de 2e ligne.

[redacted]. La population rejointe par ABCP est estimée à [redacted] patients traités sur 3 ans, contre [redacted] patients pris en charge par pembrolizumab en association ou en monothérapie. Sur trois années, le coût d'acquisition d'ABCP est estimé à

[redacted]€. Les dépenses totales liées à la prise en charge sous ABCP représentent [redacted]% de l'impact budgétaire des immunothérapies en association.

La population d'analyse comprend des patients EGFR/ALK + pour lesquels l'ensemble des alternatives prises en compte dans l'analyse d'impact budgétaire ne sont pas adaptées. Une analyse d'impact budgétaire spécifique à cette population aurait pu être utile pour documenter l'impact attendu de l'arrivée du produit dans une sous-population.

Il est noté que toutes ces analyses ont été faites sous une hypothèse de [redacted] du prix de bevacizumab liée [redacted] qui devra être confirmée pour garantir la transposabilité des estimations de coûts évoquées.

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 :

- l'efficience de l'atezolizumab en association n'est pas démontrée en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique non épidermoïde ;
- les conséquences économiques de la substitution d'atezolizumab en association à sel de platine avec pemetrexed, option thérapeutique la plus fréquente en France, sont une augmentation des coûts de 1re ligne de 81 675 € pour un gain de 0,24 QALY ;
- l'adjonction de l'atezolizumab à l'association BCP génère une augmentation des coûts totaux de 64 211 € pour un gain de 0,28 QALY, en prenant en compte la 1re et la 2e ligne de traitement ;
- au prix revendiqué et selon les hypothèses de parts de marché de l'industriel, l'impact budgétaire de la mise à disposition des immunothérapies en association en 1re ligne dans cette indication est estimé à [redacted] d'euros cumulés sur 3 ans, atezolizumab en association en représenterait [redacted]%. L'impact budgétaire attribuable à l'atezolizumab en association est extrêmement élevé pour la prise en charge d'un traitement dont l'efficience n'est démontrée ni en 1re ligne (résultats invalidés), ni en 2e ligne (dominée) aux prix revendiqués.

1.5 Données complémentaires attendues

La publication des données de l'essai KEYNOTE 024 selon le statut histologique pourrait être utile pour documenter l'efficience dans la prise en charge des patients présentant un score TPS≥50.

L'apparition des immunothérapies en 1re ligne nécessiterait d'évaluer l'efficience de stratégies incluant les immunothérapies en 1re ligne versus en 2e ligne. En effet, les recommandations actuelles ne retiennent pas un retraitement par immunothérapie après une 1re ligne de traitement par immunothérapie. Les méthodes de comparaison indirecte basées sur des essais antérieurs aux immunothérapies ne peuvent pas répondre à ce défi.

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'efficience

Libellé de la réserve	-	+	++
Choix structurants			
Non prise en compte de pembrolizumab en association comme comparateur.			++
Absence d'une analyse en sous-population, intégrant tous les comparateurs pertinents, chez les patients exprimant fortement PD-L1 (TPS≥50%) – Analyse non réalisable par manque de données par histologie pour pembrolizumab en monothérapie).	-		
Modélisation			
Prise en compte des coûts de 2e ligne alors que l'efficacité de ces traitements ne peut être correctement modélisée.		+	
Mesure et valorisation des coûts			
Estimation des coûts de 2e ligne reposant sur des hypothèses favorables au produit évalué, non justifiées et, parfois, non explicitées, concernant notamment : - durées de traitements de 2e ligne ; - la part de patients recevant un traitement de 2e ligne ; - la répartition entre immunothérapies en 2e ligne ; - le coût des EI appliqué en 2e ligne ; - la mention d'un cycle sans traitement de 2e.		+	
Résultats et analyses de sensibilité			
Analyses de sensibilité sur les choix structurants incomplètes		+	

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

Libellé de la réserve	-	+	++
Prise en compte inadaptée dans le calcul de l'impact budgétaire des immunothérapies des patients traités en 1re ligne en 2019		+	
Des analyses de sensibilité sur d'autres paramètres auraient pu être produites, notamment sur les parts de marché de pembrolizumab en association.	-		

3. Annexe 1 – Contexte de la demande

3.1 Contexte administratif

Objet	Description (source industrielle)
Traitement	TECENTRIQ® (atezolizumab), anticorps monoclonal humanisé anti PD-L1 de type IgG1 à Fc modifié.
Laboratoire	Roche
Domaine thérapeutique	Oncologie
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.
Indication AMM	Opinion positive du CHMP 31 janvier 2019 AMM centralisée 5 mars 2019 Atezolizumab en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine (ABCP) est indiqué en 1re ligne de traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC non épidermoïde métastatique. Chez les patients atteints d'un CBNPC avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif), ABCP est indiqué seulement après échec des thérapies ciblées appropriées.
Indication revendiquée au remboursement	Identique à l'indication AMM
SMR revendiqué	Important
ASMR revendiquée	III
Statut particulier	Aucun
Prix revendiqué	[redacted] € PPTTC par flacon de 1 200 mg
Historique du remboursement	Avis CT du 21/02/2018 : avis favorable dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine (AMM du 24/08/2017). Avis CT du 30/05/2018 : avis favorable dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure. Avis défavorable pour le CBNPC avancé avec réarrangement ALK (AMM du 21/09/2017). Non commercialisé à ce jour (attente publication au Journal officiel).
Estimations (industriel) - Population cible - Dépense moyenne / patient - Montant remboursable - CA annuel	- 18 929 patients incidents par an (cf. analyse d'impact budgétaire) - [redacted] € par patient et par an. - [redacted] €TTC cumulés à 3 ans - [redacted] €TTC après 2 ans de commercialisation.
Prise en charge à l'étranger	Italie : prix revendiqué (non remboursé)

SMR : service médical rendu ; ASMR : amélioration du service médical rendu ; CA : chiffre d'affaires ; HT : hors taxe; TTC : toutes taxes comprises.

3.2 Contexte clinique

Objet	Description (source industrielle)
Mécanisme d'action du produit évalué	Tecentriq® assure un double blocage des récepteurs PD-1 et B7.1, empêchant l'inhibition de la réponse immunitaire médiée par PD-L1/PD-1 et réactivant la réponse immunitaire antitumorale sans induire de cytotoxicité cellulaire anticorps-dépendante. Son mécanisme d'action diffère des autres immunothérapies actuellement sur le marché, qui ciblent le récepteur PD-1.
Pathologie concernée	Le cancer du poumon est le 2e cancer le plus fréquent chez l'homme et le 3e chez la femme, avec 49 109 nouveaux cas en 2017. Il s'agit de la 1re cause de mortalité par cancer toute population confondue, avec environ 30 991 décès en 2017. Les CBNPC sont la forme histologique la plus fréquente (82,4% des cas en France) et 65% sont non épidermoïdes. Environ 85% des patients atteints de CBNPC ne présentent pas de mutation tumorale d'EGFR ou d'ALK. En l'absence de symptômes, 65% à 70% des patients sont diagnostiqués à un stade avancé. Le cancer du poumon est associé à un mauvais pronostic, les données de vie réelle française reportent une survie à un an de 55,2% (KBP) (Locher, et al. 2013) ou une médiane de survie globale de 12,8 mois (IC 10,4-14,7) (EOLE) (Bennouna 2018).
Prise en charge thérapeutique	Dans l'indication, la stratégie thérapeutique de référence comprend : - un sel de platine (préférentiellement le cisplatine ou, en cas de contre-indication, le carboplatine), - en association avec une des molécules suivantes : antinéoplasique (gemcitabine, vinorelbine) ; taxane (paclitaxel, docetaxel) ; pémétrexed. Le bevacizumab peut être ajouté aux doublets de platine. Un traitement de maintenance peut être envisagé sous certaines conditions. Les 2 stratégies les plus utilisées en France sont cisplatine + pemetrexed +/- bevacizumab et bevacizumab + carboplatine +paclitaxel. Il est noté l'arrivée concomitante au produit de pembrolizumab en association à une chimiothérapie à base de sel de platine et à pemetrexed dans la même indication. Le pembrolizumab en monothérapie est le traitement de référence chez les patients ne présentant pas de mutation tumorale d'EGFR ou d'ALK et exprimant fortement PD-L1 (TPS ≥ 50%).
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	ABCP est un traitement de 1re ligne chez les patients atteints d'un CBNPC métastatique non épidermoïde, indépendamment du niveau d'expression tumorale de PD-L1. En cas d'EGFR muté ou d'un réarrangement du gène ALK, ABCP est une option après échec de l'ensemble des thérapies ciblées appropriées. La posologie est 1 200 mg toutes les 3 semaines par intraveineuse.

3.3 Essais cliniques en cours

L'industriel déclare que cinq études cliniques en cours portent sur l'indication évaluée et deux autres portent sur des indications différentes qui sont susceptibles de donner lieu à une demande d'extension dans les 3 années à venir. Toutes les études mentionnées concernent le cancer du

poumon (1re ligne CBNPC métastatique, traitement de maintenance au stade adjuvant du CBNPC et CBPC métastatique).

En juin 2019, 55 essais de phase III sponsorisés par Roche sont enregistrés dans la base clinical-trials. Outre celles concernant le cancer du poumon, sont enregistrés des essais portant sur d'autres localisations de cancer : sein, colorectal, prostate, mélanome, tête et cou, urothélial, rénal, ovaire, col de l'utérus, vessie, prostate, endocrinien ou mésotheliome pleural.

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

Contexte : demande d'extension d'indication d'atezolizumab en association au bevacizumab, carboplatine et paclitaxel aux patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) non épidermoïde métastatique en 1re ligne de traitement pour les patients sans mutations EGFR/ALK et après échec des thérapies ciblées appropriées en présence de ces mutations tumorales. L'industriel revendique un SMR important et une ASMR III.

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP
Objectif	
Evaluer l'efficience d'atezolizumab en association avec bevacizumab, paclitaxel et carboplatine (ABCP) en 1re ligne du CBNPC non-épidermoïde métastatique.	Conforme
Choix structurants	
Type d'analyse : ACE + ACU	Conforme
Perspective : financeurs des soins (Assurance maladie et patients)	Acceptable
Horizon temporel : à durée déterminée (10 ans en AR)	Conforme
Actualisation : 4%	Conforme
Population d'analyse : Patients adultes atteints d'un CBNPC non épidermoïde métastatique, en 1re ligne de traitement pour les patients sans mutation EGFR/ALK et après échec des thérapies ciblées appropriées pour les patients avec mutation EGFR/ALK+.	Conforme Absence d'une analyse en sous-population sur le statut PDL1 (TPS≥50%), justifiée par l'absence de données par statut histologique sur le comparateur spécifique.
Sous-populations : CBNPC non muté EGFR/ALK et CBNPC EGFR/ALK+ (analyse exploratoire)	L'efficience chez les patients non épidermoïdes (TPS≥50%) ne peut pas être évaluée.

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP
Options comparées **Intervention :** ABCP **Comparateurs :** - Sel de platine + paclitaxel et bevacizumab (BCP) - sel de platine + pemetrexed (avec maintenance par pemetrexed pour 69% des patients) - sel de platine + paclitaxel - sel de platine + pemetrexed et bevacizumab sans maintenance - sel de platine + pemetrexed et bevacizumab avec maintenance par pemetrexed **Comparateurs exclus de l'analyse de référence :** - pembrolizumab en monothérapie ou en association (données cliniques disponibles non adaptées pour une évaluation de l'efficience). - chimiothérapies à base de vinorelbine, docetaxel ou gemcitabine (faibles parts de marché). *Analyse de sensibilité* : avec Sel de Platine + Vinorelbine/gemcitabine avec les seules données de l'essai IMpower 150 (ABCP vs BCP).	L'exclusion de pembrolizumab en association à pemetrexed et chimiothérapie à base de sel de platine (pembrolizumab en association) invalide toute interprétation du RDCR produit en termes d'efficience. Considérant les données disponibles sur la SSP, la possibilité que l'introduction de ce comparateur modifie la frontière d'efficience ne peut être exclue.
Modélisation	
Population simulée : cohorte ayant les caractéristiques moyennes des patients de l'essai IMpower 150 (n=800). Analyse de la représentativité des patients à la population de l'indication française par rapport à deux études françaises.	Représentativité acceptable compte tenu des données disponibles. La population simulée présente néanmoins un meilleur état de santé que la population à traiter (score ECOG 0/1).
Modèle : semi-markovien de type aire sous la courbe **Etats du modèle** : 3 états (avant progression, après progression, décès) La progression est définie en accord avec les critères RECIST 1.1, conformément à la définition utilisée dans l'essai clinique IMpower 150.	Acceptable Type de modèle adapté à la progression de la maladie et aux données disponibles, mais peu adapté à la modélisation de séquences de traitement.

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP
Evènements intercurrents *Arrêt de traitement :* - Pour ABCP et BCP. jusqu'à perte de bénéfice clinique pour atezolizumab et jusqu'à progression pour bevacizumab, ou tolérance inacceptable. Durée maximales 6 cycles pour carboplatine et paclitaxel. - Autres comparateurs : jusqu'à progression pour bevacizumab et pemetrexed, durée maximale de 6 cycles pour la chimiothérapie. le taux de maintenant par pemetrexed est de 69% (essais inclus dans la méta-analyse) après sel de platine + pemetrexed. *Effets indésirables :* EI de grades 3 et 4 liés au traitement avec un seuil d'incidence ≥à2% dans les bras ABCP et BCP de l'essai IM power 150. *Traitement de 2e ligne* Hypothèses : 100% des patients bénéficient d'une 2nde ligne de traitement. *Analyses de sensibilité* : sans prise en compte des traitements de 2e ligne.	*Arrêts de traitement :* - définition non homogène : favorable à ABCP et BCP (RDCR +10,82% avec durée de traitement jusqu'à progression pour tous les comparateurs ; hypothèse sur les taux de maintenance par pemetrexed). - choix de la proportion de patients sous maintenance justifié et testé. Effets indésirables : méthode d'estimation clairement décrite et acceptable. Traitement de 2e ligne : - Leur intégration en analyse de référence introduit un biais favorable au produit évalué (prise en compte de coûts sans l'efficacité clinique associée pour les comparateurs). - Hypothèse de 100% de patients recevant une 2e ligne non justifié et non cohérent avec les données de vie réelle (favorable au produit évalué).
Gestion de la dimension temporelle Durée de simulation : 10 ans Cycles : 1 semaine, avec correction de demi-cycle Hypothèses d'extrapolation des données de survie : - ABCP: les données de survie (SSP et SG) observées dans l'essai IMpower 150 sont extrapolées en faisant l'hypothèse qu'elles suivent une distribution statistique théorique. L'extrapolation d'un effet traitement relatif positif sur la survie globale est limitée à 5 ans. - Sel de platine + pemetrexed + bevacizumab : hypothèse d'un effet traitement relatif constant dans le temps versus ABCP (extrapolation non plausible avec le rejet de l'hypothèse des risques proportionnels). - Autres comparateurs (dont BCP) : effet traitement relatif dépendant du temps (rejet de l'hypothèse des risques proportionnels) *Analyse de sensibilité* : maintien de l'effet du traitement après 5 ans.	La durée de simulation est acceptable La durée des cycles est conforme Les hypothèses d'extrapolation sont acceptables.

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP
Méthode d'estimation des courbes de survie – Proportion de patients en vie et n'ayant pas progressé est estimée à partir de l'aire sous la courbe de SSP. – Proportion de patients en vie mais ayant progressé est estimée à partir de la différence entre les aires sous la courbe de SG et SSP. – Proportion de patients décédés est estimée à partir de l'aire sous la courbe de SG (1 – SG).	Sources clairement présentées. Choix méthodologiques fondant la méta-analyse correctement décrits et justifiés. Réseau faible, la plupart des branches du réseau sont constituées d'un seul essai. La qualité des réseaux ne peut pas être correctement explorée.
Sources de données ▶ Essai IMpower 150 Etude de phase III, multicentrique (26 pays et 240 centres dont 12 en France), en ouvert, contrôlée et randomisée en 3 groupes parallèles : (A) atezolizumab + carboplatine + paclitaxel ; (B) atezolizumab + bevacizumab + carboplatine + paclitaxel (ABCP) ; (C) bevacizumab + carboplatine + paclitaxel (BCP) n=1 202 patients. Seuls les résultats comparant ABCP versus BCP sont utilisés (n=400 ; n=400). Résultats au cut-off du 22/01/2018, avec un suivi médian d'environ 20 mois. – SG : HR=0,76 $IC_{95\%}$ [0,63 ; 0,93] en faveur d'ABCP. Médiane de SG de 14,9 mois (13,4 ; 17,1) pour BCP et de 19,8 mois (17,4 ; 24,2) pour ABCP. – SSP : HR=0,586 $IC_{95\%}$ [0,50 ; 0,69] en faveur pour ABCP. Médianes de SSP de 6,8 mois (6,0 ; 7,0) pour BCP et de 8,4 mois (8,0 ; 9,9) pour ABCP. Aucun *swich over* autorisé.	
▶ Méta-analyse en réseau Hypothèse : efficacité des chimiothérapies indépendante du niveau d'expression PD-L1 ou de la présence d'une mutation EGFR/ALK. Revue systématique : sélection de 14 essais. Le réseau retenu en analyse de référence (sans pembrolizumab) inclut 10 essais pour la SG et 9 pour la SSP. Une approche se basant sur les polynômes fractionnaires de premier ordre P1=0 avec une distribution de Weibull et un modèle à effets fixes ont été retenus. Sauf pour sel de platine + pemetrexed + bevacizumab en raison de l'incohérence des courbes de survie observées avec cette approche (Hypothèse de risque constant appliquée par défaut). *Analyses de sensibilité :* choix effectués pour la méta-analyse (exclusion d'essai, modèle à effet aléatoire, hypothèse de risque proportionnel).	Justification insuffisante de l'application de l'hypothèse de proportionnalité des risques pour sel de platine + pemetrexed + bevacizumab.

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP
Construction des courbes de survie ABCP : les courbes de survie SSP et SG sont estimées par un modèle paramétrique avec une distribution de Weibull pour la SSP et pour la SG. Sélection des fonctions paramétriques selon étude visuelle, critères statistiques AIC et BIC, plausibilité clinique. Sel de platine + pemetrexed + bevacizumab : courbes de survie estimées à partir de la MAR vs d'ABCP (effet traitement relatif supposé constant). Autres comparateurs (dont BCP) : Courbes de survies estimées à partir de la MAR vs ABCP (effet traitement supposé non constant) (cf. ci-dessus). *Analyses de sensibilité* : choix du modèle paramétrique pour SSP et SG ABCP	La démarche suivie pour ajuster les données observées par une fonction paramétrique est conforme méthodologiquement.
Estimation des événements intercurrents Durées de traitement – ABCP et BCP : durées de traitement modélisées à partir de modèle paramétrique indépendant fondée sur une distribution exponentielle. – Pour les autres comparateurs : utilisation des courbes de SSP pour bevacizumab et pemetrexed + prise en compte de la durée maximale de traitement pour les chimiothérapies. Fréquences d'EI : la fréquence par type d'EI est estimée par le nombre d'événements observés dans les essais cliniques pivots ayant servi à l'obtention de l'AMM des thérapies retenues. Une probabilité de survenue d'EI par cycle est estimée après application d'une pondération visant à prendre en compte la fréquence totale observée des EI. Traitements de 2e ligne (pour l'estimation des coûts uniquement) : distribution des traitements selon la 1re ligne reçue fondées sur la répartition observée dans l'essai IMpower 150. *Analyse de sensibilité :* traitement jusqu'à progression pour atezolizumab, répartition des traitements de 2e ligne selon la distribution attendue en vie réelle (Kantar Health).	Durée de traitement : acceptable (méthode non homogène entre les traitements considérant les données disponibles, favorable au produit évalué). Fréquence d'EI : conforme Traitements de 2e ligne : - Hypothèses concernant les durées de traitement post progression non décrites, non discutées. - Certains choix, comme la répartition entre immunothérapie, se fonde sur des avis antérieur sans justification de la pertinence de ces choix à l'analyse soumise.
Mesure et valorisation de l'utilité	
Source de données et méthode Les scores associés aux états de santé pré et post progression sont estimés par EQ-5D-3L (questionnaires recueillis dans l'essai IMpower 150 et matrice de pondération française). Les scores d'utilité sont supposés indépendants du traitement reçu. Le score SSP est estimé en calculant l'utilité moyenne des patients avant progression et sans EI. La désutilité associée à la survenue d'un EI correspondant à la différence entre l'utilité moyenne dans l'état SSP des patients sans EI et l'utilité moyenne des patients avec EI. *Analyses de sensibilité* **:** approche délai avant décès et approche mixte avant/après progression avec désutilité sur les 5 cycles précédant le décès, données issues de la littérature.	Conforme aux recommandations
Mesure et valorisation des coûts	

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP
Coûts des traitements de 1re ligne – Coûts d'acquisition : posologies décrites dans les RCP, distribution autour du poids et de la surface corporelle moyenne retrouvée dans les bras ABCP et BCP de l'essai IMpower 150 pour obtenir un coût par cycle de bevacizumab et de pemetrexed sous hypothèse d'absence de perte de reliquat, 100% des patients sous pemetrexed reçoivent le générique; prix du bevacizumab [redacted] prix publié actuel (cf. arrivée des [redacted]), taux de maintenance de 69% par pemetrexed. – Coûts d'administration pour les séances : ENCC2016 associés aux GHM 28Z07Z, pondéré par la répartition public / privé. – Coûts des traitements de support sous chimiothérapie à base de sels de platine (EPO et antiémétique) et pemetrexed (prévention des carences) – Coûts liés aux EI : estimés à partir de la littérature, principalement selon l'étude de Chouaid et al. 2017 (Chouaid C 2017) qui synthétise les coûts provenant de différentes études. Pour l'hypokaliémie estimation sur avis d'experts. – Coûts de transports pour toutes les séances de chimiothérapie et les EI : rapport de la cours des Comptes 2012 avec hypothèse de 60% des transports pris en charge (avis experts). – Coûts de la pathologie : consommations estimées sur l'avis de deux experts, par hypothèse suivi identique avant et après progression. – Coûts des traitements ultérieurs : appliqués à chaque cycle et comprenant les coûts d'acquisition, d'administration, de transport et des EI liés aux traitements (méthodologie identique à ceux de la 1re ligne avec coûts associés aux EI en 2e ligne issus du rapport technique déposé pour atezolizumab en 2e ligne). – Coûts des soins palliatifs : issu de la littérature (Chouaid et al. 2004).	Méthode adaptée. Manque de précision sur l'estimation du coût moyen de 2e ligne.
Analyse de sensibilité : prix d'atezolizumab [redacted] pris actuel de bevacizumab.	
Validation	
Validation interne : Vérification des données, des formules, tests extrêmes de cohérence. *Validation externe :* Mise en perspective des données simulées avec celle de l'essai IMpower 150 et de données de vie réelle ; des données simulées et de celles observées dans les essais cliniques.	Validation limitée par les données disponibles. Absence de discussion sur la validité des durées de traitement de 2e ligne introduite dans le modèle.
Analyse de l'incertitude	
Des analyses de sensibilité sur des choix structurants, les sources de données, des hypothèses et la structure du modèle ont été effectuées. Analyses de sensibilité paramétrique : analyses déterministes et probabilistes portant sur les principaux paramètres (efficacité, coûts, utilité etc.). Pour les analyses déterministes, les bornes des IC95% des paramètres ont été utilisées.	Contrairement aux recommandations, certains choix structurants non testés.

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

5.1 Objectif de l'étude d'efficience

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficience d'atezolizumab en association avec bevacizumab, paclitaxel et carboplatine (ABCP) par rapport aux comparateurs pertinents chez des patients atteints d'un CBNPC non-épidermoïde métastatique.

Analyse HAS

L'objectif est cohérent avec la demande de remboursement.

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 est qualifiée de collective par l'industriel.

Analyse de la HAS

La perspective retenue correspond à une perspective plus restrictive que la perspective collective recommandée par la HAS. 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 temporel vie entière.

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

Analyse de la HAS

Le choix d'un horizon temporel vie entière est cohérent avec la pathologie.

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

5.2.4 La population d'analyse

La population d'analyse est définie sur l'indication faisant l'objet d'une revendication d'ASMR III, à savoir les patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) non épidermoïde métastatique en 1re ligne de traitement pour les patients ne présentant pas de mutation EGFR ou de réarrangement du gène ALK (ALK-positif) et seulement après échec des thérapies ciblées appropriées le cas échéant.

Deux sous-populations d'analyse ont été définies.

- La population non mutée sur les gènes EGFR/ALK (EGFR/ALK$^-$)
- La population mutée sur les gènes EGFR/ALK (EGFR/ALK$^+$), explorée dans une analyse exploratoire.

Par ailleurs, l'industriel note que la définition d'une sous-population d'analyse chez les patients exprimant fortement PD-L1 se justifie, puisque qu'une option thérapeutique est spécifique à ces patients (pembrolizumab en monothérapie). Cependant, l'hétérogénéité des données cliniques disponibles ne permet pas de comparer ABCP à pembrolizumab en monothérapie dans cette sous-population.

Analyse de la HAS

La définition de la population d'analyse et de sous-populations d'analyse selon la présence ou non de la mutation EGFR/ALK est cohérente avec les l'indication pour laquelle une ASMR III est revendiquée.

L'hétérogénéité des données issues des essais KEYNOTE024 et IMpower150 justifie l'absence d'analyse sur la sous-population des patients exprimant fortement le PD-L1. L'efficience de l'association ABCP par rapport à pembrolizumab en monothérapie chez les patients exprimant fortement le PD-L1 ne peut pas être évaluée, principalement en raison de l'absence de comparateur commun entre les deux études, de la non publication des données de l'essai KEYNOTE024 selon le statut histologique et de l'absence de correspondance validée entre les modalités de sélection sur le statut PDL1 entre les deux essais.

Les données disponibles ne permettent pas une comparaison indirecte robuste.

5.2.5 Les stratégies comparées

Le tableau ci-dessous présente dans la première colonne les options thérapeutiques recommandées par l'AURA en 2018 (Couraud S 2018) et celles dont l'arrivée est attendue être concomitante et dans la 2e colonne les parts de marché estimées selon une étude observationnelle menée entre le 19 mars et le 4 mai 2018 par la société Kantar Health auprès de 102 praticiens français.

Tableau 1. Sélection des comparateurs

Options thérapeutiques	Parts de marché*	Justification	Inclusion
Sel de platine + paclitaxel et bevacizumab	2,4%		oui
sel de platine + pemetrexed (+/- maintenance)	48,7%		oui
Sel de platine + paclitaxel	9,2%		oui
Sel de platine + pemetrexed et bevacizumab (avec maintenance)	17,7%		oui
Vinorelbine	0,2%	Faibles parts de marché	Non
Gemcitabine	0,1%	Faibles parts de marché	Non
Sel de platine + docétaxel	0,7%	Faibles parts de marché	Non
Sel de platine + gemcitabine	0,2%	Faibles parts de marché	Non (AS)
Sel de platine + vinorelbine	1,6%	Faibles parts de marché	Non (AS)
Sel de platine + vinorelbine + bevacizumab	0,1%	Faibles parts de marché	Non
Sel de platine + docetaxel + bevacizumab	0%	Faibles parts de marché Aucun essai clinique identifié	Non
Sel de platine + gemcitabine + bevacizumab	0%	Faibles parts de marché Aucun essai clinique identifié	Non
Sel de platine + pemetrexed + pembrolizumab	Arrivée concomitante	Données d'efficacité à moyen terme incertaines (médiane de SG non atteinte, suivi médian de 10 mois).	Non
Pembrolizumab en monothérapie (PDL1≥50%)	15,3%	Pas de comparateur commun Hétérogénéité importante (histologie, taux d'expression) rendant une comparaison indirecte non acceptable.	Non

* Etude de parts de marché menée entre le 19 mars et le 4 mai 2018 par la société Kantar Health auprès de 102 praticiens français

Analyse de la HAS

La méthode de sélection des comparateurs est clairement présentée.

En échange technique, il a été demandé à l'industriel que l'analyse de référence intègre pembrolizumab en association en explicitant et testant les hypothèses retenues pour pallier l'incertitude sur l'extrapolation de la survie globale de pembrolizumab en association.

Il était précisé que « s'il existe une incertitude générée par les données de pembrolizumab en association, la réalisation d'une analyse de seuil sur les taux de survie de pembrolizumab permettra d'évaluer l'efficience d'atezolizumab en association en fonction d'hypothèses d'extrapolation sur pembrolizumab, dont la crédibilité pourra être discutée ». D'autres méthodes pouvaient être proposées pour éviter cette incertitude.

Il est notable par ailleurs que l'incertitude sur la SG de pembrolizumab en association aurait été limitée par l'hypothèse retenue dans le modèle d'un effet traitement relatif d'atezolizumab versus ses comparateurs, nul au-delà de 5 ans (HR=1).

L'exclusion de pembrolizumab en association, principal comparateur attendu d'atezolizumab en association, alors qu'il existe des données disponibles exclut toute conclusion sur l'efficience d'atezolizumab en association dans la prise en charge de 1re ligne du CBNPC-NEPI.

L'absence de ce comparateur invalide toute interprétation du RDCR estimé en termes d'efficience.

L'exclusion des autres comparateurs potentiels est correctement justifiée pour la plupart des thérapies (population d'intérêt différente ou absence de données).

5.3 La modélisation

5.3.1 La population simulée

Les caractéristiques des patients à l'entrée du modèle correspondent à celles des patients des bras ABCP et BCP de l'essai IMpower 150 incluant au total 800 patients.

Les patients inclus dans cette étude étaient des adultes (âgés de 18 ans et plus lors du consentement éclairé signé) avec :

- un diagnostic de CBPNC de type non épidermoïde de stade IV (selon la 7e classification de l'UICC/AJCC), les patients présentant une tumeur d'histologie mixte pouvaient être inclus si la composante majoritaire était non épidermoïde ;
- un statut de performance (PS) ECOG de 0 ou 1 ;
- aucun antécédent de traitement du CBNPC métastatique (excepté EGFR/ALK$^+$ patients devant avoir progressé ou être intolérants à au moins un inhibiteur de la tyrosine kinase/ALK) ;
- présence de métastases cérébelleuses ou supratentorielles autorisée si métastases asymptomatiques et traitées ;
- expression PDL1 au niveau de la tumeur connue et déterminée par immunohistochimie ;
- maladie mesurable selon les critères RECIST version 1.1 ;
- Fonctions hématologique et des organes terminaux satisfaisants (critères précisés) ;

- Contraception jusqu'à 6 mois après la dernière dose reçue de traitement.

Les caractéristiques des patients des bras ABCP et BCP de l'essai IMpower (N=800 patients dans les bras pris en compte dans l'analyse de l'efficience) ont été comparées à celles des études BMF et EOLE[1] (Tableau 2).

Tableau 2. Caractéristiques des patients dans les essais IMPower 150, BMF (Barlesi 2016) et dans l'étude EOLE (Bennouna J 2017)

Source	IMpower			Etude BMF (n=18 679)	Étude EOLE (N = 407)
	Bras A: atezo + CP (N = 402)	Bras B: atezo + bev + CP (N = 400)	Bras C (contrôle): bev + CP (N = 400)		
Genre (% hommes)	241 (60%)	240 (60%)	239 (60%)	11 346 (65%)	276 (67.8)
Age médian (intervalle) **(années)**	63 (32-85)	63 (31-89)	63 (31-90)	64,5 (19-98)	60.0 (32.0; 84.0)
Statut tabagique, n (%) Actif ancien Non	98 (24%) 227 (57%) 77 (19%)	90 (23%) 228 (57%) 82 (21%)	92 (23%) 231 (58%) 77 (19%)	1 619 (19%) 3 597 (42%) 1 619 (19%)	136 (33.4) 220 (54.1) 51 (12.5)
ECOG, 0 ou 1, n (%)	397 (99%)	397 (99%)	402 (100%)	5 607 (72%)	353 (88%)
Métastases hépatiques, oui n (%)	53 (13%)	53 (13%)	57 (14%)	-	49 (12.0)
Mutation de l'EGFR, positif, n (%)	46 (11%)	35 (9%)	45 (11%)	1786 (10%)	11 (5.2)
Réarrangement ALK, positif, n (%)	9 (2%)	13 (3%)	21 (5%)	388 (2%)	-
Signature génomique Teff élevée, n (%)	177 (44%)	166 (42%)	148 (37%)	-	-
Parmi les patients testés :	124	106	115		
Mutation KRAS, positive, n (%)	36 (29%)	47 (44%)	38 (33%)	1894 (26%)	-
Statut PD-L1, n (%)b TC2/3 or IC2/3 TC1/2/3 or IC1/2/3 TC0 et IC0	137 (34%) 213 (53%) 188 (47%)	140 (35%) 209 (52%) 191 (48%)	133 (33%) 195 (49%) 205 (51%)	-	-

Analyse HAS

La représentativité de la population simulée semble acceptable compte tenu des données disponibles sur la population d'analyse.

Les patients inclus dans l'essai IMpower 150 ont été sélectionnés sur leur état de santé général (score ECOG≤1). Le RDCR estimé n'est pas transposable à des patients ayant un état de santé dégradé.

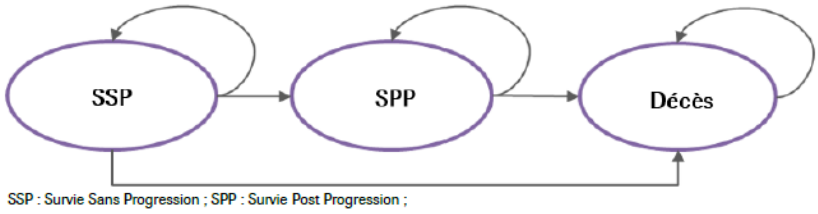
5.3.2 La structure du modèle

► Type de modèle et états modélisés

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

[1] L'étude observationnelle EOLE visait à décrire en vie réelle les caractéristiques, la prise en charge, l'efficacité et la tolérance d'une 1re ligne de traitement par bevacizumab en association à une chimiothérapie chez des patients avec un CBNPC non épidermoïde de stade IIIB-IV. Cette étude conduite entre février 2010 et juillet 2011 a inclus 423 patients recrutés par 122 médecins. Sur ces patients, 407 ont pu être évalués pour l'efficacité.

Tableau 3. Structure du modèle



► Événements intercurrents du modèle

Evénements indésirables (EI).

Les EI pris en compte sont ceux de grades 3 et 4 liés au traitement, avec un seuil d'incidence supérieur ou égal à 2% dans les bras ABCP et BCP de l'essai IMpower 150, ainsi que la colite et la pneumonie sur avis d'experts.

La fréquence des EI est supposée dépendante de la durée du traitement, le modèle comptabilise les conséquences des EI en termes de désutilité et de coût à chaque cycle.

Arrêt de traitement

Pour ABCP et BCP, les arrêts de traitements modélisés correspondent aux arrêts toutes causes observés dans l'essai IMpower 150 : tolérance inacceptable ou jusqu'à perte de bénéfice clinique pour atezolizumab et jusqu'à progression pour bevacizumab.

Il est noté que le bénéfice clinique est défini par :

- L'absence de symptômes et de signes indiquant sans équivoque une progression de la maladie,
- L'absence de détérioration de l'indice de performance ECOG
- L'absence de progression tumorale au niveau de sites anatomiques critiques qui ne pourrait être aisément gérée et stabilisée par des interventions médicales autorisées dans le protocole.

Dans l'essai clinique IMpower 150, pour 39% des patients traités par ABCP, la durée du traitement par atezolizumab était plus longue que la survie sans progression avec une durée moyenne du traitement après la progression de 2,33 mois (médiane 1,6 mois).

Pour tous les autres comparateurs, les arrêts de traitement correspondent à la progression de la maladie (utilisée comme proxy de la durée de traitement) avec une durée maximale de 6 cycles pour les chimiothérapies.

La progression est définie en accord avec les critères RECIST 1.1, conformément à la définition utilisée dans l'essai IMpower 150.

Traitement post-progression

L'impact des traitements de 2e ligne est pris en compte sur les coûts : acquisition, administration et EI. Il est considéré que 100% des patients reçoivent un traitement post-progression sur la totalité du temps passé en post-progression.

Une analyse de sensibilité est proposée, permettant de tester l'impact des traitements de 2e ligne.

Analyse de la HAS

La structure du modèle est cohérente avec la pathologie (espérance de vie limitée) et avec les données disponibles (médiane de survie globale atteinte dans les

bras de l'essai clinique pivot). Elle est cependant peu adaptée à la modélisation de séquences de traitement.

Arrêts de traitement

La durée de traitement a un impact sur le RDCR, compte tenu du poids des coûts d'acquisition dans le coût total. Le fait que les arrêts toutes causes ne sont pas appliqués aux comparateurs à base de pemetrexed et bevacizumab est favorable à ABCP et BCP. Ce choix s'explique par l'absence de données pour les comparateurs non inclus dans l'essai IMpower 150, mais génère une incertitude. L'analyse de sensibilité appliquant une règle d'arrêt unique jusqu'à progression augmente le RDCR d'environ 11%.

Traitement de 2e ligne

L'échange technique précisé clairement que l'analyse de référence ne devait pas intégrer les coûts de traitements de 2e ligne. Pour la majorité des essais inclus dans la méta-analyse (à l'exception d'IMpower 150), aucune immunothérapie n'était disponible en 2e ligne au moment de leur réalisation. Appliquer des coûts de 2e ligne par immunothérapie dans le modèle n'est donc pas cohérent avec l'efficacité issue de ces essais. Une analyse sans coût de traitement de 2e ligne permet d'évaluer l'impact de l'introduction du traitement en 1re ligne indépendamment de la seconde, compte tenu des difficultés inhérentes à la modélisation des séquences de traitements. L'analyse testant l'absence de ces coûts montre que ce choix est favorable au produit évalué (+51% du RDCR).

L'hypothèse selon laquelle 100% des patients reçoivent un traitement post-progression est une hypothèse extrême, favorable au produit évalué.

5.3.3 Prise en compte de la dimension temporelle

Durée de simulation

Une durée de simulation de 10 ans a été retenue dans l'analyse de référence.

Durée des cycles du modèle

La durée d'un cycle dans le modèle est d'une semaine, permettant de considérer les différentes durées de cycle propres à chaque traitement. Une correction de demi-cycle a été intégrée.

Hypothèses d'extrapolation des données observées

Pour ABCP: les données de survie (SSP et SG) observées dans l'essai IMpower 150 sont extrapolées en faisant l'hypothèse qu'elles suivent une distribution statistique théorique.

L'effet traitement de ABCP *versus* ses comparateurs sur la SG n'est extrapolé que jusqu'à 5 ans.

Pour sel de platine + pemetrexed + bevacizumab : hypothèse d'un effet relatif par rapport à ABCP constant dans le temps. Ce choix est justifié eu égard aux problèmes de convergence associés au non-respect de l'hypothèse des risques proportionnels. Avec la méthode des polynômes fractionnaires, la courbe de survie sans progression de ce comparateur baisse brutalement vers un taux de survie nul. HR=1 à partir de 5 ans de simulation.

Pour les autres comparateurs : hypothèse d'un effet relatif par rapport à ABCP dépendant du temps, considérant le rejet de l'hypothèse des risques proportionnels par inspection visuelle des courbes de risque logarithmique cumulatif. HR=1 à partir de 5 ans de simulation.

Analyse de la HAS

La durée de simulation

La disponibilité de données épidémiologiques pour la France limite la possibilité de fonder le choix d'une durée de simulation à 10 ans sur un argument d'espérance de vie attendue. Une durée de simulation de 10 ans est cohérente avec les durées adoptées dans les modèles publiés dans cette pathologie.

La durée des cycles

Les durées de cycles sont adaptées à la pathologie et aux stratégies de prises en charge.

Les méthodes d'extrapolation

L'extrapolation après la durée de suivi de l'essai à partir des courbes de survies ajustées sur les données issues de IMpower 150 est conforme méthodologiquement.

L'inspection visuelle des courbes logarithmiques et les arguments cliniques montrent clairement que l'hypothèse de proportionnalité des risques *versus* ABCP pour l'ensemble des comparateurs n'est pas respectée.

Le choix d'appliquer malgré cela un risque proportionnel pour sel de platine + pemetrexed + bevacizumab ne repose que sur l'observation ex-post de l'incohérence d'une extrapolation fondée sur une hypothèse de non proportionnalité des risques. Aucune explication de ce résultat n'a été recherchée et aucune discussion de la crédibilité clinique d'une extrapolation fondée sur des risques proportionnels n'a été proposée. L'impact de ce choix méthodologique n'est pas exploré.

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

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

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

► Sources de données

ESSAI IMpower 150

Etude de phase III, multicentrique (26 pays et 240 centres dont 12 en France) contrôlée et randomisée et réalisé en ouvert en trois groupes parallèles :

- atezolizumab + carboplatine + paclitaxel (ACP)
- atezolizumab + bevacizumab + carboplatine + paclitaxel (ABCP)

- bevacizumab + carboplatine + paclitaxel (BCP).

Les chimiothérapies étaient administrées sur 4 à 6 cycles. Atezolizumab pouvait être poursuivi jusqu'à la perte du bénéfice clinique (donc possiblement au-delà de la progression) et bevacizumab jusqu'à progression.

Au total, 1 202 patients sélectionnés, dont 1 040 ne présentant pas de mutation EGFR/ALK+, ont été randomisés (selon un ratio 1:1:1) incluant 402 patients dans le bras ACP, 400 dans le bras ABCP et 400 dans le bras BCP. Le premier patient a été randomisé le 31 mars 2015 et le dernier l'a été le 30 décembre 2016. La date du 1er cut-off était le 15 septembre 2017 (analyse finale de la SSP) et la date du 2e cut-off était le 22 janvier 2018 (2e analyse intermédiaire de la SG). L'étude est toujours en cours.

Le switch-over n'était pas autorisé.

Les stratifications suivantes étaient prévues au protocole : sexe, métastases hépatiques et expression de PD-L1.

Seuls les résultats comparant ABCP versus BCP sont utilisés et donc présentés, pour la population ITT correspondant à la population d'analyse de l'évaluation de l'efficience. Les données intégrées dans le modèle d'efficience pour la SG et la SSP sont les données observées au 2e cut-off du 22/01/2018, avec un suivi médian d'environ 20 mois (0-32,6):

- Survie globale : HR=0,76 ($IC_{95\%}$ [0,63 ; 0,93]) en faveur de l'association ABCP. La médiane de survie globale est de 14,9 ($IC_{95\%}$ [13,4 ; 17,1]) pour l'association BCP et de 19,8 ($IC_{95\%}$ [17,4 ; 24,2]) mois pour celle avec ABCP.
- Survie sans progression : HR=0,586 ; IC95% : [0,50 ; 0,69]) en faveur de l'association ABCP. Les médianes de SSP étaient de 6,8 mois ($IC_{95\%}$ [6,0 ; 7,0]) pour l'association BCP et de 8,4 mois ($IC_{95\%}$ [8,0 ; 9,9]) pour celle avec ABCP.

Au 22 janvier 2018, les données évaluées par le Comité de revue indépendant (CRI) n'étaient pas disponibles, seuls les résultats selon les critères évalués par les investigateurs sont utilisés dans l'évaluation de l'efficience. Une analyse de concordance entre les évaluations de la progression de la maladie dans la population ITT réalisées par le CRI et celles réalisées par l'investigateur a été effectuée sur l'ensemble des patients recrutés à partir des résultats au *cut-off* du 15 septembre 2017. Le taux de concordance était de 74,5%.

Du point de vue de l'analyse statistique, les analyses de SSP et SG dans la population ITT relevait d'un critère secondaire non hiérarchisé.

META-ANALYSES EN RESEAU

Une méta-analyse en réseau a été effectuée pour estimer l'effet relatif sur la SSP et la SG des comparateurs retenus dans l'analyse de référence *versus* ABCP. Pour que les réseaux soient faisables, il est fait l'hypothèse que l'efficacité des chimiothérapies est indépendante du niveau d'expression PD-L1 et de la mutation EGFR/ALK+.

Une revue systématique de la littérature.

La revue de littérature a permis de sélectionner 14 essais (cf. annexe pour plus de détails), jugés suffisamment semblables, sur le plan clinique et méthodologique, pour pouvoir être analysés de manière groupée dans une méta-analyse en réseau.

Les stratégies intégrées dans le réseau, indépendamment des comparateurs retenus en analyse de référence, sont les suivantes :

- ABCP (incluant la maintenance)
- ACP
- Platine + pemetrexed (incluant la maintenance)
- Platine + pemetrexed (sans maintenance)

- Pembrolizumab
- Platine + pemetrexed + pembrolizumab (incluant la maintenance)
- Platine + paclitaxel + bevacizumab
- Chimiothérapies standards
- Platine + pemetrexed + bevacizumab (incluant la maintenance par bévacizumab et/ou pemetrexed)
- Platine + paclitaxel
- Platine + vinorelbine (incluant la maintenance)
- Platine + gemcitabine
- Gemcitabine + paclitaxel.

Il est fait l'hypothèse que les sels de platine (carboplatine et cisplatine) ont une efficacité équivalente. L'industriel justifie cette hypothèse en s'appuyant sur une publication du NHS (Brown 2013).

Constitution des réseaux

Le réseau pour la SSP se fonde sur 10 études : IMpower150, ERACLE, PRONOUNCE, PARAMOUNT, AVAPERL, POINTBREAK, NAVotrial01, BEYOND, Karayama 2016 et Treat-2010.

Le réseau pour la SG se fonde sur 9 études, qui sont celles inclues pour la SSP à l'exception de Karayama 2016 pour laquelle les courbes de KM ne sont pas disponibles pour la SG.

Méthode d'analyse

L'analyse principale de la méta-analyse en réseau est basée, pour l'essai IMpower 150, sur la population ITT (porteurs ou non de mutation EGFR ou ALK).

Six modèles ont été envisagés :

- Modèle exponentiel avec un terme de risque constant pour chaque traitement (hypothèse de risques proportionnels implicite).
- Polynôme fractionnaire du premier ordre avec exposant P1 = 0 (équivalent au modèle de Weibull) et P1 = 1 (équivalent au modèle de Gompertz)
- Polynôme fractionnaire du deuxième ordre avec les exposants P1, P2 dans (0, 1) avec P1=P2=0 ou P1=0, P2=1 ou P1=P2=1

Ces six modèles ont été testés à la fois avec des effets fixes et effets aléatoires. Afin de conserver des résultats interprétables, il est supposé que, pour un traitement donné, les fonctions de risque étaient proportionnelles entre les études.

La MAR a été conduite sur des données individuelles de patients pour l'étude IMpower150. Pour les autres études présentes dans le réseau, les courbes de Kaplan-Meier ont été numérisées et la méthode Guyot (Guyot 2012) a été utilisée afin de reconstituer les temps d'événements individuels et les temps de censure.

L'hypothèse de proportionnalité des risques est rejetée. Les chimiothérapies et immunothérapies ne partagent pas la même cinétique de survie. Les patients traités par chimiothérapie présentent des effets anti-tumoraux précoces tandis que l'immunothérapie se caractérise par un retard dans l'effet clinique. L'inspection des courbes des risques cumulatifs logarithmiques de la SG et la SSP dans les différents essais, confirme le rejet de l'hypothèse des risques proportionnels.

Le modèle de polynôme fractionnaire de premier ordre avec exposant P1=0 constituait le meilleur compromis, à l'exclusion du comparateur sel de platine + pemetrexed + bevacizumab pour lequel un modèle exponentiel avec un terme de risque constant a été privilégié.

En effet, des problèmes de convergence ont été observés pour le comparateur sel de platine + pemetrexed + bevacizumab, en particulier pour la SSP, non retrouvés avec le choix d'un modèle exponentiel pour lequel le HR estimé est fixe au cours du temps

L'ajout d'effets aléatoires n'améliorant pas la performance du modèle, un modèle à effet fixe a été retenu.

Tableau 4. Récapitulatif des sources pour les comparateurs retenus en AR

Comparateurs	Méthode
ABCP	*Essai IMpower 150 : modèle paramétrique indépendant entre les deux bras*
Sel de platine + paclitaxel et bevacizumab	*NMA : modèle à effets fixes avec PF de premier ordre et distribution de Weibull*
sel de platine + pemetrexed	
Sel de platine + pemetrexed avec maintenance	
Sel de platine + paclitaxel	
Sel de platine + pemetrexed et bevacizumab (avec ou sans maintenance)	*NMA : modèle à risques proportionnels*

Analyse de la HAS

Les sources sont clairement présentées.

Essai IMpower 150

La médiane de SSP et de SG a été atteinte dans les deux bras. Pour la SSP, l'incertitude associée à l'extrapolation des données est attendue limitée car respectivement 89% et 73% des événements ont été observés pour les bras BCP et ABCP au cut off de janvier 2019. Pour la SG, l'incertitude est plus importante car les événements observés étaient respectivement de 58% et 48%.

Il est noté que l'essai est en ouvert et que seules les données évaluées par les investigateurs ont pu être utilisées. Cela est susceptible de générer un biais favorable au produit évalué.

Méta-analyse

La revue systématique répond aux recommandations méthodologiques en vigueur.

Le réseau est pauvre. Il y a peu d'essais pour documenter les différents critères, considérant le nombre de comparateurs retenus (9 essais pour 7 interventions incluses dans les réseaux). La plupart des branches du réseau sont constituées d'un seul essai.

La qualité des réseaux ne peut pas être correctement explorée, puisqu'aucune boucle ne permet de tester la cohérence du réseau (la seule boucle du réseau concerne l'essai à 3 bras IMpower 150).

Pour les essais cliniques autres qu'IMpower150, seules des données agrégées étaient disponibles. L'analyse de l'hétérogénéité repose principalement sur les critères de sélection des populations et le design des études. L'hétérogénéité semble importante eu égard aux éléments présentés (essais en ouvert d'autres en aveugle, durée de suivi très variable, possibilité de Cross over dans un essai et des méthodes de randomisation non homogène pour 2 essais).

Concernant l'hétérogénéité associée à la 2e ligne de traitement, l'essai IMpower 150 est le seul essai dans lequel des immunothérapies ont été reçues en seconde ligne. Le pourcentage de patients recevant ultérieurement le nivolumab et le pembrolizumab était de 4% et 0% dans le bras ABCP et de 29% et 4% dans le bras BCP. Par conséquent, il est probable que l'efficacité de BCP soit surestimée par rapport aux autres chimiothérapies. L'hétérogénéité sur les traitements de 2e ligne n'a pas été discutée. Or, compte tenu des périodes d'inclusion, il est vraisemblable qu'il existe une hétérogénéité forte entre l'essai IMpower qui comporte 54% d'immunothérapies après BCP.

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

Méthode pour estimer les courbes de survie à partir des données du bras ABCP de l'essai IMpower 150

Choix des distributions pour ajuster les données de SSP et de SG d'ABCP

Les distributions ont été sélectionnées selon leur qualité d'ajustement avec les données observées sur la durée de l'essai sur la base de l'étude visuelle des courbes de survie, de l'estimation des critères statistiques AIC et BIC et de l'analyse de la plausibilité clinique des extrapolations.

Les Tableau 5 précisent les distributions retenues et leurs justifications pour l'ajustement des courbes de SSP et de SG.

Tableau 5. Méthodes d'extrapolation des données de SSP et SG du bras ABCP de l'essai KN189

	Traitement	Modèle paramétrique	Justification	Analyse de sensibilité
SSP	ABCP	**Weibull**	AIC/BIC : Weibull	Log-logistique
SG	ABCP	**Weibull**	AIC/BIC : Weibull et Gompertz Plausibilité : Gompertz SG à 5 ans très faible ≤3% ; log-normale et log-logistique estimations élevées et irréalistes en fin d'extrapolation.	Exponentiel Argument : meilleure validité externe à long terme

Par hypothèse, une règle d'arrêt à 5 ans de l'effet traitement sur la SG est posée par hypothèse dans le modèle. Ainsi, le HR est considéré égal à 1 après 5 ans.

Méthode pour estimer les courbes de survie à partir de la méta-analyse

La méta-analyse en réseau permet d'estimer des HR versus ABCP.

Les courbes de SG et SPP de l'ensemble des comparateurs sont construites en appliquant l'effet relatif spécifique à chaque comparateur issu de la MAR aux courbes de survie de l'association ABCP.

L'effet relatif des traitements versus ABCP est appliqué en se fondant sur un modèle de polynôme fractionnaire de 1er ordre suivant une distribution de Weibull pour tous les comparateurs à l'exclusion de Sel de platine + Pemetrexed + bevacizumab.

Analyse de la HAS

Méthodes de sélection des distributions

La méthode de sélection est conforme aux recommandations. Les arguments qui sous-tendent le choix des fonctions sont explicités et des analyses de sensibilité ont été réalisées.

Une incertitude demeure sur la façon dont l'arrêt de l'effet de traitement à 5 ans est modélisé (versus BCP ou versus tous les comparateurs).

► Données introduites dans le modèle

Tableau 6. Courbes de SSP modélisées à partir de l'essai IMpower 150

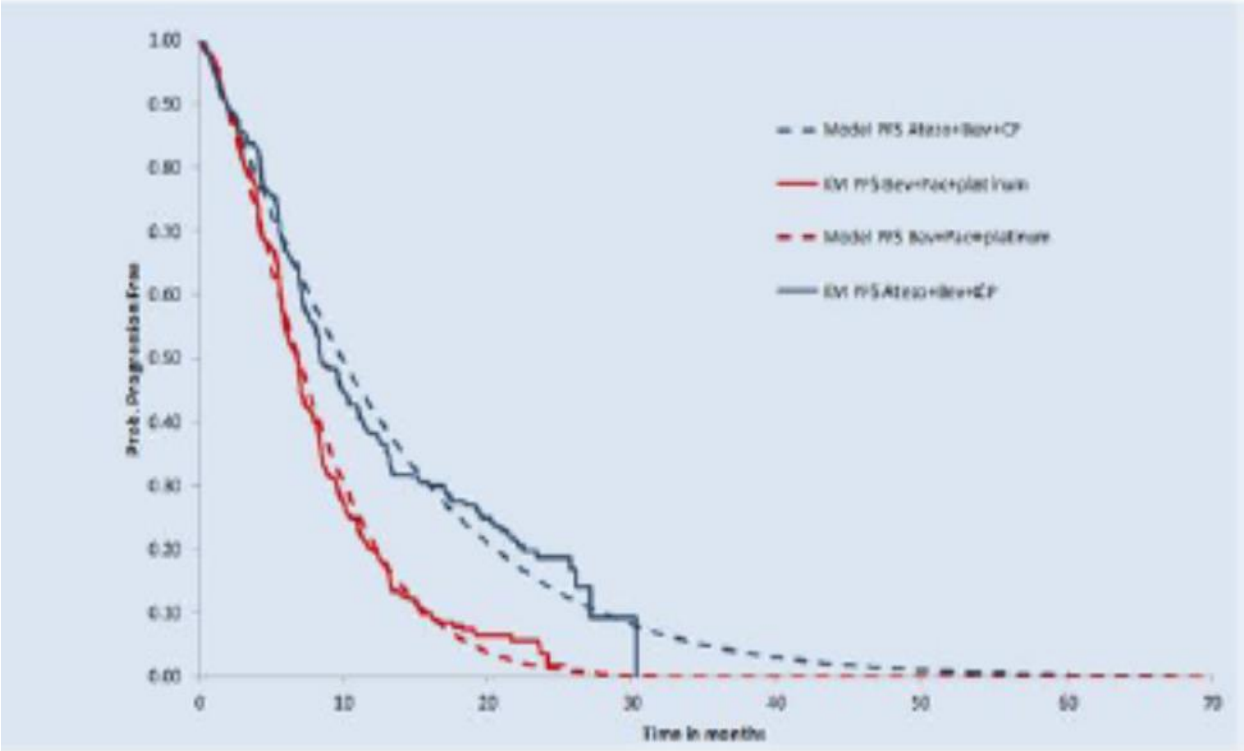


Tableau 7. Courbes de SG modélisées à partir de l'essai IMpower 150

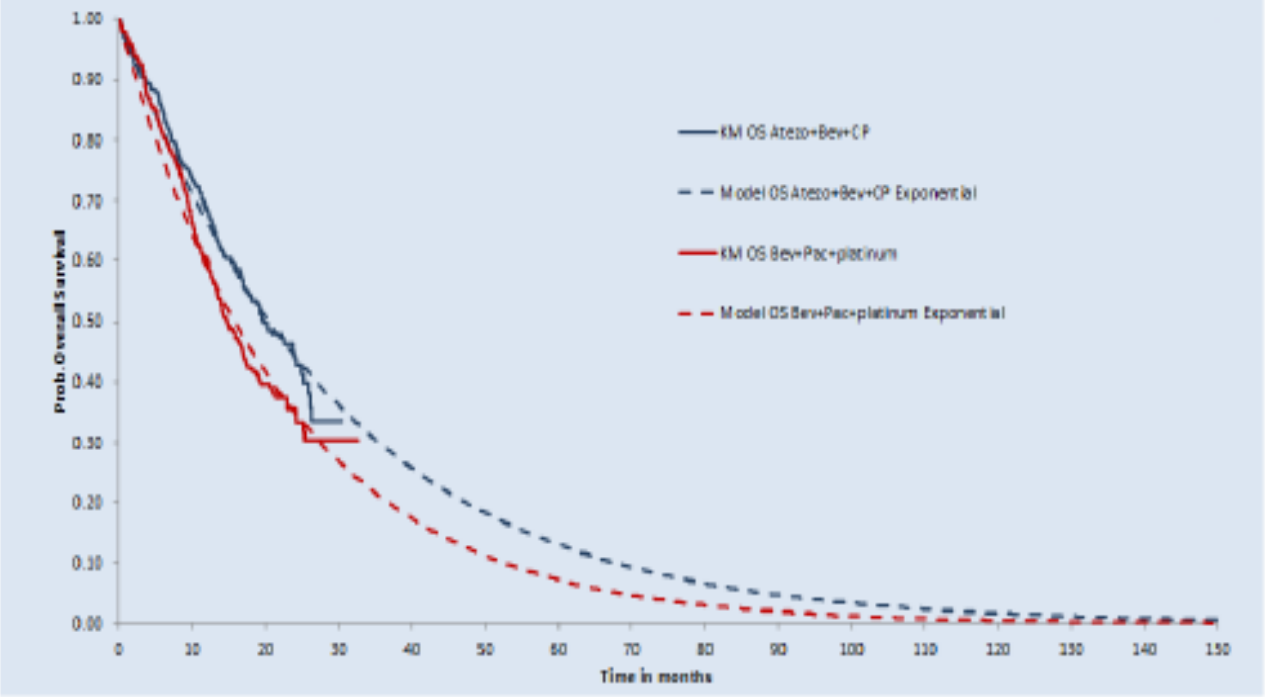


Tableau 8. HR issus de la MAR pour la survie sans progression

vs ABCP	A 3 mois	A 12 mois	A 24 mois
Sel de platine + pemetrexed et bevacizumab	6,60	1,46	0,69
Sel de platine + pemetrexed et bevacizumab avec maintenance	1,52	1,40	1,34
Sel de platine + paclitaxel	2,22	10,88	24,06
Sel de platine + paclitaxel + bevacizumab	1,68	2,00	2,18
Sel de platine + pemetrexed avec maintenance	1,79	1,57	1,47

Tableau 9. Courbes de survie sans progression introduites en analyse de référence

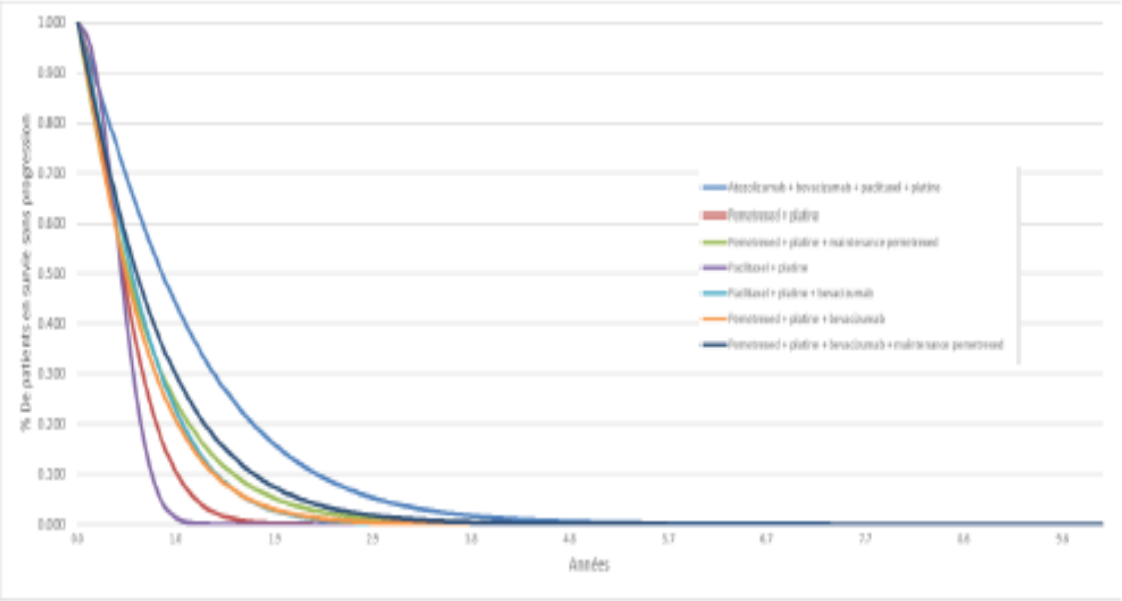
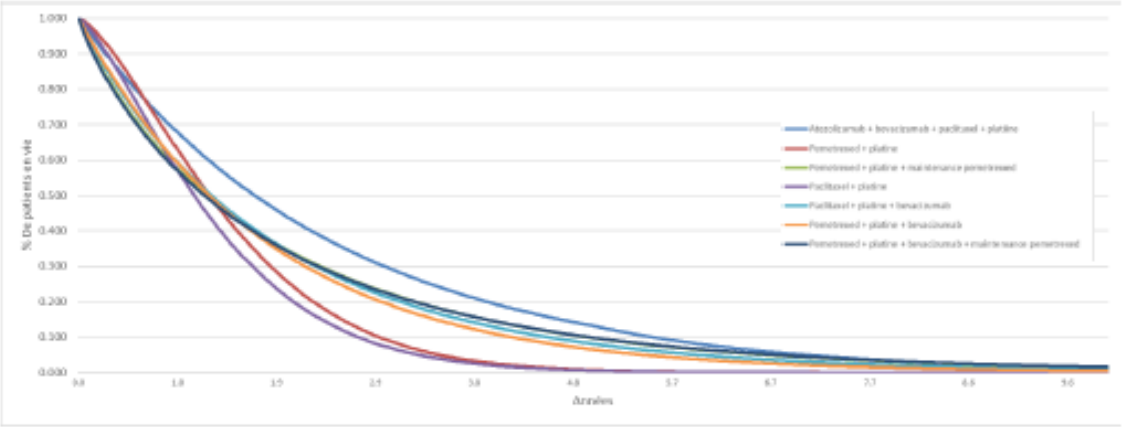


Tableau 10. HR issus de la MAR pour la survie globale

vs ABCP	A 3 mois	A 12 mois	A 24 mois
Sel de platine + pemetrexed et bevacizumab	2,54	1,37	1,01
Sel de platine + pemetrexed et bevacizumab avec maintenance	1,52	1,24	1,12
Sel de platine + paclitaxel	1,20	1,97	2,54
Sel de platine + paclitaxel + bevacizumab	1,37	1,28	1,23
Sel de platine + pemetrexed avec maintenance	1,48	1,24	1,13

Figure 1. Courbes de survie globale introduites en analyse de référence



5.3.5 Estimation des probabilités de survenue d'événements intercurrents

► Estimation des durées de traitement

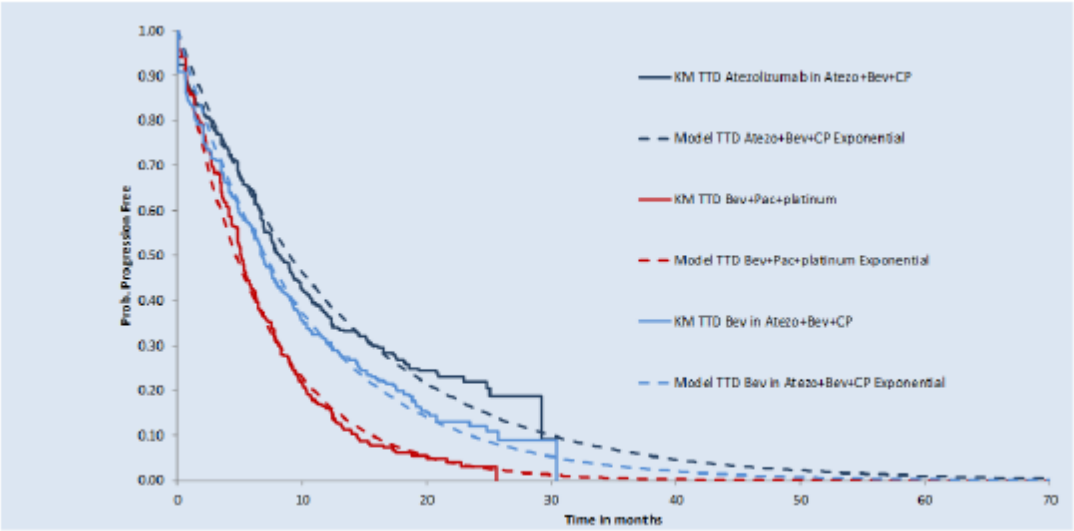
<u>ABCP et BCP</u>

Pour estimer les durées moyennes de traitement, les courbes de Kaplan Meier de durée de traitement dans l'essai IMpower 150 ont été ajustées par une fonction paramétrique puis extrapolées.

L'hypothèse de risque proportionnel par traitement n'étant pas vérifié (croisement des courbes de risques cumulatifs logarithmiques), les courbes de durée de traitement ont été ajustées indépendamment les unes des autres. Par ailleurs, dans le bras ABCP, la durée de traitement d'atezolizumab a été a ajusté indépendamment de la durée de traitement de BCP.

Les fonctions paramétriques ont été sélectionnées sur la base des critères AIC et BIC et d'une inspection visuelle des courbes. Le modèle exponentiel a été retenu.

Tableau 11. Courbes de durée de traitement



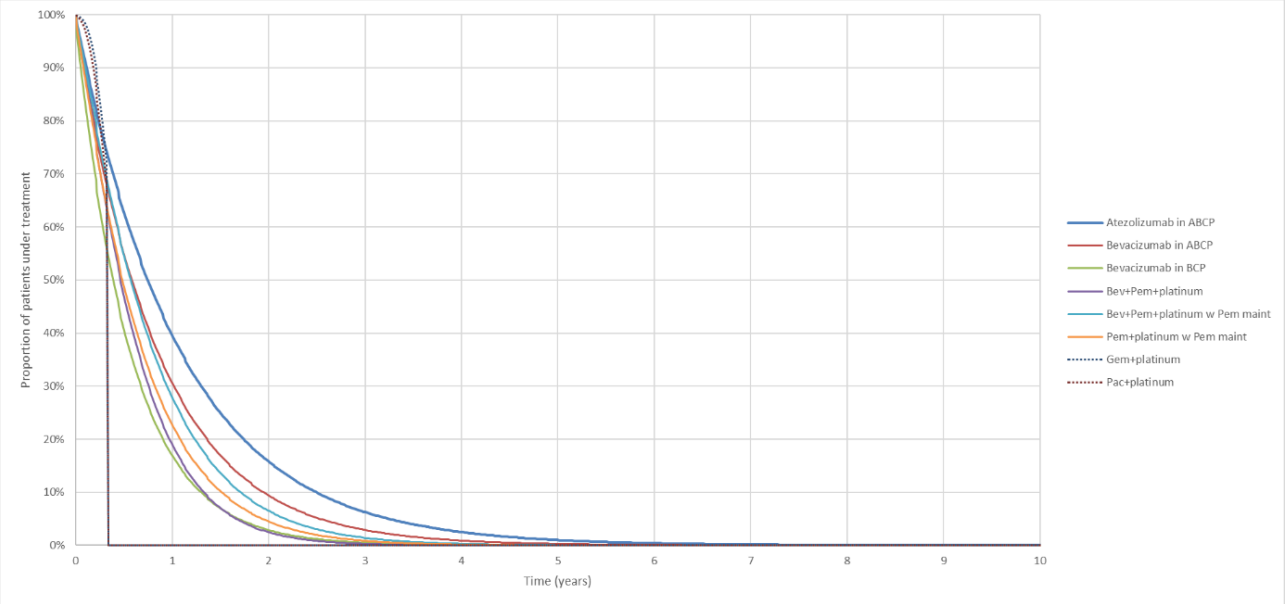
<u>Pour les autres comparateurs</u>

Les durées moyennes de traitement ont été estimées à partir des courbes de survie sans progression.

Tableau 12. Durées de traitement modélisées

Comparateur	Molécule	Méthode d'estimation	Durée du traitement en cycle	Durée du traitement en mois
ABCP	Atezolizumab	DDT extrapolée (IMpower150)	18,87	13,02
	Bevacizumab		14,75	10,18
	Carboplatine	6 cycles	6	4,14
	Paclitaxel			
BCP	Bevacizumab	DDT extrapolée (IMpower150)	9,83	6,78
	Carboplatine	6 cycles	6	4,14
	Paclitaxel			
pemetrexed + bevacizumab + sel de platine	Pemetrexed	6 cycles	6	4,14
	Sel de platine			
	Bevacizumab	SSP	10,71	7,39
pemetrexed + bevacizumab + sel de platine + maintenance pemetrexed	Pemetrexed	6 cycles	6	4,14
	Sel de platine			
	Bevacizumab	SSP	13,51	9,32
pemetrexed + sel de platine + maintenance pemetrexed	Pemetrexed	SSP	11,79	8,14
	Sel de platine	6 cycles max	6	4,14
paclitaxel + sel de platine	Paclitaxel	6 cycles max	5,29	3,65
	Sel de platine			

Figure 2. Courbes de durées de traitement pour l'ensemble des comparateurs de l'analyse d'efficience



► Estimation des fréquences d'événements indésirables

La fréquence par type d'EI est estimée par le nombre d'événements observés dans les essais cliniques pivots ayant servi à l'obtention de l'AMM des thérapies prises en compte.

Pour chacun des EI identifiés, une probabilité moyenne d'occurrence est calculée. En supposant que les survenues d'EI sont indépendantes d'un EI à l'autre, ces probabilités d'occurrence sont sommées afin d'obtenir une probabilité moyenne d'expérimenter au moins un EI.

Une pondération visant à ajuster les fréquences totales simulées sur les fréquences totales observées dans les essais a été appliquée.

Tableau 13. Probabilités d'occurrences hebdomadaires des EI pour la stratégie ABCP

	ABCP	pemetrexed + platine + maintenance pemetrexed	paclitaxel + platine	paclitaxel + platine + bevacizumab	pemetrexed + bevacizumab + platine	pemetrexed + bevacizumab + platine + maintenance pemetrexed	gemcitabine/ vinorelbine + platine
Anémie	0.0014	0.0057	0.0004	0.0020	0.0036	0.0036	0.0095
Diminution de l'appétit	0.0005	0.0000	0.0000	0.0002	0.0000	0.0000	0.0000
Déshydratation	0.0005	0.0000	0.0000	0.0003	0.0000	0.0000	0.0000
Diarrhées	0.0006	0.0000	0.0000	0.0001	0.0000	0.0000	0.0007
Fatigue	0.0007	0.0000	0.0000	0.0007	0.0000	0.0027	0.0000
Neutropénie fébrile	0.0021	0.0000	0.0009	0.0017	0.0036	0.0000	0.0011
Hypertension	0.0016	0.0000	0.0003	0.0020	0.0000	0.0009	0.0000
Hypokaliémie	0.0004	0.0000	0.0000	0.0001	0.0000	0.0000	0.0000
Leucopénie	0.0004	0.0000	0.0000	0.0003	0.0000	0.0000	0.0000
Nausées	0.0008	0.0000	0.0000	0.0007	0.0000	0.0000	0.0026
Neutropénie	0.0034	0.0070	0.0073	0.0046	0.0420	0.0065	0.0158
Diminution du nb de neutrophiles	0.0031	0.0000	0.0000	0.0033	0.0000	0.0000	0.0000
Diminution du nb de plaquettes	0.0012	0.0000	0.0000	0.0009	0.0000	0.0000	0.0000
Protéinurie	0.0006	0.0000	0.0000	0.0008	0.0000	0.0000	0.0000
Thrombocytopénie	0.0010	0.0068	0.0001	0.0014	0.0036	0.0059	0.0260
Diminution du nb de leucocytes	0.0009	0.0000	0.0000	0.0009	0.0000	0.0000	0.0000
Colite	0.0003	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
Pneumonie	0.0004	0.0000	0.0000	0.0002	0.0000	0.0000	0.0000
Nombre moyen d'occurrence des EI observés dans l'essai	0.97	0.68	0.21	0.71	0.12	0.78	1.30
Nombre moyen d'occurrence des EI modélisés	1.13	0.69	0.21	0.69	1.69	0.79	1.29
Facteur de pondération	86.54%	99.44%	100.07%	102.40%	7.10%	98.18%	100.54%
Probabilité d'occurrence moyenne par cycle (prenant en compte la pondération)	0,0172	0,0193	0,0090	0,0209	0,0037	0,0192	0,0560
Probabilité d'occurrence moyenne annuelle (prenant en compte la pondération)	0,8552	0,8553	0,4018	1,0232	0,994	0,8828	1,9294

► Estimation des proportions de traitements reçus en 2e ligne

Les hypothèses retenues pour définir la répartition des traitements post-progression sont les suivantes :

- 100% des patients reçoivent une 2e ligne de traitement après progression ;
- erlotinib n'est pas pris en compte (SMR insuffisant de la Commission de la transparence dans l'avis du 12 décembre 2018) ;
- la répartition des immunothérapies est : nivolumab 40%, pembrolizumab 10% et atezolizumab 40% (hypothèse de l'industriel) ;
- il n'est pas possible de recevoir plusieurs lignes successives d'immunothérapie ou de pemetrexed.

La distribution des traitements de 2e ligne est fondée sur celle observée dans l'essai IMpower 150 après redressement de certaines valeurs en cohérence avec les hypothèses sus-mentionnées.

La distribution observée en post progression dans le bras BCP de l'essai IMpower 150 est utilisée pour documenter les traitements reçus en post-progression après Platine + paclitaxel + bevacizumab ; Paclitaxel + bevacizumab ainsi que les associations de chimiothérapies avec pemetrexed en redressant les parts de pemetrexed sur les autres traitements. Celle observée dans le bras ABCP est utilisée pour documenter la répartition après ABCP en retirant la proportion de patients ayant reçu une immunothérapie (3%).

Tableau 14. Traitements de 2e ligne

TT post-progression	Post chimio sans PemX	Post Chimio avec PemX	Post ABCP
PemX	31%		78%
Docétaxel	15%	10%	22%
Nivolumab	27%	45%	
Pembrolizumab	5%	10%	
Atelozumab	22%	35%	

Les durées de traitement en 2e ligne ont été estimées à partir du temps passé dans l'état post-progression, simulé par le modèle.

Tableau 15. Durée des traitements de 2e ligne considérés

Comparateur	Durée moyenne de SSP	Durée Moyenne de SG	Durée moyenne de SPP
ABCP	12,92	26,35	13,43
Platine+Pac+ bev	7,86	21,34	13,48
pemetrexed + bevacizumab + sel de platine	7,37	20,34	12,97
pemetrexed + bevacizumab + sel de platine + maintenance pemetrexed	9,35	22,16	12,81
pemetrexed + sel de platine +/- maintenance	8,19 (6,16)	22,8 (16,90)	14,61 (10,74)
paclitaxel + sel de platine	5,33	15,66	10,33

Analyse HAS

Arrêts des traitements de 1re ligne :

Les durées de traitement sont clairement présentées.

Evénements indésirables

La méthode d'estimation de survenue des événements indésirables considérés dans le modèle est clairement décrite.

Traitement de 2e ligne

Les durées de traitement appliquées en 2e ligne ne sont pas clairement présentées, ni discutées. Il est déduit des explications de l'industriel que les traitements de 2e ligne ont été appliqués sur le temps passé en post progression. Cela ne semble pas cohérent avec l'adjonction de coût de fin de vie sur les 3 dernier mois. La validité du choix de retenir des durées de traitement égales à la durée post-progression aurait dû être discutée.

La distribution des immunothérapies se fonde sur un avis antérieur sans justification de la pertinence de les appliquer dans le cadre de cette analyse, ni rappel des sources utilisées pour ces estimations.

5.4 Mesure et valorisation des états de santé

5.4.1 Méthode et données

Sources de données

Les scores d'utilité appliqués sont issus des questionnaires EQ-5D-3L recueillis dans l'essai IMpower 150, valorisés par l'algorithme français.

Dans l'essai, le questionnaire a été collecté :

- à chaque visite pour l'administration des traitements (toutes les trois semaines) ;
- puis à deux reprises après progression (à trois et six mois).

Le taux de remplissage des questionnaires EQ5D 3L était élevé tout au long de l'essai :

- des taux supérieurs à 80% jusqu'au cycle 27 (environ 18 mois d'étude)
- et aux 17 visites suivantes les taux restaient majoritairement au-dessus de 75%.

Méthode d'estimation des scores d'utilité SSP et SPP et de la désutilité liée aux EI

Les utilités spécifiques à chaque bras de traitement n'étaient pas statistiquement significatives. Les scores d'utilité sont supposés indépendants du traitement reçu dans l'analyse de référence.

Le score SSP est estimé en calculant l'utilité moyenne des patients avant progression et sans EI. Le score SPP est estimé en calculant l'utilité moyenne des patients après progression.

Tableau 16. Score d'utilité

Etat de santé	Moyenne
SSP (sans EI)	0,71111
SPP	0,6746

A chaque cycle, une désutilité moyenne est appliquée à la proportion de patients qui ont expérimenté au moins un EI. Cette désutilité correspondant à la différence entre l'utilité moyenne des patients sans EI et l'utilité moyenne des patients avec EI. La valeur du décrément d'utilité lié aux EI est appliquée à chaque comparateur par cycle en fonction de la fréquence et de la durée des EI de grade 3-4 (Tableau 13).

Tableau 17. Valeur du décrément appliquée à chaque comparateur

Options	Décrément d'utilités EI par cycle
ABCP	-0,0472
Sel de platine + paclitaxel + bevacizumab	-0,0472
Sel de platine + pemetrexed avec maintenance	-0,0430
Sel de platine + paclitaxel	-0,0316
Sel de platine + pemetrexed et bevacizumab	-0,0240
Sel de platine + pemetrexed et bevacizumab (avec maintenance)	-0,0437

La désutilité associée à une administration par IV n'a pas été prise en compte.

Des analyses de sensibilité ont été réalisées en prenant en compte l'estimation des utilités tenant compte du délai avant décès sur toute la période ou dans le cadre d'une approche mixte et des données de la littérature.

Analyse de la HAS

La méthode utilisée pour estimer les scores d'utilité associés aux états du modèle est conforme aux recommandations. Concernant la méthode utilisée pour les événements indésirables, elle ne correspond pas à la méthodologie communément utilisée, qui consiste à identifier une désutilité pour chaque EI. L'impact d'une mésestimation de la désutilité associées aux EI est attendu marginal.

5.5 Mesure et valorisation des coûts

5.5.1 Coûts pris en compte

Les coûts pris en compte sont les coûts d'acquisition des traitements, d'administration pour les traitements y compris le transport, liés aux événements indésirables, coûts de suivi de la maladie, coûts des traitements administrés post-progression et de fin de vie.

5.5.2 Mesure, valorisation et calcul des coûts

Tous les coûts sont valorisés en $Euro_{2018}$ (à partir de l'indice des prix à la consommation catégorie Santé de l'INSEE 2018).

Tableau 18. Volumes consommés et coûts unitaires

Ressource	Volume/fréquence	Coûts	Sources
Acquisition des traitements (hors GHS)			
Atezolizumab	1 200mg/3S	[redacted] €/1200 mg	Prix revendiqué
Pemetrexed	500 mg/m^2 J1/21jrs (même posologie en maintenance)	Fresenius Kabi : 602,34€TTC/500mg 126,62€TTC/100mg	JO
Bevacizumab	15 mg/kg/3S (même posologie en maintenance)	[redacted] €/100 mg [redacted] €/400 mg	[redacted]
Administration			
Administration IV	en HDJ	546,26 €	ENCC MCO_{2016} (GHM28Z07Z) ATIH
Transport	A chaque IV : 2 trajets (A/R)	44,65 €	Cours des comptes, 2012 Avis experts % de patients.
Traitement concomitants			
EPO	1 injection/3S (20% des patients sous sels de platine)	694,03€TTC/injection + 7€ acte infirmier	AMELI
Aprétitant	2*80mg (sels de platine)	40,90€	JO
Prédnisolone	50mg sur 3 jrs par 21 jrs (pemetrexed)	1,12€	
Vitamine B12	1 ampoule de 4 mL /3 cycles	GHS	
Acide folique	2 comprimés/jr/cycle	4,70€	

Ressource	Volume/fréquence	Coûts	Sources
Evénements Indésirables			
Hypokaliémie	Fréquences varient selon le traitement reçu. CF. Tableau 13 Pour les EI chroniques, le coût est hebdomadaire.	2 464,98 €	GHM, experts
Anémie		5 734,74 €	Banz 2011 (Banz K 2011)
Diminution de l'appétit		4 335,95 €	
Diarrhée		2 870,36 €	
Fatigue		584,24 €	
Leucopénie		92,72€	
Nausée		2 045,84€	
Neutropénie		92,72€	
Diminution du nb de neutrophiles ou de leucocytes		92,72€	
Déshydratation		3 378,40€	Chouaid et al. 2017 (Chouaid C 2017)
Diminution du nb de plaquettes		206,94€	
Thrombocytopénie		206,94 €	
Pneumonie		5 761,06€	
Neutropénie fébrile		821,52€	Wehler (Wehler 2017)
Hypertension		45,86€	
Protéinurie		2 007,40€	Mickish (Mickisch G 2010)
Colites		3 446,63€	Vouk (Vouk 2016)
Prise en charge de la pathologie			
Consultation spécialiste	Toutes les 3 semaines	40,09€	Ameli avec hypothèse de répartition équivalente pneumologue/oncologue
Forfait prise en charge (sécurité, prise en charge et prélèvement)		9,45€	Table nationale de codage de la biologie et nomenclature des actes avril 2018 Code des actes : 1104, 1804, 1610, 0592, 0522, 1001, 0519, 0514, 1207, 2004
Hémogramme		7,02€	
CRP		2,43€	
Ionogramme		5,94€	
Créatinémie avec estimation du DFG		1,62€	
Bilan hépatique		2,70€	
Bilirubine totale		2,16€	
Gamma GT		1,62€	
Phosphatases alcalines		1,62€	
Bilan thyroïdien		7,29€	
Protéinurie		1,08€	
Radiographie poumons	Toutes les 6 semaines	21,28€	Classification des actes médicaux en vigueur depuis au 1er septembre 2018 Code : ZBQK002, ZBQK002, ZBQK001, ZBQJ001, ZCQK005.
Scanner thoracique avec injection		25,27€	
Imagerie cérébrale		69,00€	
Tomodensitométrie abdominale	Tous les 2 mois	25,27€	
Coûts associés aux traitements envisagés seulement en 2e ligne			
Pembrolizumab	200 mg/3 semaines	1 341,91 €/50 mg 2 683,81€/100 mg	
Nivolumab	240 mg/2 semaines	423,08€/40 mg	
Prednisone (sous docétaxel)	3 jrs/cycle	2,52€/cycle	
Soins palliatifs	Appliqué sur les 3 mois précédant le décès	303,99€/semaine	Chouaid et al. 2004

Descriptif

► Coût associés aux traitements de 1re ligne

Coût d'acquisition des traitements de 1re ligne et de maintenance

Le coût d'acquisition de chaque traitement a été estimé en utilisant les données et hypothèses suivantes :

- les posologies décrites dans les RCP ;
- la distribution autour du poids et de la surface corporelle moyenne retrouvée dans les bras ABCP et BCP de l'essai IMpower 150 (72 kg, 168 cm) pour obtenir un coût par cycle de bevacizumab et de pemetrexed sous l'hypothèse d'absence de perte de reliquat ;
- 100% des patients sous pemetrexed reçoivent son générique ;
- 100% des patients reçoivent une maintenance par bevacizumab jusqu'à progression dans les options avec bevaciumab
- 100% des patients reçoivent pemetrexed en maintenance dans les options avec pemetrexed en maintenance, et inversement 0% dans les options avec pemetrexed sans maintenance associée ;
- l'arrivée des [redacted] est attendue avoir un impact [redacted] sur le prix du bevacizumab.

Pour ABCP, le coût est appliqué aux courbes de durée de traitement.

Tableau 19. Estimation du coût de traitement par cycle

Traitement	Coût totaux par cycle	Nombre de cycles modélisés
ABCP	[redacted]€	[redacted]cycles pour paclitaxel et sels de platine [redacted]cycles pour bevacizumab [redacted]cycles avec atezolizumab
Platine + pemetrexed + maintenance	[redacted]€	[redacted]cycles pour sels de platine [redacted] cycles pour pemetrexed
Platine +paclitaxel	[redacted]€	[redacted]cycles
Platine + paclitaxel+ bevacizumab	[redacted]€	[redacted]cycles pour paclitaxel et sels de platine [redacted] pour bevacizumab
Platine + bevacizumab + pemetrexed	[redacted]€	[redacted]cycles pour sel de platine et pemetrexed [redacted] cycles pour bevacizumab
Platine + bevacizumab + pemetrexed + maintenance par pemetrexed	[redacted]€	[redacted]cycles pour sel de platine [redacted]cycles pour bevacizumab (avec maintenance)

Coût d'administration

Pour les IV, le coût d'administration a été estimé par l'identification du GHM 28Z07Z « Chimiothérapie pour tumeur en séances » et valorisé à partir de l'ENCC MCO 2016.

Le coût d'administration retenu est hors molécules en sus et pondéré par les effectifs des séjours réalisés en établissements publics et privés. Le coût par administration a été estimé à 546,26€ par cycle de traitement (21 jours).

Coût des traitements concomitants

Chimiothérapie à base de sels de platine : un coût moyen des traitements de support estimé à 186,71€ est appliqué à chaque cycle. Il intègre de l'EPO et le coût de son injection à domicile pour 20% des patients, selon avis d'experts et des antiémétiques administrés les jours suivants la chimiothérapie (en phase retardée) estimée en se fondant sur les recommandations AFSOS 2013 reprise dans un avis de la Commission de la transparence de 2016 (HAS 2016). Il est noté que le coût de la dexaméthasone en phase retardée est considéré comme négligeable, seul l'Aprétitant est pris en compte.

Pemetrexed : un coût moyen des traitements de prévention des carences de 5,82€ est appliqué par cycle. Selon les posologies recommandées dans le RCP, de l'acide folique, de la vitamine B12 et de la prednisolone sont administrées en traitement support.

Coût des événements indésirables

Une revue de la littérature a été réalisée pour identifier les coûts unitaires disponibles, principalement la publication de Chouaid et al. 2017 (Chouaid C 2017) qui synthétise les coûts provenant de différentes études dont (Vouk 2016) (Wehler 2017) (Banz K 2011).

En l'absence de données dans la littérature, les consommations de ressources liées à une hypokaliémie ont été estimées sur avis d'experts. L'hypothèse retenue est que 75% des patients sont hospitalisés (valorisé à partir du GHM 10M16X) et 25% reçoivent du potassium par voie orale et une surveillance accrue.

Le coût total des EI par cycle est estimé en appliquant la fréquence des EI.

Tableau 20. Coût moyen hebdomadaire de prise en charge des événements indésirables

	ABCP	Plat+PemX	Plat+Pac	Plat+PemX+Bev	Plat+PemX+Bev+maint	Pal+Pac+Bev
Coût appliqué au 1er cycle	21,65€	34,81€	4,10€	2,14€	24,57€	23,05€

► Coûts de transport

Il est fait l'hypothèse que les patients ont recours à un transport sanitaire uniquement pour l'administration des traitements et pour la prise en charge des EI.

Le rapport de la cours des comptes de 2012 (Cours des comptes 2012) est utilisé pour estimer le coût d'un aller-retour à 74,42€. Selon avis d'experts, 50% à 70% des patients utilisent un transport sanitaire. Une moyenne de 60% est retenue dans le modèle. Considérant cette hypothèse, le coût moyen d'un aller/retour est valorisé à 44,65€ par cycle de traitement ou EI.

► Coûts de la prise en charge de la pathologie

L'estimation des ressources consommées en lien avec le suivi de la pathologie repose exclusivement sur l'avis de deux experts. Le suivi est considéré identique avant et après progression. Il comprend :

- Toutes les trois semaines : une visite une chez l'oncologue ou le pneumologue et des actes biologiques (hémogramme, CRP, Ionogramme, créatinémie avec estimation du DFG, bilan hépatique, bilirubine totale, gamma GT, phosphatases alcalines, bilan thyroïdien, protéinurie si bevacizumab).
- Toutes les six semaines une radiographie des poumons, un scanner thoracique avec injection, une imagerie cérébrale ;
- Tous les deux mois une tomodensitométrie abdominale.

► Coûts des traitements ultérieurs

Les coûts des traitements de 2e ligne sont appliqués au 1er cycle post-progression. Ils comprennent les coûts d'acquisition des traitements, les coûts d'administration, de transport et ceux liés aux EI. Les coûts des traitements de 2e ligne sont des coûts moyens qui tiennent compte de la durée de traitement moyenne pour chaque traitement et de la répartition de l'utilisation des traitements post progression en fonction du traitement reçu en 1re ligne.

Les coûts d'acquisition sont estimés suivant la même méthodologie que celle utilisée pour estimer les coûts de 1re ligne. Les traitements par atezolizumab ou pemetrexed ont un coût par cycle identique pré et post progression. Le docétaxel envisagé seulement comme traitement pros-progression dans le modèle est considéré comme inclus dans le GHS. Les coûts par cycle associés au nivolumab et au pembrolizumab sont respectivement de 3 807,70€ et 5 367,62€.

Les coûts d'administration incluant le transport est de 590,91€ (identique à la 1re ligne).

Les coûts de traitements concomitants sont pris en compte pour pemetrexed (de manière identique à la 1re ligne) et pour docétaxel (seul coût considéré comme non inclus au GHM est la prednisone a raison de 3 jours de traitement par cycle).

Les coûts associés aux EI en 2e ligne sont issus du rapport technique du modèle d'efficience déposé pour atezolizumab en 2e ligne.

Tableau 21. Coûts liés aux EI associés aux traitements de 2e ligne

Traitement	Coût des EI/cycle
Atezolizumab	13,76€
Nivolumab	5,34€
Pembrolizumab	3,44€
Pemetrexed	199,57€
Docetaxel	201,71€

Coûts de fin de vie

Un coût de fin de vie est appliqué au moment du décès de chaque patient dans le modèle. Ce coût provient d'une étude de 2004 (Chouaïd C1 2004) qui rapporte le coût sur 3 mois d'un patient atteint de CBNPC avancé en incluant les coûts des soins palliatifs.

Intégration dans le modèle

Le Tableau 22 récapitule les coûts appliqués par poste de coût selon le traitement reçu.

Tableau 22. Coût par état de santé, traitement et évènements indésirables – analyse de référence

	ABCP	Plat + PemX +maint	Plat+Pacl	Plat+bev+pemX	Plat+bev+pemX avec maint	Plat+Bev+Pac
SSP						
Acquisition (au 1er cycle)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Administration	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
EI	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Suivi	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

SPP						
Coût pondéré de 2e ligne (au 2e cycle)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Fin de vie	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Analyse HAS

La méthode d'identification, de mesure et de valorisation des ressources consommées est claire et conforme aux recommandations.

Concernant la méthode qui permet d'estimer le coût total associé aux traitements de 2e ligne manque de clarté : le coût des EI appliqué en 2e ligne n'est pas détaillé ; l'estimation de la durée des traitements de 2e ligne n'est pas clairement présentée, la concordance entre la durée de traitement de 2e ligne et l'application de coûts de fin de vie n'est discutée, la mention d'un cycle sans traitement de 2L (tableau 55) n'est pas détaillée.

Concernant les coûts de transports, il est noté que l'estimation des coûts de transports se fonde sur le rapport de la cours des compte de 2012 (Cours des comptes 2012) alors qu'un rapport plus récent est disponible (2016).

Il est noté une surestimation des coûts de dispensation de pharmacie (coût appliqué par comprimé et non par boite), toutefois attendue être marginale.

L'estimation des coûts de prise en charge reposant sur l'estimation de deux experts est fragile, mais il n'est pas attendu que cette variable ait un impact significatif sur les résultats (pas de différence de coûts introduite entre les états).

Concernant l'estimation des coûts de fin de vie, le choix de se référer à une donnée issue de la littérature non française de 2004 plutôt que de prendre en compte les GHM de soins palliatifs 23Z02Z n'a pas été discuté.

5.6 Processus de validation

5.6.1 Validation interne du modèle

Plusieurs tests ont été mis en place pour tester la validité interne du modèle. En particulier, les tests suivants ont été réalisés :

- contrôle qualité des fonctionnalités techniques,
- logique des résultats générés ;
- identification des erreurs d'écriture dans les formules,
- test des valeurs extrêmes.

5.6.2 Validation

► Validation des sorties du modèle en terme de survie

Validation des résultats par rapport aux données de l'essai et à des données externes

Les sorties du modèle ont été considérées comme proches de celles rapportées dans les différents essais cliniques par les experts cliniques interrogées et ont été comparées pour différents endpoints à ceux d'études en vie réelle.

Trois études de vie réelle françaises et deux sources internationales ont été identifiées :

- Etude EOLE : Etude de cohorte observationnelle menée par Roche (112 centres), sur une cohorte de patients atteints de CBNPC et traités par Avastin® et qui a porté sur 407 patients avec un CBNPC non-épidermoïde stade avancé ;
- KBP 2010 : Etude rétrospective, multicentrique et observationnelle, conduite par le collège des pneumologues des hôpitaux généraux en 2010 dans 104 centres et qui a porté sur 7 051CBNPC non-épidermoïde ;
- BMF France : Etude multicentrique et observationnelle issue d'un programme national français financé par l'INCa. Patients inclus entre avril 2012 et avril 2013 dans 28 centres de génétique régionaux français et qui a porté sur 17 664 CBNPC stade avancé
- Etudes observationnelles ARIES et Sail (Roche) ;
- Base de données Flatiron (US).

Tableau 23. Comparaison entre les données de survie de l'essai IMpower 150, issues d'études de vie réelle et celles simulées par le modèle pour la SSP

Endpoints	Modèle BCP (weibull)	ABCP (weibull)	IMpower 150 BCP	IMpower 150 ABCP	EOLE	BMF	Sail	ARIES
Médiane (mois)	6,90	9,89	6,78	8,41	6,9	8,3	7,8	6,6
% de patients vivants								
à 12 mois	21,5%	42,3%	20,1%	38,2%	24,0%	38%	-	-
à 18 mois	6,3%	25,2%	7,9%	27,5%	11%	-	-	-

Tableau 24. Comparaison entre les données de survie de l'essai IMpower 150, issues d'études de vie réelle et celles simulées par le modèle pour la SG

End-points	Modèle BCP (expo)	Modèle BCP (weibull)	Modèle ABCP (expo)	ABCP (weibull)	IMpower 150 BCP	IMpower 150 ABCP	EOLE	Sail	KBP	BMF	NLCA UK	Flatiron (BCP)
Médiane	15,41	15,64	20,47	20,01	14,95	20,01	12,8	14,6	-	-	-	10,82
% de patients vivants												
à 12 mois	57,98	59,34	66,65	67,68	60,55	68,64	52,8	-	55,2	54	-	45,80
à 24 mois	34,87	33,59	44,42	42,98	35,54	45,09	-	-	-	-	-	24,34
à 60 mois	8,08	5,56	13,15	9,61	30,42	33,4	-	-	-	-	5	8,17

Tableau 25. Comparaison entre les données de survie issues d'études de vie réelle et celles simulées par le modèle pour la SG de Platine+ Pemetrexed + maintenance

Endpoints	Modèle Plat+PemX+Maintenance 69%	Flatiron sans maintenance	Faltiron avec maintencance
Médiane	15,41	9,6	20,78
% de patients vivants			
à 12 mois	585,05%	43,73%	73,86%
à 24 mois	34,08%	25,26%	43,69%
à 60 mois	6,99%	8,28%	12,32%

Validation des sorties du modèle par rapport aux données d'entrée (essai IMpower 150)

Les HR ponctuels à 5 et 10 ans de la SG modélisés sont moins favorables au produit par comparaison aux HR de l'essai IMpower 150. Les HR ponctuels à 5 et 10 ans de la SSP sont plus favorable au produit évalué par comparaison aux HR de l'essai IMpower 150.

Tableau 26. HR de l'essai IMpower 150 et HR ponctuels des extrapolations de la SSP et SG à 5 et 10 ans

	ABCPvs BCP (IMpower 150)	HR ponctuel 5 ans vs BCP	HR ponctuel à 10 ans vs BCP
SSP	0,59	0,41	0,38
SG	0,78	0,85	0,88

Les courbes de survie modélisées pour les différents comparateurs ont également été confrontées à celles directement issues des essais cliniques. Les extrapolations semblent constituer une projection raisonnable.

Concernant les durées de traitements, les durées simulées ont été comparées aux données de l'essai IMpower 150.

Tableau 27. Comparaison des durées de traitement simulées et observées dans l'essai IMpower150 pour atezolizumab et bevacizumab dans ABCP et BCP

Comparateurs		Atezolizumab dans ABCP	Bevacizumab dans ABCP	BCP
Moyenne DDT (mois)	IMpower 150	ND	ND	ND
	Extrapolation	13,0	10,2	6,8
Médiane DDT (mois)	IMpower 150	8,3	6,8	5,1
	Extrapolation	9,0	7,1	4,6
Proportion sous TT à 3 mois (%)	IMpower 150	77,9	71,5	68,4
	Extrapolation	79,5	74,5	64,4
Proportion sous TT à 12 mois (%)	IMpower 150	36,7	30,6	16,0
	Extrapolation	39,9	30,9	17,2
Proportion sous TT à 24 mois (%)	IMpower 150	21,9	12,1	3,0
	Extrapolation	15,7	9,3	2,8

► Validation externe des données d'utilité

Données d'utilité

Une revue de la littérature systématique a été réalisée en février 2018, afin de pouvoir comparer les données issues de l'essai aux données publiées disponibles dans le CBNPC. L'étude de Chouaid et al (Chouaid, Agulnik et Goker 2013) a été considérée comme la plus pertinente car elle se fonde sur 263 patients et qu'elle est la plus récente parmi les deux études les plus utilisées (l'autre étant celle de Nafees et al (Nafees, Stafford et Gavriel 2008)).

Afin de valider la cohérence entre les données de l'essai et celle de la publication de Chouaid et al, les paramètres de la publication de Chouaid ont été utilisés en tenant compte du pourcentage de patients au stade IV de la maladie dans l'essai IMpower (80%).

Tableau 28. Paramètres de Chouaid et al. 2013

Description	Utilité
Intercept	0,77
Stade IV	-0,07
Sans progression	0,00
Après progression	-0,04

Tableau 29. Valeurs d'utilités associées à la présence de la progression ou non Chouaid versus utilités calculées dans IMpower 150

Etat du modèle	Chouaid et al. (2013)	IMpower 150
Pré-progression	0,7138	0,7111
Post-progression	0,6738	0,6746

Analyse de la HAS

La démarche mise en œuvre pour la validité interne et externe du modèle est bien décrite et en accord avec les données disponibles. L'absence de validation des durées de traitement de 2e ligne est toutefois regrettée.

Il est noté que les survies modélisées sont favorables à ABCP sur la SSP par rapport à ce qui est observé dans IMpower 150. Le modèle pourrait donc être favorable au traitement évalué en termes de SSP.

Les données de la publication de Chouaid et al. sont cohérentes avec celles issus de l'essai IMpower. (-0,51%

5.7 Résultats et analyses de sensibilité

5.7.1 Analyse de référence retenue par l'industriel

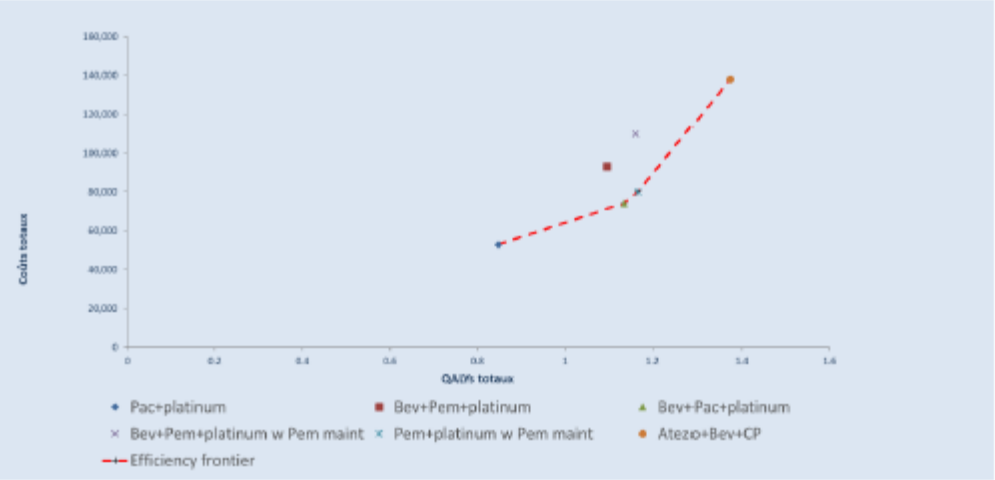
► Résultat de l'étude d'efficience

Dans l'analyse de référence retenue par l'industriel et dans la population de l'indication, la frontière d'efficience (hors pembrolizumab en association) se compose de sel de platine + paclitaxel, sel de platine + paclitaxel+ bevacizumab, sel de platine + pemetrexed et atezolizumab + bevacizumab + carboplatine + paclitaxel (ABCP). Le RDCR de ABCP versus sel de platine + pemetrexed en 1re ligne est estimé à 281 217€/QALY. Cela représente un gain de 0,21 QALY pour un surcoût de 58 088€ (Tableau 30).

Deux sous-populations ont été analysées. Les analyses chez les patients sans mutation EGFR et ALK reposent sur les critères principaux de l'essai IMpower150, tandis que les analyses chez les patients avec mutation ne peuvent être considérées qu'à titre exploratoire.

Dans la sous-population sans mutation EGFR et ALK, le RDCR d'atezolizumab est estimé à 294 307€ (+4,7%)

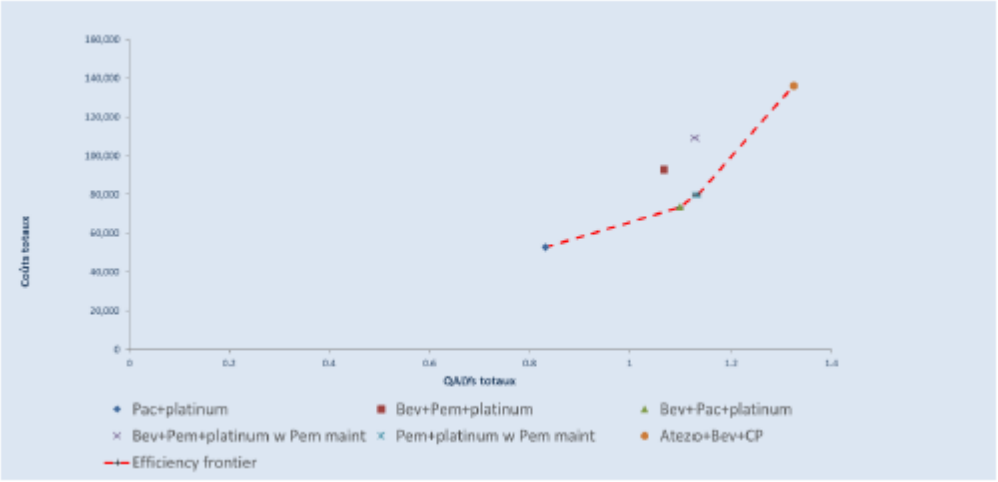
Tableau 30. Ensemble des résultats selon la population considérée

	Résultats	Frontière d'efficience
Population totale de l'indication		

	Coûts to-taux	AV	QALY	RDCR en QALY	RDCR années de vie
Plat + pac	52 867€	1,25	0,85	-	-
Plat + pac+ bev	74 091€	1,69	1,13	49 097€	49 097€
Plat + Pemx +maintenance	80 069€	1,74	1,17	187 652 €	120 849 €
Plat + PemX + bev	93 127€	1,61	1,10	Dominée	
Plat + Pemx + bev + maint pemX	109 898€	1,73	1,16	Dominée	
ABCP	138 157€	2,05	1,37	281 217 €	183 503 €

Sous population non mutés EGFR/ALK-

	Coûts totaux	AV	QALY	RDCR en QALY
Plat + pac	52 801€	1,23	0,83	-
Plat + pac+ bev	73 454€	1,64	1,10	76 772€
Plat + PemX	79 707€	1,68	1,13	204 677€
Plat + PemX + bev	92 847€	1,57	1,07	Dominée
Plat + Pemx + bev + maint pemX	109 239 €	1,68	1,13	Dominée
ABCP	136 143€	1,98	1,32	294 307€



Sous

population EGFR/ALK+ (exploratoire)

	Coûts totaux	AV	QALY	RDCR en QALY
Plat + pac	53 214€	1,42	0,96	-
Plat + pac+ bev	77 67(€	2,06	1,39	57 685€
Plat + Pemx	81 98'€	2,15	1,44	76 087€
Plat + PemX + bev	95 393€	1,83	1,25	Dominée
Plat + Pemx + bev + maint pemX	113 107€	2,14	1,44	Dominée
ABCP	158 210€	3,07	2,05	124730€

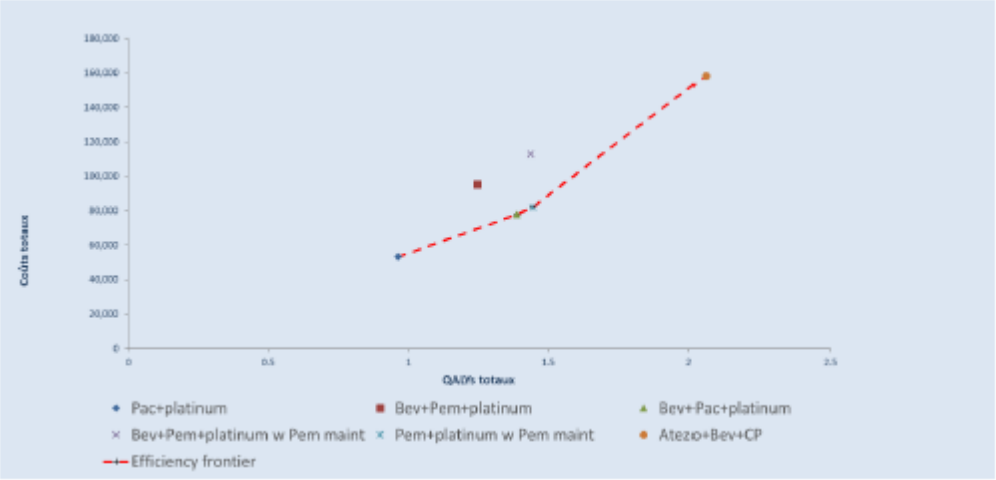


Tableau 31. Ensemble des résultats de l'analyse de coûts et des résultats de santé désagrégés selon la population considérée

Population totale de l'indication

Résultats de l'analyse de coûts

Poste	ABCP	Plat + Pemx +maint	Plat + pac	Plat + pac+ bev	Plat + PemX + bev	Plat + Pemx + bev + maint pemX
Acquisition	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Administration	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Suivi	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
EI	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Post-Progression	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Palliatifs	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
TOTAL	**138 157€**	**80 069€**	**52 867€**	**74 091€**	**93 127€**	**109 898€**

Résultats de santé

		SSP	SPP	Désutilité	Total
ABCP	AVV	1,010	1,042	NA	2,05
	QALY	0,681	0,741	-0,049	1,37
Plat + Pemx +maintenance	AV	1,072	0,664	NA	1,74
	QALY	0,723	0,472	-0,029	1,17
Plat + pac	AV	0,814	0,440	NA	1,25
	QALY	0,549	0,313	0,014	0,85
Plat + pac+ bev	AV	1,045	0,642	NA	1,69
	QALY	0,705	0,456	-0,026	1,13
Plat + PemX + bev	AV	1,007	0,605	NA	1,61
	QALY	0,679	0,430	-0,015	1,10
Plat + Pemx	AV	0,97	0,75	NA	1,73

+ bev + maint pemX		1	8			
	QALY	0,655	0,539	-0,033	1,16	

Sous population non mutés EGFR/ALK-

Poste	ABCP	Plat + PemX	Plat + pac	Plat + pac+ bev	Plat + PemX + bev	Plat + Pemx + bev + maint pemX
Acqu	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Adm	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Suivi	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
EI	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Post-Prog	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Palliatifs	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
TOTAL	**136 143€**	**79 707€**	**52 801€**	**73 454€**	**92 847€**	**109 238€**

		SSP	SPP	Désutilité	Total
ABCP	AV	0,941	1,036	NA	1,98
	QALY	0,635	0,737	-0,048	1,32
Plat + PemX	AV	1,027	0,657	NA	1,68
	QALY	0,693	0,467	-0,026	1,13
Plat + pac	AV	0,793	0,437	NA	1,23
	QALY	0,535	0,311	-0,014	0,83
Plat + pac+ bev	AV	1,003	0,633	NA	1,64
	QALY	0,676	0,450	-0,026	1,10
Plat + PemX + bev	AV	0,971	0,601	NA	1,57
	QALY	0,635	0,428	-0,014	1,07
Plat + Pemx + bev + maint pemX	AV	0,931	0,750	NA	1,68
	QALY	0,628	0,533	-0,033	1,13

Sous population EGFR/ALK+ (exploratoire)

Poste	ABCP	Plat + PemX	Plat + pac	Plat + pac+ bev	Plat + PemX + bev	Plat + Pemx + bev + maint pemX
Acq	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Adm	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Suivi	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
EI	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Post-Prog	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Palliatifs	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
TOTAL	**158 210€**	**81 984€**	**53 214€**	**77 675€**	**95 393€**	**113 107€**

		SSP	SPP	Désutilité	Total
ABCP	AV	1,979	1,094	NA	3,07
	QALY	1,335	0,778	-0,058	2,065
Plat + PemX	AV	1,434	0,712	NA	2,15
	QALY	0,968	0,507	-0,031	1,44
Plat + pac	AV	0,969	0,456	NA	1,42
	QALY	0,653	0,324	-0,014	0,96
Plat + pac+ bev	AV	1,387	0,676	NA	2,06
	QALY	0,936	0,481	-0,029	1,39
Plat + PemX + bev	AV	1,193	0,641	NA	1,83
	QALY	0,805	0,456	-0,015	1,25
Plat + Pemx + bev + maint pemX	AV	1,337	0,801	NA	2,14
	QALY	0,902	0,570	-0,035	1,44

5.7.2 Analyse de l'incertitude

► Incertitude associée aux choix structurants de l'évaluation (population totale de l'indication)

Les analyses de sensibilité testant l'impact des choix structurants sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 32. Résultat des analyses de sensibilité testant l'impact des choix structurants

Analyse de référence	Analyse de sensibilité	Compara-teur sur la FE	RDCR (€/QALY)	Δ(%) vs AR
Sans vinorelbine/gemcitabine	**Avec**	**Plat+PemX**	**281 217 €**	**0%**

► Incertitude associée aux hypothèses et choix de modélisation

Tableau 33. Résultat des analyses de sensibilité testant l'impact des hypothèses et choix de modélisation

	Scénario				Résultats AR 281 217€	
	Nom	**AR**	**Analyse de sensibilité**	**Compara-teur sur la FE**	**RDCR (€/QALY)**	**Δ(%) vs AR**
Extrapolation	SSP	Weibull	Log-logistique	Pe-metrexed + platine	261 757 €	-6,92%
	SG	Weibull	Exponentielle	Pe-metrexed + platine	244 870 €	-12,93%
	Effet traite-ment après 5 ans	Arrêt	Maintien de l'effet après 5 ans	Pe-metrexed + platine	268 339€	-4,58%
Effet traitement	Meta-analyse	Polynôme fractionnaire et effets fixes	Risque constant	BPC	228 694€	-18,68%

			Exclusion de Plat+Pem et Plat+Pem+bev	BPC	228 599€	-18,71%
			Effets aléatoires	Pe-metrexed + platine	276 877 €	-1,54%
Hypothèses sur les traitements	Durée traite-ment	ABCP extrapo-lation des courbes de durée de trai-tement	SSP pour Atezolizumab	Pe-metrexed + platine	311 902 €	+10,91%
	Traitements SPP	L2 incluse	L2 exclue	BPC	424 658€	+51,01%
		coûts de L2 avec les parts de marché issues d'IMpower150	coûts de L2 avec les parts de marché is-sues de Kantar Health	BPC	294 264€	+4,64%
Qualité de vie	Utilité	utilité pré et post progres-sion	en fonction du délai avant décès	Pe-metrexed + platine	282 667€	+0,52%
			Approche mixte (IM-power 150) + délai avant décès (5 se-maines)	Pe-metrexed + platine	281 118€	-0,04%
			Chouaid et al.	Pe-metrexed + platine	279 770€	-0,51%
Coûts	Prix de beva-cizumab	[redacted]	[redacted]	Pe-metrexed + platine	[redacted]	[redacted]
	Prix d'atezolizuma b	€	[redacted]	Pe-metrexed + platine	[redacted]	[redacted]
			[redacted]	Pe-metrexed + platine	[redacted]	[redacted]
			[redacted]	Pe-metrexed + platine	[redacted]	[redacted]

► Analyse de sensibilité probabiliste (ASP)

L'analyse de sensibilité probabiliste a été réalisée sur 1000 simulations.

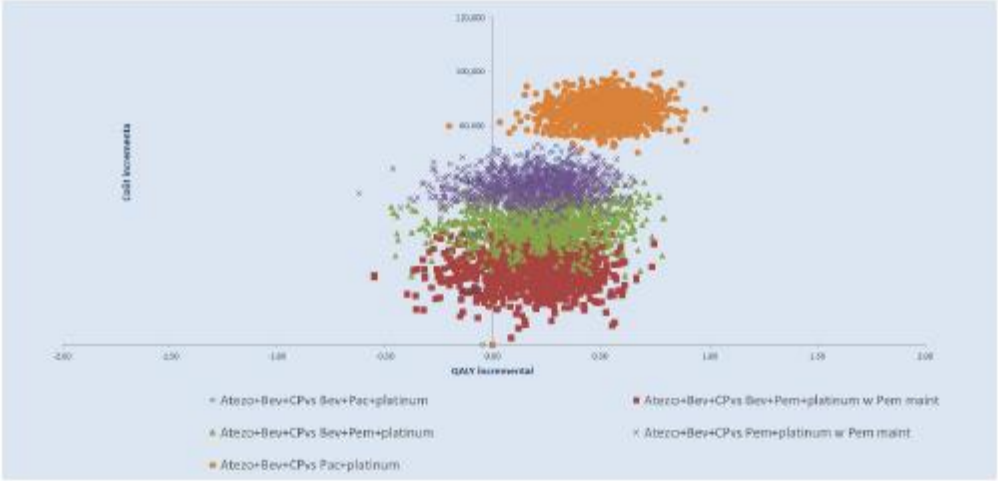
Les différentes variables intégrées dans l'analyse de sensibilité probabiliste sont :

- les paramètres des extrapolations pour la SG, SSP et SPP (loi normale multi variée) ;
- les probabilités d'occurrence des EI (loi log normale) ;
- les utilités (loi normale multi variée);
- les coûts (loi log-normale) ;
- les polynômes fractionnaires de la méta-analyse (CODAs) ;
- les parts de marché post-progression (loi bêta).

Les paramètres de la distribution ont été estimés à partir de l'estimation de l'espérance et de la variance du paramètre. Lorsqu'aucune estimation de la variance n'était disponible, cas des parts de marché des traitements post-progression, une variance de 10% est postulée.

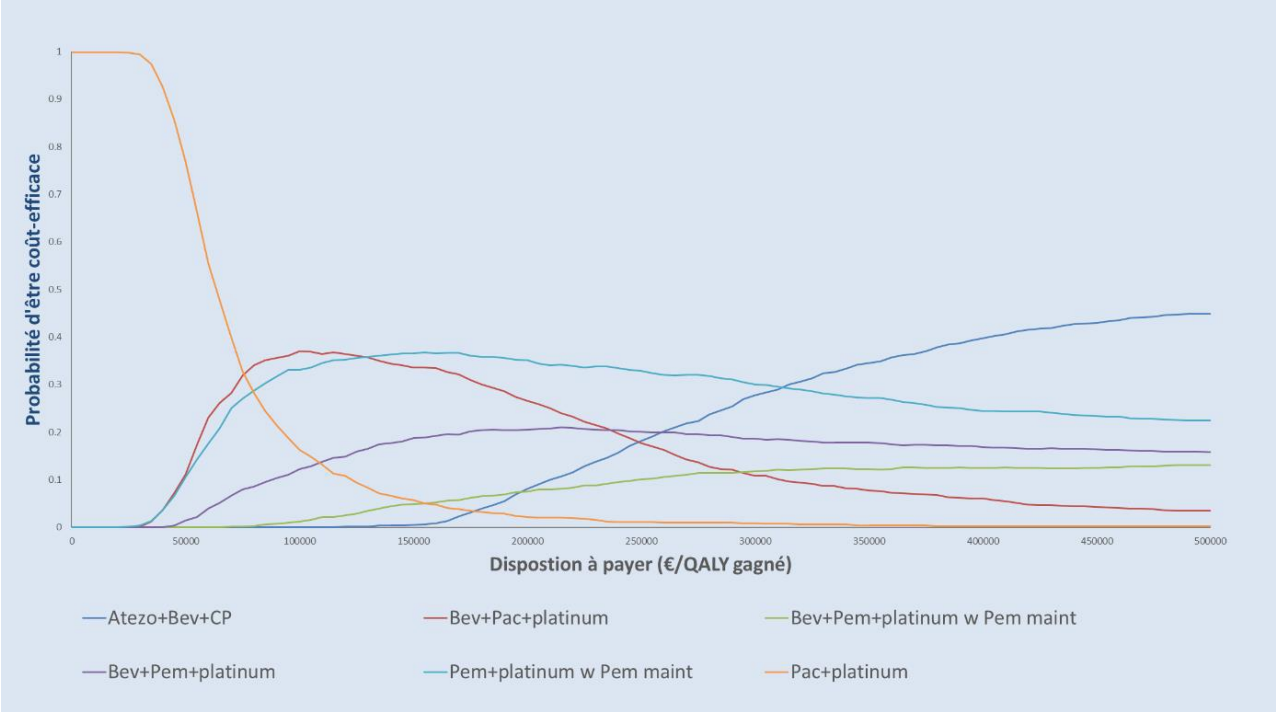
Le RDCR moyen associé à la comparaison ABCP vs platine + pemetrexed était de 294 299€/QALY. Vis-à-vis de chacun des comparateurs étudiés, ABCP est toujours plus coûteuse. Par rapport à platine + pemetrexed, ABCP est plus cher et plus efficace dans 84,10% des simulations.

Figure 3. Plan coût-résultat



Pour une disposition à payer de 150 000€ €/QALY, la probabilité pour ABCP de maximiser le bénéfice net est de 0,52% (sans pembrolizumab en association). Au-delà de 300 000€/QALY, ABCP a la probabilité la plus élevé de maximiser le bénéfice net (sans pembrolizumab en association). Avec des dispositions à payer de 500 000€/QALY, ABCP a une probabilité de 44,89% de maximiser le bénéfice net (sans pembrolizumab en association).

Figure 4. Courbe d'acceptabilité



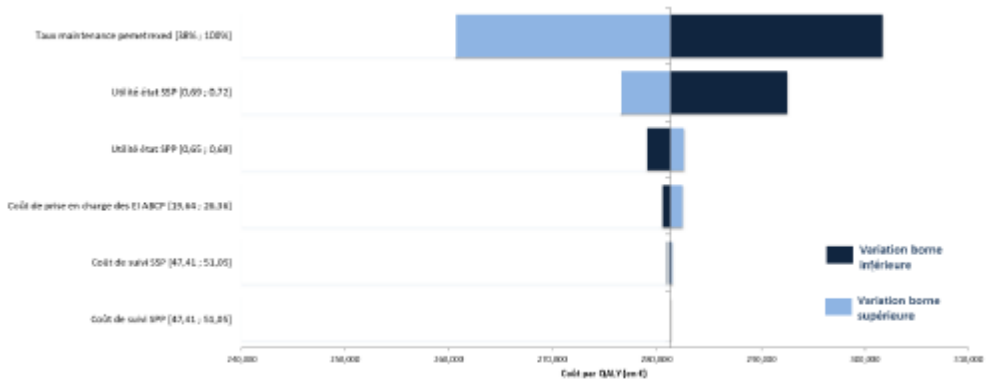
► Analyses de sensibilité déterministe (ASD)

Les bornes testées pour les paramètres sont fondées sur les intervalles de confiance issus des sources retenues pour documenter chaque paramètre.

Les paramètres qui impactent le plus la valeur du RDCR sont liés à :

- le taux de maintenance par pemetrexed
- les données d'utilité, notamment en SSP.

Tableau 34. Tornado (ABCP vs Plat + PemX)



Concernant les analyses de sensibilité autour des analyses en sous-population, le sens des variations associées aux analyses de sensibilité déterministes sont proches. Il est à noter que l'analyse de sensibilité probabiliste concernant la population ALK/EGFR+ présente un plan coût efficacité avec des points beaucoup plus dispersés.

5.7.3 Analyse complémentaire

Suite à l'échange technique, une analyse complémentaire restreinte aux données issues de l'essai IMpower 150 a été réalisée par l'industriel.

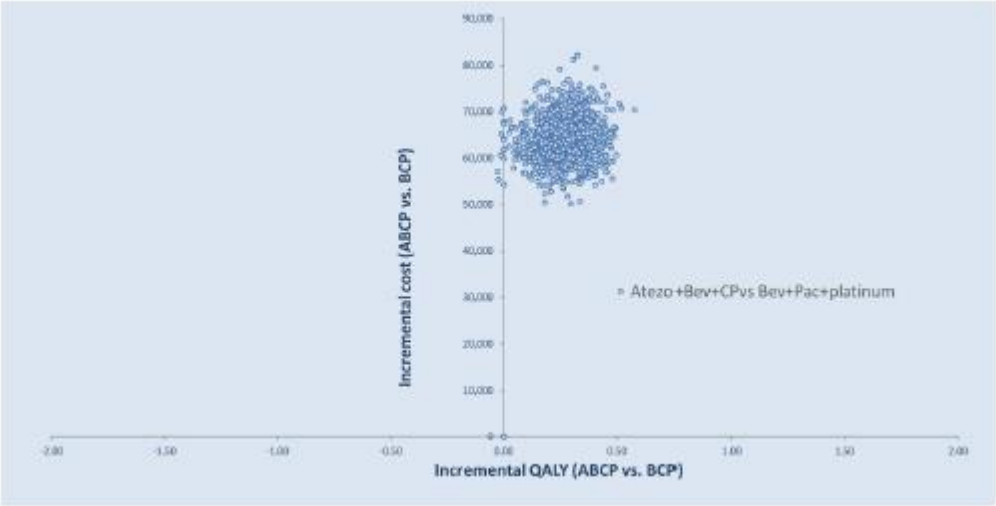
Tableau 35. Résultats de l'analyse

	Coûts totaux	AV	QALY	RDCR en QALY
BCP	73 883,61 €	1,59	1,07	-
ABCP	138 094,46 €	2,02	1,35	229 594,16 €

Analyses de sensibilité probabiliste

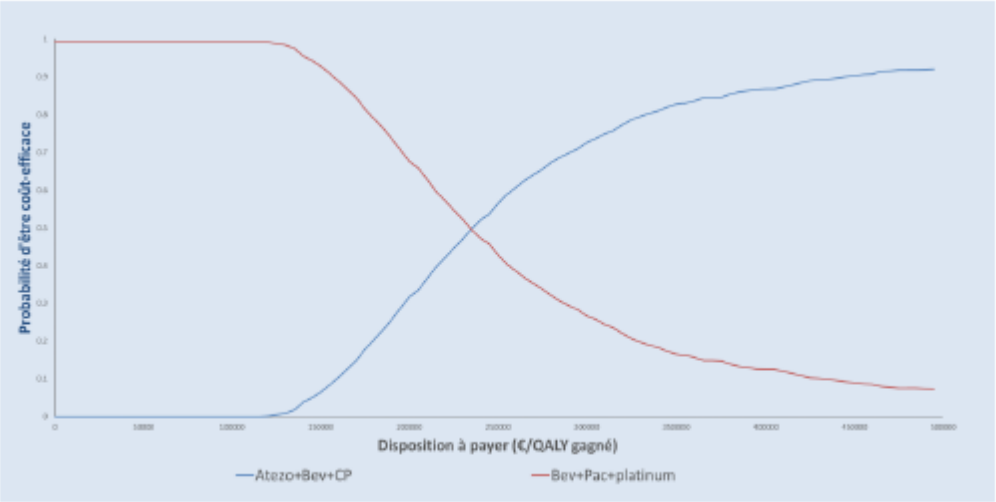
Par rapport à BCP, ABCP est plus cher et plus efficace dans 99,5% des simulations.

Figure 5. Plan coût efficacité



Avec des dispositions à payer respectivement de 250 000€/QALY et 350 000 €/QALY, ABCP a la probabilité la plus forte d'être coût effiacié avec une probabilité de 56,3% et de 82,6%.

Figure 6. Courbes d'acceptabilité



5.8 Discussion et conclusion

5.8.1 Discussion par l'industriel des résultats

L'industriel conclut que l'analyse de référence est robuste. L'analyse de sensibilité déterministe montre une incertitude maîtrisée, le paramètre ayant la plus grande influence étant le taux de maintenance pemetrexed, avec une variation de + ou – 7% du RDCR. De manière similaire à l'analyse déterministe, l'analyse probabiliste montre que l'incertitude est liée à l'approche utilisée pour les utilités. Par ailleurs, le prix d'atezolizumab a aussi un impact important sur les résultats. Les 17 analyses menées montrent une incertitude bien contrôlée autour des choix structurants de l'analyse de référence. Il est à noter que les choix méthodologiques qui modifient la frontière d'efficience sont les analyses relatives à la méta-analyse en réseau et celles sur les coûts de 2e ligne.

Pour l'industriel l'évaluation a pour points forts :

- D'intégrer des comparateurs reflétant la pratique actuelle française, via les données de l'étude Kantar Health 2018, et en accord avec les recommandations françaises ;
- De s'appuyer sur les données des essais cliniques ;
- Des extrapolations confortées par des études en vie réelle ainsi que par l'avis d'experts.

La limite principale de l'analyse repose sur l'impossibilité d'intégrer de façon robuste l'association pembrolizumab + pemetrexed + sels de platine, du fait d'une incertitude majeure concernant la maturité des données de survie globale.

En conclusion, l'industriel souligne que le RDCR présenté est économiquement pertinent puisqu'il compare ABCP à la stratégie la plus utilisée sur le marché actuellement, c'est-à-dire le pemetrexed en association au sel de platine, avec une maintenance pemetrexed. Le RDCR est élevé mais répond à un besoin médical important, en particulier chez les patients présentant une mutation EGFR ou ALK, chez qui aucune immunothérapie ne dispose d'une AMM en 1re ligne après échec des TKI.

5.8.2 Analyse et conclusion de la HAS

► Résultats de l'étude médico-économique

► Résultats de l'étude médico-économique

L'industriel a choisi de ne pas présenter d'analyse incluant le pembrolizumab en association alors que cette demande a été clairement formulée lors de l'échange technique et que des méthodes auraient pu palier les limites identifiées par l'industriel concernant les données de survie globale.

Considérant la plausibilité que ce comparateur modifie la frontière d'efficience, ce choix invalide toute interprétation des résultats présentés par l'industriel en termes d'efficience.

Pour autant, ils fournissent une information sur les coûts et bénéfices attendus de l'introduction d'ABCP par rapport aux thérapies disponibles avant l'arrivée des immunothérapies. L'industriel présente une comparaison d'ABCP versus sel de platine + pemetrexed, qui est l'association plus souvent prescrite en vie réelle.

Le résultat présenté par l'industriel n'est pas valide dans la mesure où des coûts d'immunothérapies ont été appliqués en 2e ligne au comparateur, sans prendre en compte l'efficacité supplémentaire associé à ces immunothérapies. Le seul résultat économique interprétable est issu de l'analyse sans coût de 2e ligne, avec un bénéfice d'ABCP versus sel de platine + pemetrexed de 0,36 années de vie (4,3 mois) et 0,24 QALY pour un surcoût de 81 675 €, soit un ratio de 340 312 €/QALY[2].

Dès lors que l'on ne prend pas en compte les coûts de 2e ligne, l'association sel de platine + pemetrexed est dominée.

La seule analyse qui permette de prendre en compte la 1re et la 2e ligne de traitement est l'analyse réalisée à partir des données issues de l'essai IMpower150. L'adjonction de l'atezolizumab au traitement BCP permet de gagner 0,28 QALY pour un surcoût de 64 211 €, soit un ratio de 229 594 €/QALY[3].

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

La principale source d'incertitude dans l'analyse présentée par l'industriel est l'absence du principal comparateur d'atezolizumab en association en première ligne, à savoir le pembrolizumab en association. Ce choix méthodologique invalide l'évaluation de l'efficience d'atezolizumab.

Concernant les analyses économiques qui permettent d'évaluer les conséquences de la substitution d'atezolizumab en association à un autre produit, la principale source d'incertitude est associée à la prise en compte des coûts de 2e ligne de traitement, qui n'est pas cohérente avec les données d'efficacité disponibles. Par ailleurs, l'estimation de ces coûts souffre de plusieurs limites développées dans l'analyse critique.

Considérant l'analyse versus sel de platine + pemetrexed, sans les coûts de 2e ligne, l'incertitude sur les résultats ne peut pas être quantifiée, puisque l'industriel n'a pas présenté d'analyse de sensibilité probabiliste ou déterministe.

Considérant l'analyse versus BCP, l'incertitude a été explorée. L'incertitude paramétrique est importante, puisqu'il faut accepter d'augmenter sa disposition à payer de 52% (350 000 €/QALY) pour atteindre une probabilité de 80% que le choix d'ajouter atezolizumab à BCP maximise le bénéfice net.

Il est noté que toutes ces analyses ont été faites sous une hypothèse de [redacted] de bevacizumab [redacted] qui devra être confirmée pour garantir la transposabilité des estimations de coûts évoquées.

L'analyse réalisée chez les patients porteurs d'une mutation ALK ou EGFR aurait pu apporter une information intéressante, car atezolizumab est la première immunothérapie disponible dans cette population. Cependant, le niveau d'incertitude sur le résultat présenté par l'industriel n'est pas

[2] Pour rappel, ces ratios ne sont pas estimés sur la frontière d'efficience, ils ne peuvent donc pas être interprétés en termes d'efficience. Ils traduisent juste le coût nécessaire à consentir pour gagner un QALY supplémentaire en substituant un produit à un autre.

acceptable considérant le caractère exploratoire des données cliniques sur lesquelles elle repose et sur la prise en compte des coûts de 2e ligne.

► Conclusion

L'efficience de l'atezolizumab en association n'est pas démontrée en 1re ligne de traitement du CBNPC non épidermoïde.

Deux informations économiquement pertinentes peuvent être extraites de l'analyse de l'industriel :

- les conséquences économiques de la substitution d'atezolizumab en association au doublet sel de platine et pemetrexed, option thérapeutique la plus fréquente en France, sont une augmentation des coûts de 1re ligne de 81 675 € pour un gain de 0,24 QALY.
- l'adjonction de l'atezolizumab au traitement BCP génère une augmentation des coûts totaux de 64 211 € pour un gain de 0,28 QALY, en prenant en compte la 1re et la 2e ligne de traitement.

6. Annexe 4 : Synthèse de l'analyse critique de l'analyse d'impact budgétaire

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP
Objectif	
Etudier les conséquences financières sur les dépenses de l'Assurance Maladie de l'introduction, dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC métastatique et non épidermoïde en 1re ligne de traitement: - De la spécialité TECENTRIQ® (atezolizumab) en association a bevacizumab paclitaxel et sels de platine, - De l'arrivée concomitante des immunothérapies en association (ABCP + PPP).	Conforme
Choix structurants	
Perspective : AMO	Conforme
Horizon temporel : 3 ans	Conforme
Population cible 18 929 patients traités dont 17 033 sans mutation EGFR/ALK+) et 1 896 avec mutations activatrices EGFR/ALK+.	Conforme
Scénarii comparés Analyse 1 : Scénario SANS ABCP en 1re ligne, mais avec pembrolizumab en association. Scénario AVEC ABCP en 1re ligne. Analyse 2 (retenue par la HAS) : Scénario sans les immunothérapies en association Scénario AVEC les immunothérapies en association. Comparateurs en 1re ligne : - Pembrolizumab en monothérapie pour les patients exprimant fortement le PD-L1 (PD-L1≥50%) - Sel de platine associé à pemetrexed et pembrolizumab -Sel de platine associé à pemetrexed +/- maintenance avec pemetrexed -Sel de platine associé à paclitaxel -Sel de platine associé à pemetrexed et bevacizumab +/- maintenance avec pemetrexed et bevacizumab -Sel de platine associé à paclitaxel et bevacizumab +/- maintenance avec bevacizumab. Les traitements de maintenance sont prescrits à la suite de la phase d'induction chez les patients répondeurs.	Conforme

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP
Méthode et hypothèses	
Estimation du coût total de prise en charge d'une nouvelle cohorte incidente de patients prise en charge chaque année entre 2020 et 2022 en considérant le coût total moyen et les parts de marchés de chaque régime thérapeutique dans chacun des scénarios. Trois cohortes incidentes sur les années 2020 à 2022 sont prises en compte ainsi qu'une proportion de patients ayant initiée un traitement de 1re ligne en 2019. L'analyse d'impact budgétaire s'appuie sur l'estimation des durées de traitements issus du modèle d'efficience et du modèle d'impact budgétaire soumis dans le cadre de la demande de remboursement d'atezolizumab en 2e ligne. Par hypothèse, 50% des patients traités en 1re ligne reçoivent une 2e ligne de traitement.	Prise en compte en 2020 une proportion de patients qui a initié son traitement en 2019 avec un impact non négligeable sur le différentiel de coût entre le monde avec et le monde sans immunothérapie en association en 1re ligne, choix qui n'a pas de sens considérant l'objectif.
Parts de marché l'analyse de l'impact budgétaire de l'arrivée d'ABCP dans un mode avec Pembrolizumab en association disponible : Scénario SANS 1re ligne: [redacted] Scénario AVEC en 1re ligne: [redacted] Scénario AVEC 2e ligne : [redacted] **Parts de marché de l'analyse de l'impact budgétaire de l'arrivée des immunothérapies en association en 1re ligne :** Aucune modification par rapport à l'analyse précédente pour le scénario AVEC. Dans le scénario SANS, hypothèses concernant la pénétration de pembrolizumab en monothérapie identiques. Pour les chimiothérapies : parts de marché restante recalculées au prorata de leur répartition dans l'étude Kantar Health. En 2e ligne, les parts de marché sont constantes sur les 3 ans et correspondent à celle de l'année 2020 de l'analyse avec pembrolizumab en association disponible avant ABCP.	L'impact budgétaire d'atezolizumab alors que pembrolizumab en association constitue une analyse complémentaire.
Population rejointe simulée par le modèle : Compte tenu des hypothèses [redacted] patients sur trois ans traités par ABCP et [redacted] patients traités par pembrolizumab en association dans le scénario avec immunothérapies en association en 1re ligne. La population rejointe par ABCP est également de [redacted] patients dans le scénario avec ABCP.	Estimation de la population rejointe cohérente avec la méthode choisie.
Mesure et valorisation des coûts	

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP
La méthodologie et les postes de coûts sont identiques à l'analyse de l'efficience avec mise à jour pour tenir compte de la perspective. Coûts d'acquisition des traitements dépendent des durées de traitements estimées via le modèle d'efficience pour la 1re ligne et le dossier soumis pour atezolizumab en 2e ligne pour la 2e ligne. En 2e ligne, le coût estimé est un coût moyen pondéré appliqué indépendamment de la 1re ligne reçu dans le modèle.	L'estimation d'un coût moyen pondéré appliqué indépendamment de la 1re ligne est une simplification acceptable mais dont l'impact génère de l'incertitude. Compte tenu des données disponibles, ce choix est attendu être conservateur.
Analyses de sensibilité	
Des analyses de sensibilité déterministes sur les paramètres de l'analyse avec des variations de -/+20% testées et des analyses complémentaires pour tester l'impact : de la mise à disposition concomitante d'atezolizumab en 1re et 2e ligne (uniquement dans l'analyse arrivée d'ABCP), d'une variation des parts de marché d'ABCP, du prix d'atezolizumab, du prix de bevacizumab (prix actuel), du % de passage en 2e ligne (avec un taux plus important après immunothérapies).	Absence d'analyses sur l'impact des parts de marché de pembrolizumab, variation du prix d'atezolizumab testée faible. Absence de justification pour avoir testé l'arrivée concomitante d'atezolizumab en 1re et 2e ligne dans l'analyse d'impact sur l'arrivée des immunothérapies en association en 1re ligne.

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

Si l'analyse d'impact budgétaire diffère d'une analyse coût-résultat dans ses objectifs, de nombreux éléments sont communs aux deux analyses. Ces éléments ont été discutés dans le cadre de l'analyse critique de l'analyse coût-résultat ; les critiques formulées et leur impact potentiel sur les conclusions restent valables dans le cadre de l'analyse d'impact budgétaire. Seuls les éléments propres à l'analyse d'impact budgétaire sont présentés et discutés dans cette section.

7.1 Objectif de l'analyse proposée

L'objectif de l'analyse présentée par l'industriel est d'évaluer l'impact budgétaire de l'introduction d'atezolizumab en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine (ABCP) en 1re ligne, en tenant compte des coûts de 1re et 2e ligne chez les patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBPNC) non épidermoïde métastatique. Une analyse est également proposée pour analyser l'impact budgétaire de l'arrivée concomitante des immunothérapies en 1re ligne (atezolizumab en association et pembrolizumab en association).

Analyse HAS

Objectif cohérent avec la demande de remboursement. L'analyse proposée post échange technique, analysant l'impact de l'arrivée des immunothérapies, est celle qui permet de rendre compte des évolutions à attendre par rapport à la prise en charge actuelle des patients.

7.2 Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire

► Perspective et horizon temporel

La perspective retenue est celle de l'Assurance Maladie obligatoire.

L'horizon temporel est défini sur 3 ans sur une période s'étendant de 2020 à 2022.

Aucune actualisation n'est appliquée.

► Population d'analyse et population cible

La population d'analyse, est composée des patients atteints de CBNPC de stade IV non épidermoïde naïfs de traitement et des patients présentant une mutation tumorale d'EGFR ou ALK après échec des thérapies ciblées appropriées.

La population cible annuelle est estimée à 18 929 patients, dont 17 033 ne présentant pas de mutations activatrices de l'EGFR ni de translocations ALK et 1 896 patients présentant ces mutations.

Cette estimation repose sur les données épidémiologiques issues de la littérature (Jéhannin-Ligier K 2017) (Locher 2013) selon lesquelles il y aurait 40 466 cas de cancers du poumon diagnostiqué par an dont 58,3% au stade métastatiques (Debieuvre D 2014). Par ailleurs, environ 40% des cancers diagnostiqués à un stade moins avancé récidiveront. Ainsi, l'incidence des cancers bronchiques métastatiques est de 30 365 cas par an, dont 65% de type non épidermoïde, soit 19 737 (Avis de la Commission de la transparence, 2017).

D'après les données de l'INCA (INCA 2015), 17 033 patients ne présenteraient pas de mutations activatrices EGFR ou de translocation ALK. Considérant les thérapies ciblées appropriées pour

ces patients et les taux d'éligibilité à une ligne suivante de traitement, la population cible comprend également :

- entre 1 459 et 1 492 patients avec une mutation EGFR ;
- 404 patients présentant une translocation ALK.

Il est noté que 25,9% des patients sont supposés avoir un score TPS≥50% (Avis de la transparence relatif à Keytruda®, 2017).

En 2e ligne, 50% des patients sont éligibles à un traitement (Avis de Transparence Opdivo® du 11 janvier 2017), ce qui représente 9 465 patients par an.

La population cible est supposée stable sur les trois années considérées dans l'analyse d'impact budgétaire.

► Scenarios comparés

Dans l'analyse d'impact budgétaire d'atezolizumab en association (ACBP) correspond à la différence du coût total entre les deux scénarii suivants :

- Scénario SANS ABCP en 1re ligne.
- Scénario AVEC ABCP en 1re ligne.

Dans la seconde analyse, l'impact budgétaire des immunothérapies en 1re ligne correspond à la différence du coût total entre les deux scénarii suivants :

- Scénario SANS les immunothérapies en association en première ligne »
- Scénario AVEC les immunothérapies en association en 1re ligne : atezolizumab + bevacizumab + carboplatine + paclitaxel (ABCP) et pembrolizumab + pemetrexed + sels de platine (PPP).

Les deux analyses intègrent les mêmes options thérapeutiques (tableau 36).

L'inclusion ou non des options thérapeutiques a été définie à partir de données d'utilisation en pratique courante (étude Kantar-MSD menée de fin mars à mi-avril 2018) et des recommandations de bonnes pratiques françaises (AURA 2018).

Options thérapeutiques exclues des analyses d'impact budgétaire

Les régimes thérapeutiques exclus avaient une fréquence d'utilisation inférieure à 2%.

Erlotinib a été exclu en 2e ligne, considérant l'avis de la transparence du 12 décembre 2018 qui restreint son remboursement aux patients mutés EGFR en 2e ligne.

Options thérapeutiques inclues dans les analyses d'impact budgétaire

Les régimes thérapeutiques inclus représentent 93,3% du taux d'utilisation en 1re ligne et 89% en 2e ligne d'après une étude de pratique demandée par Roche à la société Kantar Health.

Tableau 36 Interventions comparées dans l'analyse 1 (Arrivée d'ABCP)

	SANS	AVEC
1re ligne*	-	Atezolizumab + carboplatine + paclitaxel* + bevacizumab
	Pemetrexed + platine + bevacizumab	Pemetrexed + platine + bevacizumab
	Pemetrexed + platine + bevacizumab + maintenance pemetrexed	Pemetrexed + platine + bevacizumab + maintenance pemetrexed
	Paclitaxel + platine	Paclitaxel + platine
	Paclitaxel + platine + bevacizumab	Paclitaxel + platine + bevacizumab
	Pembrolizumab	Pembrolizumab
	Pembrolizumab + pemetrexed + platine	Pembrolizumab + pemetrexed + platine
	Pemetrexed + platine + bevacizumab	Pemetrexed + platine + bevacizumab
	Pemetrexed + platine + bevacizumab	Pemetrexed + platine + bevacizumab

	+ maintenance pemetrexed	+ maintenance pemetrexed
2e ligne	Atezolizumab	Atezolizumab
	Docetaxel	Docetaxel
	Nivolumab	Nivolumab
	Pembrolizumab	Pembrolizumab
	Pemetrexed	Pemetrexed

* Phase d'instauration : 6 cycles maximum de Chimiothérapies
Phase de maintenance (Régimes à base de pemetrexed) : maintenance par pemetrexed chez les patients répondeurs (60% des patients sur avis d'experts).

Tableau 37. Interventions comparées dans l'analyse 2 (Arrivée des immunothérapies en association)

	SANS	AVEC
1re ligne*	-	Atezolizumab + carboplatine + paclitaxel + bevacizumab
	Pemetrexed + platine + bevacizumab	Pemetrexed + platine + bevacizumab
	Pemetrexed + platine + bevacizumab + maintenance pemetrexed	Pemetrexed + platine + bevacizumab + maintenance pemetrexed
	Paclitaxel + platine	Paclitaxel + platine
	Paclitaxel + platine + bevacizumab	Paclitaxel + platine + bevacizumab
	Pembrolizumab	Pembrolizumab
	-	Pembrolizumab + pemetrexed + platine
	Pemetrexed + platine + bevacizumab	Pemetrexed + platine + bevacizumab
	Pemetrexed + platine + bevacizumab + maintenance pemetrexed	Pemetrexed + platine + bevacizumab + maintenance pemetrexed
2e ligne	Atezolizumab	Atezolizumab
	Docetaxel	Docetaxel
	Nivolumab	Nivolumab
	Pembrolizumab	Pembrolizumab
	Pemetrexed	Pemetrexed

* Phase d'instauration : 6 cycles maximum de Chimiothérapies
Phase de maintenance (Régimes à base de pemetrexed) : maintenance par pemetrexed chez les patients répondeurs (60% des patients sur avis d'experts).

Analyse HAS

La perspective retenue et l'horizon temporel sont conformes aux recommandations.

La population d'analyse est cohérente avec la demande de remboursement et l'estimation de la population cible est correctement décrite. Les analyses de sensibilité proposées permettent d'explorer l'incertitude autour de l'estimation de la population cible.

Concernant les options thérapeutiques prises en compte, elles sont cohérentes avec la prise en charge actuelle.

Concernant les deux analyses proposées, l'impact budgétaire entre un monde sans immunothérapie en association en 1re ligne (incluant pembrolizumab en monothérapie) et un monde avec immunothérapie en association est celui qui est attendu refléter au mieux les évolutions de la prise en charge de la maladie dans les années à venir.

7.3 Méthode et hypothèses

► Description générale

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

L'impact budgétaire porte sur la prise en charge d'une cohorte incidente par an sur trois années consécutives.

L'année à partir de laquelle l'impact budgétaire est comptabilisé correspond à l'année attendue de commercialisation d'ABCP en 1re ligne de traitement, soit 2020. Le modèle est toutefois initié dès 2019, soit en N-1, afin de permettre la présence de patients en 2e ligne de traitement et ainsi assurer une cohorte complète dès 2020.

Le modèle calcule le budget total des deux scénarios comparés de manière indépendante et pour chaque ligne de traitement.

Les patients entrent en 1re ligne de traitement, puis peuvent recevoir un traitement de 2e ligne après progression ou fin du traitement de 1re ligne. Les coûts sont calculés tout au long du parcours du patient, pour l'ensemble de la population cible, et sur un horizon temporel de 3 ans.

Le passage à une 2e ligne est déterminé par la durée la plus longue entre la durée moyenne du traitement de 1re ligne et la durée moyenne de survie sans progression associée au traitement de 1re ligne.

Seulement 50% de la population initiant un traitement de 1re ligne reçoivent un traitement de 2e ligne (Avis de Transparence d'Opdivo® en 2e ligne du CBNPC non-épidermoïde, 11 janvier 2017). La durée du traitement de 2e ligne correspond à la durée la plus longue entre la durée moyenne du traitement et celle de survie sans progression. Avec ou sans traitement de 2e ligne, les patients reçoivent des soins de suivi jusqu'à la fin de la durée moyenne de survie globale associée au traitement reçu en 1re ligne.

Les 3 paramètres issus du modèle d'efficience utilisés dans le modèle d'impact budgétaire sont, pour chaque comparateur :

- La durée moyenne de traitement et la moyenne de survie sans progression, qui définissent le passage à un traitement de 2e ligne
- La survie globale, qui permet de calculer la proportion de patients éligibles à une 2e ligne après la fin du traitement de 1re ligne et de définir la durée à l'issue de laquelle seront appliqués les coûts de fin de vie.

Les extrapolations des données de survie de 1re ligne sont issues du réseau complet de NMA intégrant les essais KEYNOTE 189 et 021. Dans cette analyse les données de survie globale et sans progression des comparateurs sont basées sur une NMA avec modèle à effets fixes avec Polynôme Fractionnaire de 1er ordre.

Analyse HAS

Le choix de prendre en compte en 2020 une proportion de patients qui a initié son traitement en 2019 n'a pas de sens puisqu'il n'est pas attendu que l'arrivée des immunothérapies en association en 1re ligne en 2020 modifie leur prise en charge. Or, dans le modèle Excel, leur prise en compte a un impact non négligeable sur le différentiel de coût entre le monde avec et le monde sans immunothérapie en association en 1re ligne.

Il n'est pas explicité comment sont calculés les coûts sur chaque cycle et comment s'articule la prise en compte des coûts attribués à la 1re et à la 2e ligne sur une année.

Dans le modèle, la présentation des coûts par année selon la répartition de la cohorte n'est pas claire.

► Parts de marché de l'analyse d'impact budgétaire de l'arrivée d'ABCP dans un monde avec Pembrolizumab en association

Scénario SANS

- Hypothèses en première ligne
  - [redacted]% des patients sont inéligibles à un traitement par immunothérapie ;
  - [redacted]% des patients seront traités par pembrolizumab en monothérapie en 2022 compte tenu de la proportion de patients PDL1≥50 et de la proportion de patients traités par cette option après 6 mois de commercialisation ([redacted]%) ;
  - [redacted]% des patients sont traités par pembrolizumab en association en 2022 compte tenu des résultats de l'essai KN 089. La substitution se fait par rapport aux options thérapeutiques à base de pemetrexed.
  - Pour les autres options thérapeutiques, la structure des parts de marché observée en 2018 est appliquée sur la proportion restante.

Tableau 38. Parts de marché annuelles en 1re ligne appliquées dans le scénario SANS ABCP

Régimes thérapeutiques	2018	Année 2020	Année 2021	Année 2022
Plat + PemX	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Plat + Pac	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Plat + Pac+ Bev	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Plat +PemX + Bev	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Plat + PemX + Pembro	-	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pembro en monothérapie	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
TOTAL	**93,3%**	**100%**	**100%**	**100%**

- Hypothèses en 2e ligne
  - les patients traités par immunothérapie en 1re ligne ne peuvent recevoir une 2e ligne d'immunothérapie.
  - Pour les patients traités par immunothérapie en 1re ligne : docétaxel si pembrolizumab en association en 1re ligne et docétaxel ou sel de platine + pemetrexed si pembrolizumab en monothérapie en 1re ligne.
  - Pour les patients traités par chimiothérapie en 1re ligne : [redacted]% sont traités par immunothérapie en 2e ligne. La répartition entre immunothérapies est fondée sur l'évaluation de l'efficience d'atezolizumab en 2e ligne selon laquelle atezolizumab se substitue exclusivement au nivolumab. Il est considéré que les [redacted]% de patients inéligibles à une immunothérapie reçoivent une chimiothérapie dont la répartition se fonde sur l'étude Kantar Health.

Tableau 39. Parts de marché en 2e ligne pour le scénario sans ABCP

Régimes thérapeutiques	2018	Année 2020	Année 2021	Année 2022
Atezolizumab	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Docetaxel	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Nivolumab	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pemetrexed	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pembrolizumab	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
TOTAL	**92,3%**	**100%**	**100%**	**100%**

Scénario AVEC

- Hypothèses en 1re ligne

L'industriel estime que la part de marché d'ABCP en 2022 sera de [redacted]% à partir d'une hypothèse de substitution progressive à bevacizumab [redacted]%) et à pembrolizumab en association ([redacted]%).

Tableau 40. Parts de marché annuelles en 1re ligne appliquées dans le scénario AVEC ABCP

Régimes thérapeutiques	2018	Année 2020	Année 2021	Année 2022
ABCP		[redacted]%	[redacted]%	[redacted]%
Plat + PemX	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Plat + Pac	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Plat + Pac+ Bev	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Plat +PemX + Bev	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Plat + PemX + Pembro		[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pembro en monothérapie	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
TOTAL	**93,3%**	**100%**	**100%**	**100%**

- Hypothèses en 2e ligne

L'impact de l'arrivée d'ABCP en 1re ligne se traduit par une diminution du nombre de patients éligibles à une immunothérapie en 2e ligne.

Les hypothèses sont les mêmes que dans le scénario « sans ABCP » et les patients traités en 1re ligne par ABCP reçoivent en 2e ligne docétaxel ou pemetrexed (avec comme seule option disponible docétaxel pour les patients traités par pembrolizumab en association en 1re ligne).

Tableau 41. Parts de marché en 2e ligne pour le scénario AVEC ABCP

Régimes thérapeutiques	2018	Année 2020	Année 2021	Année 2022
Atezolizumab	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Docetaxel	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Nivolumab	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pemetrexed	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pembrolizumab	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
TOTAL	**92,3%**	**100%**	**100%**	**100%**

► Parts de marché de l'analyse d'impact budgétaire de l'arrivée concomitante d'ABCP et de Pembrolizumab en association

Scénario SANS

- Hypothèses en première ligne

Dans le scénario SANS, la seule immunothérapie présente en 1re ligne est pembrolizumab en monothérapie.

Les hypothèses sont identiques à l'analyse précédente concernant pembrolizumab en monothérapie (part de marché attendue de [redacted]% en 2022).

Les parts de marché des chimiothérapies sont recalculées au prorata de leur distribution dans l'étude KH de Q2 2018.

Tableau 42. Parts de marché annuelles en 1re ligne appliquées dans le scénario SANS immunothérapie en association

Régimes thérapeutiques	2018	Année 2020	Année 2021	Année 2022
Plat + PemX	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Plat + Pac	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Plat + Pac+ Bev	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Plat +PemX + Bev	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pembro en monothérapie	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
TOTAL	**93,3%**	**100%**	**100%**	**100%**

- Hypothèses en deuxième ligne

Les parts de marché se fondent sur les mêmes hypothèses que l'analyse précédente. Cependant, dans ce scénario le pourcentage de patients traités par immunothérapies reste stable au cours du temps du fait d'un manque de données pour prédire l'évolution du marché.

Tableau 43. Parts de marché en 2e ligne pour le scénario SANS immunothérapies

Régimes thérapeutiques	2018	Année 2020	Année 2021	Année 2022
Atezolizumab	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Docetaxel	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Nivolumab	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pemetrexed	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pembrolizumab	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
TOTAL	**92,3%**	**100%**	**100%**	**100%**

Scénario AVEC

Les parts de marché dans le scénario AVEC les immunothérapies en association est identique au scénario AVEC de l'analyse simulant l'arrivée d'ABCP seule.

► Durée de traitement

Traitements de 1re ligne

Les courbes de survie sans progression issues de l'analyse de l'efficience sont utilisées pour estimer les durées moyennes de traitements ou de suivi en 1re ligne. Les courbes de survie globale sont utilisées pour estimer la durée moyenne de survie afin de pouvoir, le cas échéant, appliquer des coûts de fin de vie.

Pour pembrolizumab en monothérapie, ce comparateur n'ayant pu être relié au réseau de la MAR, les données cliniques relatives au pembrolizumab en association sont appliquées. L'acceptabilité de cette hypothèse est justifiée par l'industriel par le fait que 32,8% des patients inclus dans l'essai KN 189 exprimaient fortement PDL1.

Tableau 44. Durées de traitement en 1re ligne en mois

Comparateur	Molécule	Méthode d'estimation	Durée du traitement en mois
ABCP	Atezolizumab	DDT atezolizumab extrapolée (IMpower150)	13,02
	Bevacizumab		
	Carboplatine	6 cycles	4,14
	Paclitaxel		
BCP	Bevacizumab	DDT extrapolée (IMpower150)	6,78
	Carboplatine	6 cycles	4,14
	Paclitaxel		
pemetrexed + bevacizumab + sel de platine	Pemetrexed	6 cycles	4,14
	Sel de platine		
	Bevacizumab	SSP	7,37
pemetrexed + bevacizumab + sel de platine + maintenance pemetrexed	Pemetrexed	SSP	9,35
	Sel de platine	6 cycles	4,14
	Bevacizumab	SSP	9,35
pemetrexed + sel de platine + maintenance pemetrexed	Pemetrexed	SSP	9,35
	Sel de platine	6 cycles max	4,14
pemetrexed + sel de platine	Pemetrexed	Durée TT issue du modèle d'efficience	3,50
	Sel de platine	SSP	4,14
paclitaxel + sel de platine	Paclitaxel Sel de platine	Durée TT issue du modèle d'efficience	3,66

Pembro en association (PPP)	Pembrolizumab	SSP	16,11
	Pemetrexed	SSP	16,11
	Sel de platine	6 cycles max	4,14
Pembro en monothérapie	Pembro	Durée SSP pembro en association	16,11

Traitements de 2e ligne

Les durées modélisées sont issues de l'analyse d'impact budgétaire fournie lors de la soumission d'atezolizumab en 2e ligne (avis CEESP 2018). Par hypothèse, les durées de traitements retenues pour les comparateurs d'atezolizumab (pemetrexed, nivolumab et pembrolizumab, à l'exclusion de docétaxel) sont considérées comme équivalentes à celles observées pour atezolizumab dans l'essai de 2e ligne. L'industriel considère à partir d'une recherche de littérature que cette hypothèse est cohérente avec les données disponibles.

Tableau 45. Durées de traitement en 2e ligne et de SSP en mois

Options	Durée (mois)	SSP (mois)
ABCP	8,94	7,83
Docétaxel	3,13	5,76
Nivolumab	8,94	9,88
Pemetrexed	8,94	7,85
Pembrolizumab	8,94	6,26

Tableau 46. Comparaison des durées cumulées de 1re et 2e ligne par rapport à la durée de survie globale

Traitement reçu 1ère ligne (DDT,mois)*	Traitement reçu 2ème ligne (DDT,mois)	Durée cumulée de traitement 1L+ 2L	Durée moyenne de SG
ABCP (13,02)	Docetaxel (3,13)	16,15	28,56
	Pemetrexed (8 ,94)	21,96	
Pembrolizumab monothérapie (16,11)	Docetaxel (3,13)	19,24	50,38
	Pemetrexed (8 ,94)	25,05	
Pembrolizumab +Pemetrexed + SDP (16,11)	Docetaxel (3,13)	25,05	50,38
PAC + SDP (3,66)	Atezolizumab (8,94)	12,60	16,19
	Nivolumab (8,94)		
	Pembrolizumab (8,94)		
PEM + SDP (3,50)	Docetaxel (3,13)	6,63	
	Atezolizumab (8,94)	12,44	17,58
	Nivolumab (8,94)		
	Pembrolizumab (8,94)		
PEM + SDP + maintenance PEM (8,19)	Docetaxel (3,13)	11,32	22,08
	Atezolizumab (8,94)	17,13	
	Nivolumab (8,94)		
	Pembrolizumab (8,94)		
Pem + BEV + SDP (7,37)	Docetaxel (3,13)	10,5	21,65
	Atezolizumab (8,94)	16,31	
	Nivolumab (8,94)		
	Pembrolizumab (8,94)		
Pem + BEV + SPD + maintenance PEM (9,35)	Docetaxel (3,13)	12,48	23,66
	Atezolizumab (8,94)	18,29	
	Nivolumab (8,94)		
	Pembrolizumab (8,94)		
PAC+SDP+BEV (7,86)	Docetaxel (3,13)	10,99	22,82
	Atezolizumab (8,94)	16,8	
	Nivolumab (8,94)		
	Pembrolizumab (8,94)		
	Pemetrexed (8 ,94)		

**Pour les traitements en association, la durée de traitement la plus longue est retenue pour le calcul*

Analyse HAS

L'estimation des parts de marché, dans les scénarios SANS, est fondée sur des données de vie réelle provenant d'une seule source et sur des hypothèses. Ces données n'ont pas été confrontées avec d'autres sources.

Les parts de marché dans les scénarios « AVEC » reposent entièrement sur l'étude Kantar Health et des hypothèses. Leur estimation ne peut pas être validée, leur impact est toutefois testé en analyse de sensibilité.

Concernant les durées de traitements, elles sont explicitées et confrontées à la durée de survie globale. Il est noté que les durées de traitement de 2e ligne sont relativement longues par rapport à celles de 1re ligne. L'industriel n'a pas justifié la cohérence d'une durée de traitement de 2e ligne plus longue que celle d'un traitement de 1re ligne.

L'hypothèse d'une durée de traitement de 2e ligne similaire pour atezolizumab, pembrolizumab, nivolumab et docétaxel semble acceptable pour nivolumab et pembrolizumab eu égard aux données disponibles. En revanche, elle n'est pas concordante avec les données relatives à docétaxel.

7.4 Mesure et valorisation des coûts

Le coût moyen de chaque option thérapeutique correspond à la somme des coûts suivants :

- Coûts liés aux options thérapeutiques administrées en 1re et 2e ligne : coûts d'acquisition (hors GHS), coûts d'administration (incluant les coûts de prémédication), coûts liés aux EI et les coûts et coûts de transport.
- Coûts liés à la pathologie : coûts de suivi et de fin de vie.

La méthodologie est la même que celle mise en œuvre pour documenter les coûts dans l'analyse coût-utilité. Certains postes de coûts ont été mis à jour, en raison du changement de perspective, en particulier la valorisation des séjours hospitaliers (tarifs GHS_{2018}) et les coûts de consultations (tarif remboursé par l'assurance maladie).

7.4.1 Evaluations des coûts associés aux traitements

Les coûts d'acquisition des traitements sont estimés en multipliant les coûts par cycles au nombre de cycles moyens dispensés. Le nombre de cycles moyens est calculé à partir :

- des durées moyennes de traitement en 1re ligne ;
- de la survie globale, qui permet de calculer la proportion de patients éligibles à une 2e ligne de traitement après la fin du traitement de 1re ligne et de définir la durée à l'issue de laquelle sont appliqués les coûts de fin de vie.

L'estimation s'appuie également sur les hypothèses suivantes :

- [redacted]% des patients recevant un traitement par pemetrexed ou bevacizumab ont une maintenance après la phase d'induction par sels de platine (sur avis d'experts) ;
- [redacted]% des patients poursuivent un traitement de 2e ligne après progression en se fondant sur l'avis de la transparence portant sur Opdivo® en 2e ligne du CBNPC non épidermoïde (2017) ;
- Une [redacted] du prix de bevacizumab est anticipée (justifiée par [redacted].

Le coût appliqué en 2e ligne de traitement prend en compte l'acquisition et l'administration des traitements, ainsi que la prise en charge des EI et le suivi des patients. Ce coût est estimé en pondérant le coût total moyen de chaque option disponible en 2e ligne par les parts de marchés et dépend des durées des traitements ou de suivi en 2e ligne.

Analyse HAS

La méthode d'estimation des coûts repose sur celle mise en œuvre dans l'analyse de l'efficience, les modifications faites pour tenir compte de la perspective de l'AIB sont adaptées.

Dans le modèle Excel, plusieurs cellules contiennent des données d'entrée dont l'origine n'est pas compréhensible eu égard aux informations fournies dans le rapport technique.

Le choix concernant la durée d'application des coûts de suivi (fondée sur le maximum entre la durée de traitement ou de SSP) n'a pas été suffisamment discuté. Ces coûts pourraient logiquement être appliqués jusqu'à la mise en place des coûts de soins de palliatifs.

7.4.2 Estimation des coûts totaux par patient et par traitement

Tableau 47. Coûts totaux sur l'horizon temporel pour un patient entrant dans le modèle en 2020 et en fonction du traitement reçu en 1re ligne

Poste	ABCP	Plat + Pemx	Plat + Pemx +maint	Pembro	Pembro en asso	Plat + pac	Plat + pac+ bev	Plat + PemX + bev	Plat + Pemx + bev + maint pemX
Acquisition	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Administration	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Fin de vie	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
EI	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Suivi	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
TOTAL	**140 169 €**	**40 749 €**	**53 778 €**	**161 651 €**	**193 124 €**	**35 076 €**	**55 354 €**	**59 212 €**	**79 288 €**

Analyse HAS

Le choix d'une méthode par estimation du coût moyen pondéré pour la 2e ligne est adapté à l'incertitude qui entoure les estimations de durées et de répartition des traitements en fonction de la 1re ligne reçu.

7.5 Résultats et analyses de sensibilité

7.5.1 Impact budgétaire des immunothérapies en association en 1re ligne

► Populations rejointes simulées par le modèle

Tableau 48. Populations rejointes (AIB immunothérapies)

Régime thérapeutique	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
Population incidente	**18 929**	**18 929**	**18 929**	**56 787**
Scénario SANS immunothérapie en association en 1re ligne				
ABCP	-	-	-	-
Plat + PemX	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Plat + PemX + maintenance	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Plat + Pac	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Plat + Pac+ Bev	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Plat +PemX + Bev	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Plat +PemX + Bev + maintenance	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Plat + PemX + Pembro	-	-	-	-
Pembro en monothérapie	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scénario AVEC immunothérapies en association en 1re ligne				
ABCP	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Plat + PemX	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Plat + PemX + maintenance	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Plat + Pac	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Plat + Pac+ Bev	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Plat +PemX + Bev	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Plat +PemX + Bev + maintenance	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Plat + PemX + Pembro	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pembro en monothérapie	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

► Coûts par poste et par scénarii pour les 2 lignes confondues

Le poste de coût le plus important correspond aux coûts d'acquisition des traitements, ce poste de coût représente [redacted]% des dépenses dans le scénario sans versus [redacted]% dans le scénario avec. Les coûts d'acquisition passent de [redacted] d'euros à [redacted] d'euros avec l'arrivée des immunothérapies en association en 1re ligne, soit une augmentation de près de [redacted]% des dépenses de coût d'acquisition.

Le coût d'acquisition d'ABCP est estimé à [redacted] d'euros sur 3 ans.

Tableau 49. Coûts par poste et par scénarii

	Année 1	Année 2	Année 3	Total Cumulé
Monde SANS immunothérapie en association en 1re ligne				
Coût d'acquisition	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Coût d'administration	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Coûts de fin de vie	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Coût de prise en charge des EI	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Coût de suivi	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Total	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Monde AVEC immunothérapie en association en 1re ligne				
Coût d'acquisition	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Coût d'administration	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Coût de fin de vie	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Coûts des effets indésirables	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Coût de suivi	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Total	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

En tenant compte seulement de la 1re ligne de traitement, les coûts d'acquisition des traitements restent le premier poste de dépense avec respectivement [redacted]% (monde sans) et [redacted]% (monde avec) des dépenses consacrées.

► Impact budgétaire

L'impact budgétaire de l'introduction des immunothérapies en 1re ligne est de [redacted] d'euros cumulés sur 3 ans, pour [redacted] patients traités par une immunothérapie en association en 1re ligne.

Tableau 50. Impact budgétaire de la mise à disposition des immunothérapies en association[3]

Postes de coût	Année 1	Année 2	Année 3	Total
Coût d'acquisition	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Coût d'administration	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Coût de fin de vie	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Coûts des effets indésirables	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Coût de suivi	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Impact budgétaire total	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Variation des dépenses %	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

L'impact budgétaire de l'introduction des immunothérapies en 1re ligne sans tenir compte des coûts de 2e ligne est de [redacted] d'euros cumulés, soit une hausse de [redacted]1% des dépenses.

[3] Les résultats repris dans l'annexe sont ceux présentés dans le rapport technique. Il est noté que les résultats présentés dans le modèle Excel sont légèrement différent (ex. impact budgétaire total [redacted] €)

Figure 7. Dépenses cumulées par traitement en première ligne dans le scénario « avec immunothérapies en association en 1re ligne»

[redacted]

L'impact budgétaire de l'introduction des immunothérapies en 2e ligne sans tenir compte des coûts de 1re ligne est de [redacted] d'euros cumulés et une baisse de [redacted] % des dépenses.

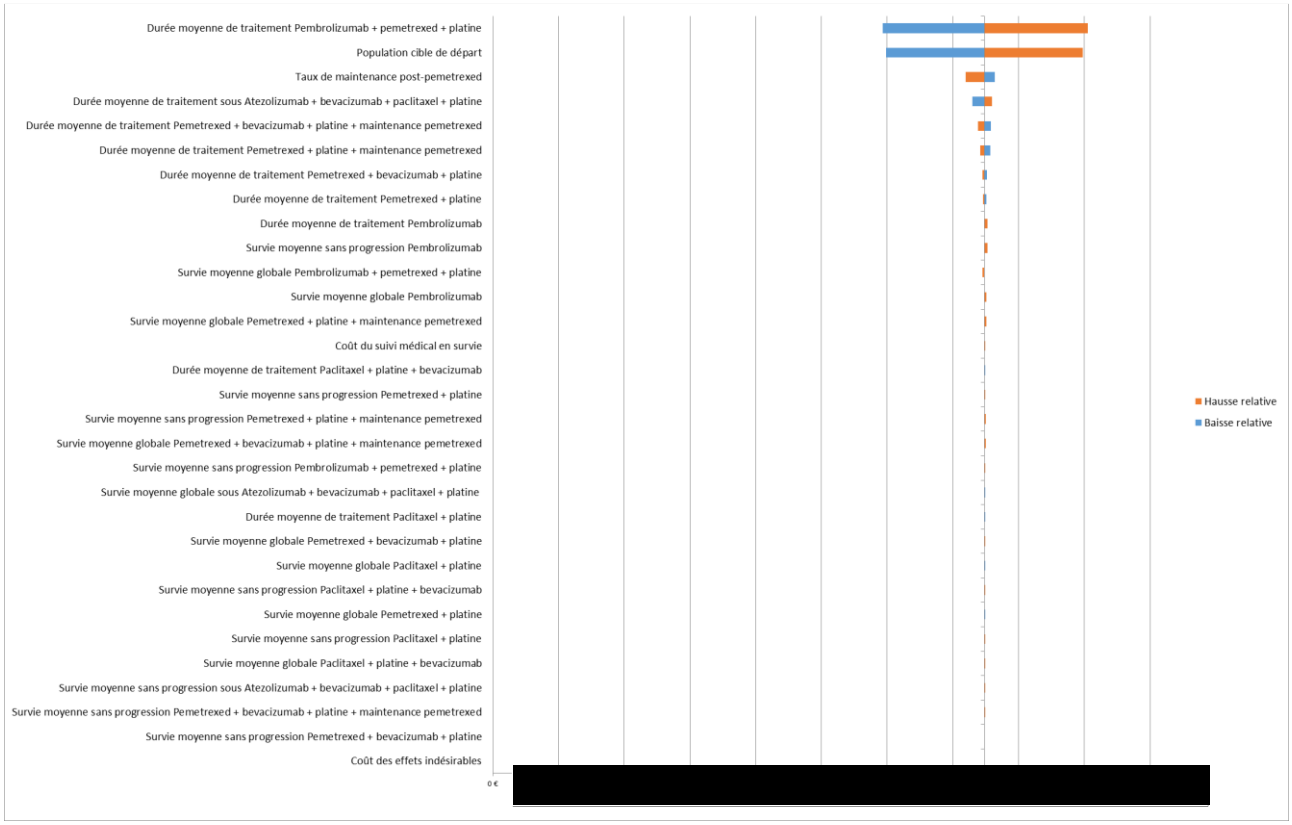
► Analyses de sensibilité

Une analyse de sensibilité déterministe a été réalisée en faisant varier de +/-20% les paramètres liés à la population cible, aux coûts de suivi, aux coûts de prise en charge des évènements indésirables, le taux de maintenance pemetrexed et les données d'efficacité.

Cette analyse montre que les paramètres qui ont le plus d'impact sont :

- la durée moyenne de traitement sous pembrolizumab en association (variation comprise entre [redacted] d'euros et [redacted] d'euros,
- la population cible (variation comprise entre [redacted] d'euros et [redacted] d'euros).

Figure 8. Diagrame de Tornado



Par ailleurs, 4 autres sources d'incertitude ont été explorées (cf. tableau ci-dessous).

Tableau 51. Synthèse des autres analyses de sensibilité

Analyses	Variation	IB 1re ligne cumulé sur les 3 années	IB total cumulés sur 3 ans	Variation de l'IB total cumulés
Analyse « sans ABCP» en 1re et 2e ligne versus atezolizumab en association en 1re ligne et atezolizumab en monothérapie en 2e ligne.		[redacted]	[redacted]	[redacted]%
Taux de passage en 2e ligne	[redacted]% post immunothérapie et [redacted]% post chimiothérapie	Sans impact	[redacted]	[redacted]%
Parts de marché d'ABCP	[redacted]%	[redacted]	[redacted]	[redacted]%
	[redacted]%	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Prix d'atezolizumab	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Prix actuel de bevacizumab	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Les analyses de sensibilité sur le prix d'atezolizumab montrent que des variations de [redacted]% à [redacted]% ont peu d'impact, en raison de l'arrivée concomitante de pembrolizumab en association et des parts de marché considérées. En revanche, une variation de [redacted]% des parts de marché à un impact de presque [redacted]%, alors que cela correspond à une variation du nombre de patients traités par ABCP limitée (environ [redacted] patients pour une population cible totale de 56 787).

7.5.2 Impact budgétaire de ABCP en 1re ligne

► Populations rejointes simulées par le modèle

Tableau 52. Populations rejointes (analyse ABCP)

Régime thérapeutique	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
Scénario SANS ABCP en 1re ligne				
ABCP	-	-	-	-
Plat + PemX	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Plat + PemX + maintenance	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Plat + Pac	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Plat + Pac+ Bev	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Plat +PemX + Bev	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Plat +PemX + Bev + maintenance	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Plat + PemX + Pembro	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pembro en monothérapie	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Total	**18 929**	**18 929**	**18 929**	**56 787**
Scénario AVEC ABCP en 1re ligne				
ABCP	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Plat + PemX	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Plat + PemX + maintenance	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Plat + Pac	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Plat + Pac+ Bev	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Plat +PemX + Bev	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]6
Plat +PemX + Bev + maintenance	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Plat + PemX + Pembro	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pembro en monothérapie	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Total	**18 929**	**18 929**	**18 929**	**56 787**

► Coûts par poste pour les 2 lignes confondues

Le poste de coût le plus important correspond aux coûts d'acquisition des traitements ([redacted]% dans les deux scénarii). La part des différents postes de coûts dans les dépenses totales cumulées pour les deux lignes de traitement sont similaires.

Tableau 53. Coûts par poste et par scénarii

	Année 1	Année 2	Année 3	Total cumulé
Monde sans ABCP				
Coût d'acquisition	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted] €
Coût d'administration	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted] €
Coût de fin de vie	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted] €
Coûts des effets indésirables	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted] €
Coût de suivi	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted] €
Total	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted] **€**
Monde avec ABCP				
Coût d'acquisition	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted] €
Coût d'administration	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted] €
Coût de fin de vie	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted] €
Coûts des effets indésirables	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted] €
Coût de suivi	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted] €
Total	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted] **€**

En tenant compte seulement de la 1re ligne de traitement, la répartition des dépenses par poste reste similaire avec et sans ABCP avec [redacted] % des dépenses consacrées aux coûts d'acquisition des traitements.

► Impact budgétaire

L'impact budgétaire d'ABCP, en adjonction à une stratégie thérapeutique incluant déjà le pembrolizumab en 1re ligne, est de [redacted] d'euros cumulés pour [redacted] patients traités.

Tableau 54. Impact budgétaire total de la mise à disposition d'ABCP (avec 1re et 2e ligne)

Postes de coût	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
Coût d'acquisition	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Coût d'administration	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Coût de fin de vie	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Coûts des effets indésirables	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Coût de suivi	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Impact budgétaire total	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Variation des dépenses %	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

L'impact budgétaire d'ABCP en 1re ligne de traitement est de [redacted] d'euros cumulés pour [redacted] patients traités.

Figure 9. Dépenses cumulées par traitement en 1re ligne dans le scénario sans puis avec ABCP

[redacted]

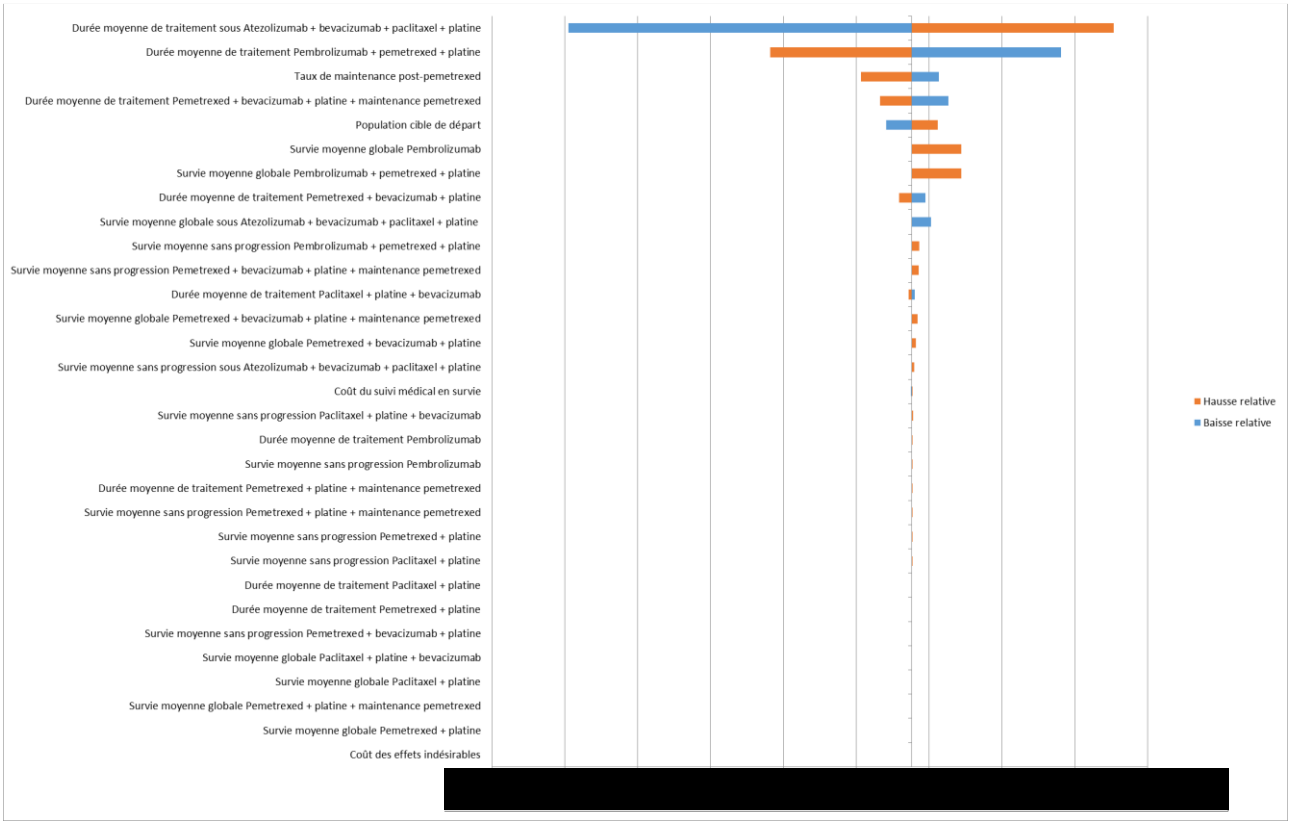
► Analyses de sensibilité

Une analyse de sensibilité déterministe a été réalisée en faisant varier de +/-20% les paramètres liés à la population cible, aux coûts de suivi, aux coûts de prise en charge des évènements indésirables, le taux de maintenance pemetrexed et les données d'efficacité. Les variations du taux de maintenance pemetrexed sont également étudiées avec des variations similaires à celles simulées dans le modèle d'efficience.

Cette analyse montre que les paramètres qui ont le plus d'impact sont :

- les durées moyennes de traitement sous ABPC (variation de [redacted] d'euros : entre [redacted] d'euros et [redacted] d'euros respectivement) pembrolizumab en association (variation de [redacted] d'euros entre [redacted] d'euros et [redacted] d'euros) et sel de platine + pemetrexed + bevacizumab avec maintenance par pemetrexed (variation de [redacted] d'euros entre [redacted] d'euros et [redacted] d'euros) ;
- le taux de maintenance par pemetrexed (variation de [redacted] d'euros entre [redacted] d'euros et [redacted] d'euros)
- la population cible (variation de [redacted] d'euros entre [redacted] d'euros et [redacted] d'euros).

Figure 10. Diagrame de Tornado



Par ailleurs, 5 autres sources d'incertitude ont été explorées (cf. tableau ci-dessous).

Tableau 55. Synthèse des autres analyses de sensibilité

Analyses	Paramètres modifiés	IB cumulés sur les 3 ans pour la 1re ligne	IB total cumulés sur 3 ans	Variation de l'IB total cumulés
Passage en 2e ligne	[redacted]	[redacted]	[redacted] €	+41%
Parts de marché d'ABCP	[redacted]%	[redacted] €	[redacted] €	+189%
	[redacted]%	[redacted] €	[redacted] €	+42%
Prix d'atezolizumab	[redacted]%	[redacted] €	[redacted] €	+37%
	[redacted]%	[redacted] €	[redacted] €	-74%
Prix actuel de bevacizumab		[redacted] €	[redacted] €	+106%

Les analyses de sensibilité sur le prix montrent qu'une variation de [redacted]% du prix augmente ou diminue l'impact de presque [redacted]%.

Analyse HAS

Le fait que cet impact budgétaire puisse, à terme, être réparti entre plusieurs immunothérapies ne peut être retenu pour relativiser l'impact sur les dépenses publiques. La HAS retient donc l'analyse d'impact budgétaire de l'arrivée concomitante des immunothérapies en association en 1re ligne comme la plus pertinente pour rendre compte de l'évolution à venir des dépenses de l'assurance maladie.

L'impact budgétaire estimé de l'arrivée des immunothérapies en association en 1re ligne est de [redacted] d'euros cumulés sur 3 ans, dont [redacted]% attribuables à ABCP.

Le coût d'acquisition des traitements représente, dans tous les scénarios testés, la part la plus importante des dépenses. L'introduction des immunothérapies en association en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique augmente les coûts de traitement de [redacted]%.

La distinction entre l'impact budgétaire de la 1re ligne et de la 2e ligne met en évidence les économies attendues par le transfert de la 1re à la 2e ligne de traitement. Ces économies ne sont pas attendues compenser le surcoût à consentir pour faire remonter les traitements par immunothérapie en 1re ligne.

Enfin, il est rappelé que l'analyse a été faite sous une hypothèse [redacted] choix a un impact non négligeable sur les résultats de l'analyse de l'arrivée d'ABCP (impact de [redacted]%). [redacted] pour garantir la transposabilité des résultats.

Les analyses de sensibilité proposées auraient pu être complétées d'analyses sur la variation des parts de marché de pembrolizumab en association.

8. Annexe 6 – Analyse critique des méta-analyses en réseau

8.1 Revue systématique de la littérature

Une revue systématique de la littérature a été mise en œuvre pour identifier les essais pertinents.

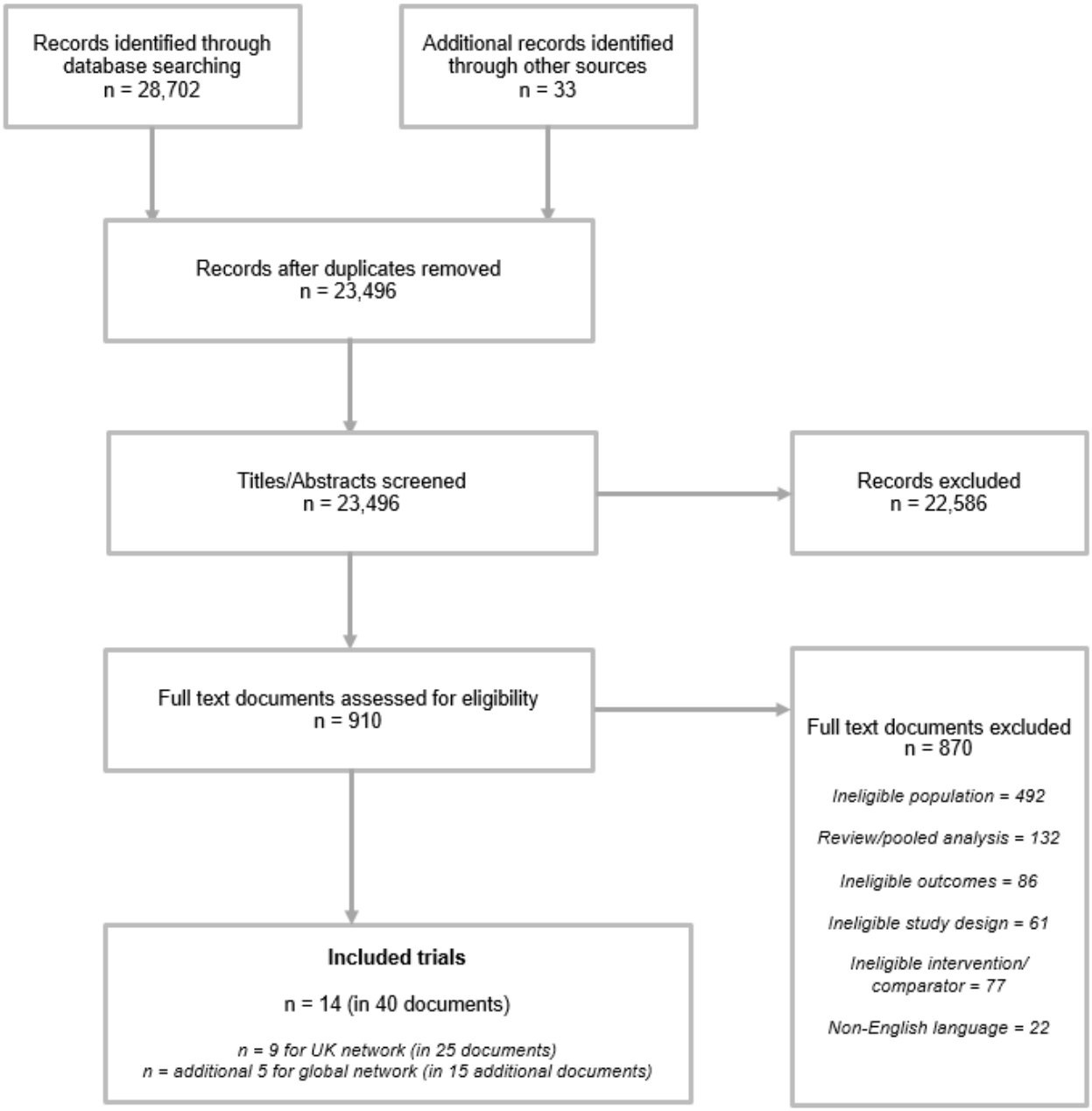
Des critères de sélection ont été définis *a priori* en termes de population, d'interventions, de critères d'évaluation, de design d'étude, de langue avec inclusion des résumés de conférence. Ont été recherchés, les essais contrôlés randomisés conduits dans la population de patients atteints de CBNPC avancé qui sont naïfs de traitement.

Plusieurs bases de données ont été interrogées en février 2018 sans limitation de temps (ou avec des limites larges, 1974 ou 1946) : Medline, Embase et Cochrane, Central Register of Controlled Trials, Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness, Health Technology Assessment database, European Public Assessment Report database ainsi que les sites d'agences tel que le NICE, l'IQWIG ou le CADTH. Ont été également interrogés : un registre d'étude clinique (ClinicalTrial.gov, WHO International Clinical Trials Platform (ICTRP), EU Clinical Trials Registry) et des publications de congrès (American Society of Clinical Oncology (ASCO), European Society for Medical Oncology (ESMO), International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), World Conference on Lung Cancer (WCLC), European Lung Cancer Conference (ELCC), British Thoracic Group (BTOG)).

Une première sélection a été faite sur la base des résumés (23 496 articles identifiés dont 910 retenus), conduisant à l'analyse des articles pour déterminer leur pertinence au regard des critères PICOS[4]. Au final, 80 études incluses dans la base d'évidence globale. Après suppression des articles non pertinents, 14 essais ont été retenus. Un diagramme des flux de la sélection des articles est rapporté ci-dessous.

[4] PICOS : Population, Intervention, Comparateurs, critères de résultat (Outcomes), protocole de l'essai (Study design).

Figure 11. Diagramme de flux



Analyse critique

Le processus de sélection des essais n'est pas décrit.

La différence des critères retenus pour définir le réseau UK ou global n'est pas suffisamment explicitée.

8.2 Exploration de l'hétérogénéité des essais identifiés

L'annexe portant sur la méta-analyse présente les sources d'hétérogénéité entre les essais, c'est-à-dire la distribution dans les différents essais des facteurs susceptibles de modifier l'effet traitement.

Les principales caractéristiques de ces essais sont les suivantes :

Design de l'étude :

La plupart des essais sont en ouvert, seuls trois sont des essais réalisés en double aveugle (PARAMOUNT, BEYOND et KEYNOTE-189), deux essai (PARAMOUNT, AVAPERL) se distinguaient en considérant l'inclusion après la phase d'induction, la plupart des essais n'ont pas explicité la possibilité ou non de crossover. KEYNOTE 189 l'autorisait alors qu'IMpower 150 ne le permettait pas.

L'évaluation de la progression n'était pas toujours faite selon les mêmes critères (RECIST généralement, mais pas dans Treat) et la même méthode investigateurs versus comité de revu indépendant. Plusieurs essais ne fournissaient pas de détail sur le critère et/ou la méthode d'évaluation de la SSP mise en œuvre.

Caractéristiques de la population :

- Histologie : Un essai portait sur une population mixte avec des cancers épidermoïdes et non épidermoïdes (KEYNOTE-024), Treat 2010 et Karayama 2016 ne restreignaient pas non plus l'inclusion aux patients non épidermoïdes, mais plus de 80% des patients inclus ont un cancer de type non épidermoïde.
- Stade : Tous les essais incluaient des patients de stade IIIB ou IV avec plus de 80% de patients au stade 4. Un essai incluait des patients de stade III et IV avec moins de 80% de stade IV (SANDLER, 2006).
- Statut : 3 essais (IMpower150, KEYNOTE-021 and KEYNOTE-189) précisaient que le statut PDL1 des patients devait être connu ou évalué. Un essai ne retenait que des patients avec un score TPS ≥50% (KEYNOTE-024). La plupart des essais ne précisaient pas les caractéristiques détaillées concernant la présence ou non de la mutation EGFR, d'un réarrangement ALK ou d'une mutation KRAS. Cela était mentionné dans les essais IMpower 150, BEYOND et Karayama 2016. Trois essais (KEYNOTE-021, KEYNOTE-024 et KEYNOTE-189) spécifiaient que les patients EGFR ou ALK+ n'étaient pas éligibles.
- Un essai portait uniquement sur la phase de maintenance (PARAMOUNT) après réponse complète, partielle ou maladie stable pendant la phase d'induction.
- Score de performance : Tous les essais incluaient des patients de plus de 18 ans avec des score de performance ECOG de 0 à 1 à l'exception d'un essai incluant des patients dont le score allait de 0 à 2 (AVAPERL). Des essais spécifiaient que les patients devaient avoir une espérance de vie de 3 mois (KEYNOTE, NAVotrial).
- Age et genre : Les âges médians des patients (entre 60 et 66 ans) et les proportions d'hommes (entre 37% (KEYNOTE-021) et 78% (ERACLE)) étaient variables. Dans la majorité des essais, la proportion d'hommes variait entre 50 et 60%.
- Origine ethnique : Dans sept essais, plus de 80% des patients étaient caucasiens (IMpower 150, KEYNOTE-021, PARAMOUNT, PRONOUNCE POINTBREAK, Sandler 2006 Treat 2010). Six essais ne précisaient pas la répartition des patients selon l'origine ethnique (KEYNOTE-189, KEYNOTE-024, ERACLE AVAPERL, Karayama 2016, NAVotrial). Un essai a inclus uniquement des patients asiatiques (BEYOND).
- Traitement antérieur : tous les essais incluaient des patients naïfs pour le stade IV. Pour IMPower 150, 6,8% avaient déjà reçu un traitement pour le stade métastatique en majorité des thérapies ciblées pour les patients EGFR/ALK+.

Interventions évaluées

Quatre interventions ont été évaluées par plus d'un essai clinique.

- PAC+CARB+BEV puis BEV maintenance a été évaluée dans six essais (IMpower 150, BEYOND, ERACLE, POINTBREAK, PRONOUNCE, Sandler 2006) avec deux différences

notables : dans cinq essais PAC a été dosé 200mg/m2 alors qu'un essai a évalué le dosage de 175mg/m2 (BEYOND) et dans trois essais (BEYOND, ERACLE, Sandler 2006), les patients ont reçu 6 cycles de chimiothérapie avant de recevoir un traitement de maintenance alors que dans deux essais ils ont reçu 4 cycles (POINTBREAK and PRONOUNCE) et que dans un autre (IMpower150) les patients pouvaient recevoir entre 4 et 6 cycles.

- PAC+CARB a été évalué dans trois essais (BEYOND, Sandler 2006, Treat 2010) avec chacun un dosage différent pour PAC (175mg/m2 or 200mg/m2 or 225mg/m2).
- PEM+CARB/CIS puis PEM maintenance a été évalué dans six essais. KEYNOTE-021 et PRONOUNCE ont évalué PEM+CARB avec un dosage différent pour CARB (AUC 5 or AUC 6). ERACLE, NAVotrial and PARAMOUNT ont évalué PEM+CIS avec un nombre de cycle d'induction différent : 6 cycles dans ERACLE ou 4 cycles dans NAVotrial et PARAMOUNT. Un essai a évalué PEM+CIS or CARB (KEYNOTE-189) avec 4 cycles d'induction.

Analyse critique

Il est à noter que des différences dans l'inclusion pourraient avoir un impact sur les résultats.

- Concernant le design des études, les différences dans la durée du suivi des études n'ont pas été discutées. La durée médiane de suivi varie de 20 à 74 mois.

- Concernant les caractéristiques de la maladie, la plupart des essais permettait l'inclusion de patients de stade IIIb alors que l'indication d'atezolizumab en première ligne est limitée aux tumeurs métastatiques. Il est noté que pour un essai moins de 80% de la population présente un stade IV.

- Concernant les caractéristiques des patients, la part des fumeurs/ non fumeurs n'est pas mentionnée. Elle est très variable selon la présence ou non d'une mutation EGFR/ALK+. Très peu d'essais ont précisé la part de patients présentant une mutation EGRF ou ALK+. Considérant les traitements antérieurs, il semble que seuls les patients ALK+/EGRF de l'essai IMpower 150 ont pu bénéficier en amont d'une thérapie ciblée.

-Concernant les 2e lignes, l'hétérogénéité introduite par la mise à disposition des immunothérapies en 2e ligne dans certains essais et son impact sur la robustesse de l'efficacité estimée est à prendre en compte.

L'hétérogénéité liée aux autres différences d'inclusion, de méthodologie des essais et des caractéristiques des patients est importante. Les analyses de sensibilités proposées (voir suite de l'annexe) ne sont pas suffisantes pour explorer l'incertitude générée par l'hétérogénéité des études incluses.

8.3 Faisabilité du réseau et analyses de sensibilité envisagées

Afin de constituer le réseau, l'hypothèse d'équivalence entre carboplatine et cisplatine a été posée. En revanche, aucune hypothèse n'est formulée quant à l'équivalence des traitements avec ou sans maintenance.

L'homogénéité dans la méthodologie et les populations de patients de chaque essai clinique inclus a été considérée, par hypothèse, comme suffisamment satisfaisante par l'industriel pour que les essais soient utilisés pour documenter une méta-analyse en réseau.

L'essai KEYNOTE-024 n'a toutefois pas été inclus car son inclusion aurait nécessité de poser l'hypothèse d'équivalence entre les différentes associations de chimiothérapies. Cette hypothèse n'étant pas jugée cliniquement approprié, l'essai n'a pas été relié au réseau.

Par ailleurs, plusieurs analyses de sensibilité ont été envisagées considérant les différences entre les essais :

- Sous-groupes : selon le statut PDL1 ; la présence ou non d'une mutation EGFR ou ALK+,
- Exclusion des essais présentant un design différent (PARAMOUNT et AVAPERL randomisation après la phase d'induction)
- Exclusion des essais incluant des patients ECOG 2 (KEYNOTE 189, PARAMOUNT, AVAPERL, Treat 2010) ;
- Exclusion des essais autorisant le cross-over : KEYNOTE 189 et KEYNOTE 021.
- Exclusion simultanée de KEYNOTE 189 KEYNOTE 021 PARAMOUNT et AVAPERL
- Exclusion des essais de phase II KEYNOTE 021 NAvotrial
- Exclusion de BEYOND portant sur une population asiatique.

Analyse HAS

Les hypothèses semblent acceptables et sont nécessaires à la réalisation de la MAR.

Le choix de considérer les interventions avec ou sans maintenance comme distinctes auraient pu être davantage justifié.

Le choix de considérer Keynote 024 comme non relié est justifié.

Les analyses de sensibilité envisagées semblent pertinentes considérant les caractéristiques des études.

8.4 Constitution du réseau

Les critères analysés sont la survie globale et la survie sans progression.

Le réseau intègre 11 essais pour la SG (IMpower150, ERACLE, PRONOUNCE, PARAMOUNT, KEYNOTE-189, KEYNOTE-021, AVAPERL, POINTBREAK, NAVotrial01, BEYOND,Treat) et 12 essais pour la SSP (ceux précédemment cités plus Karayama 2016), considérés sur le plan clinique et statistique comme suffisamment semblables pour pouvoir être analysés de manière groupée dans une méta-analyse.

Figure 12. Réseau pour la SG

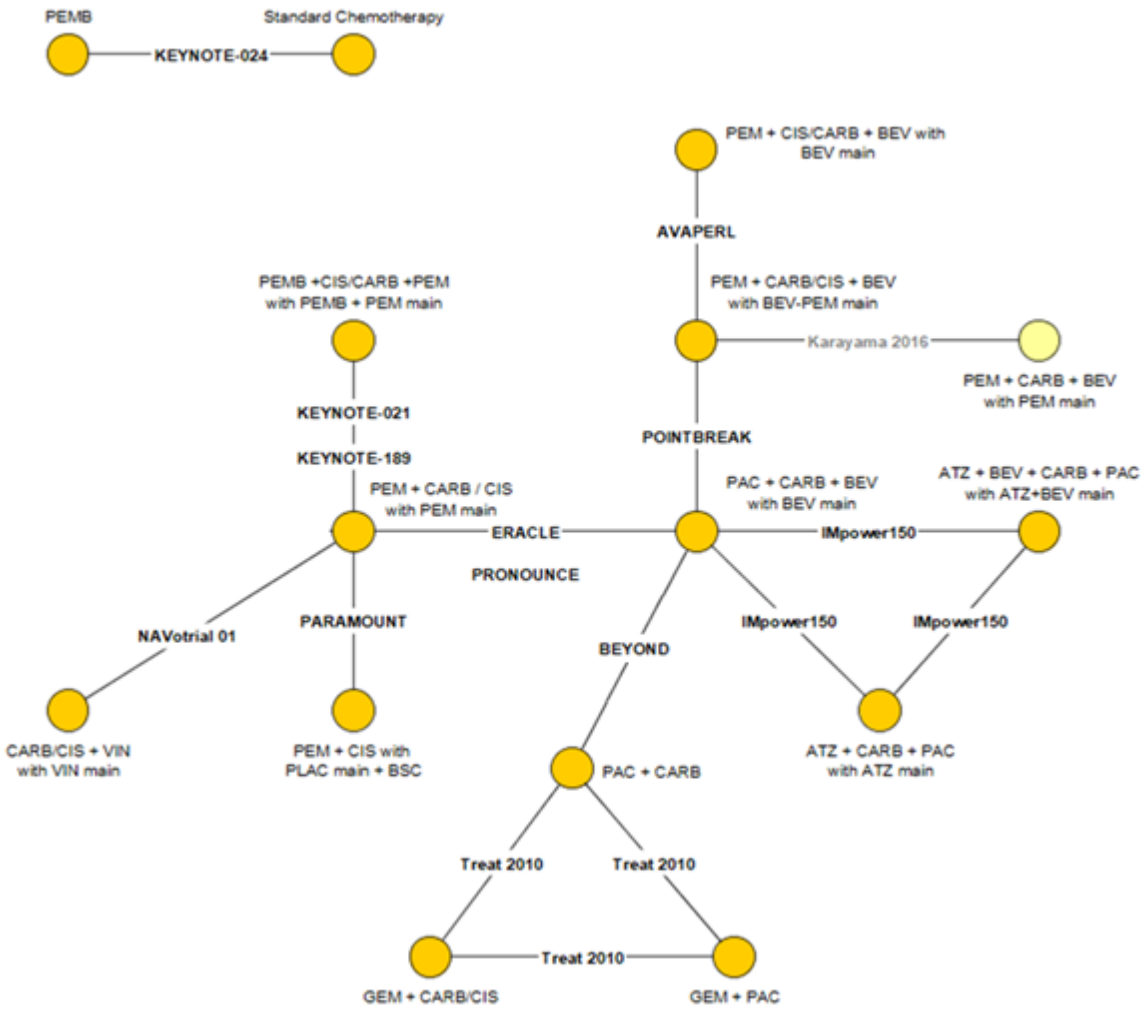
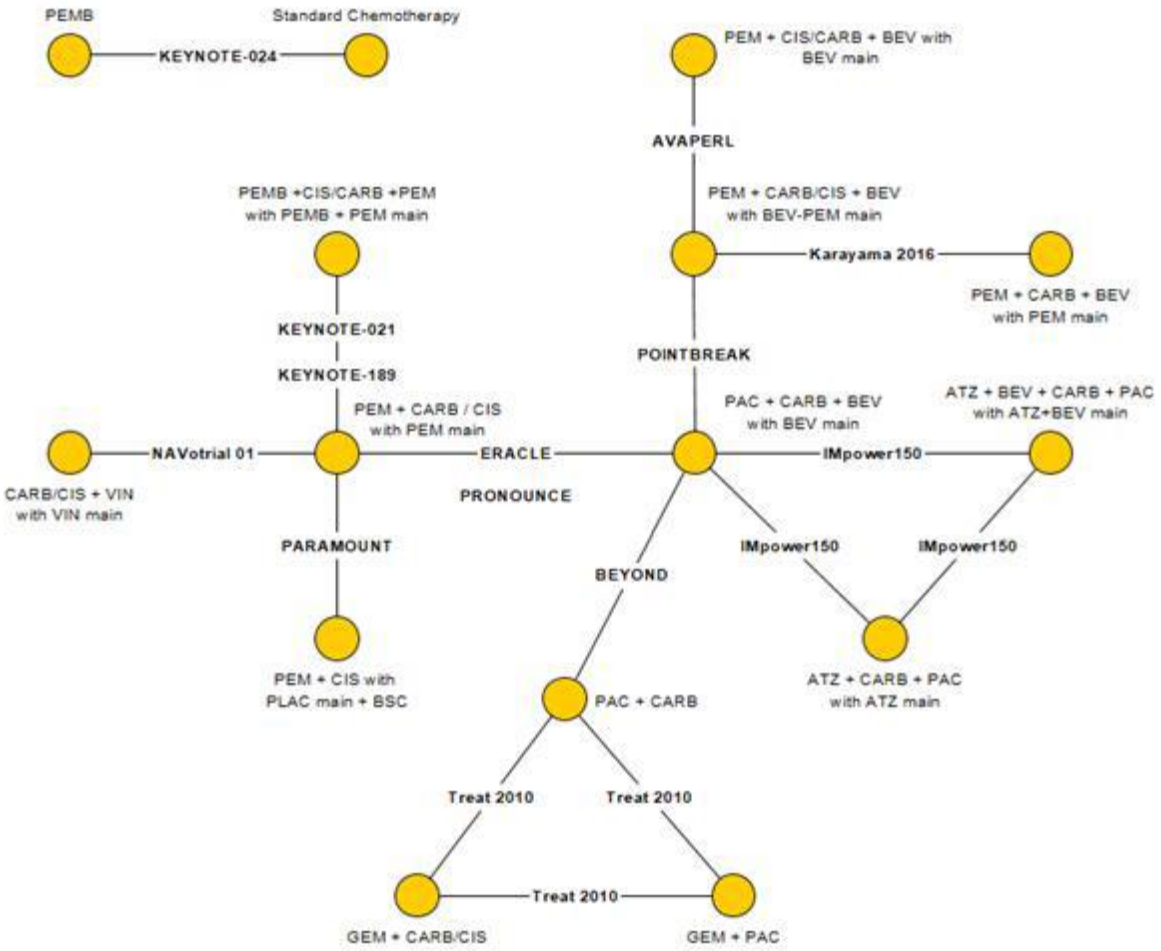


Figure 13. Réseau pour la SSP



Pour le modèle d'efficience, tous les comparateurs ne sont pas retenus. La méta-analyse utilisée pour documenter le modèle médico-économique se fonde sur un réseau plus restreint (étudiait dans le cadre d'une analyse de sensibilité de la MAR).

Figure 14. Réseau sur lequel se fonde l'évaluation de l'efficience pour la SG

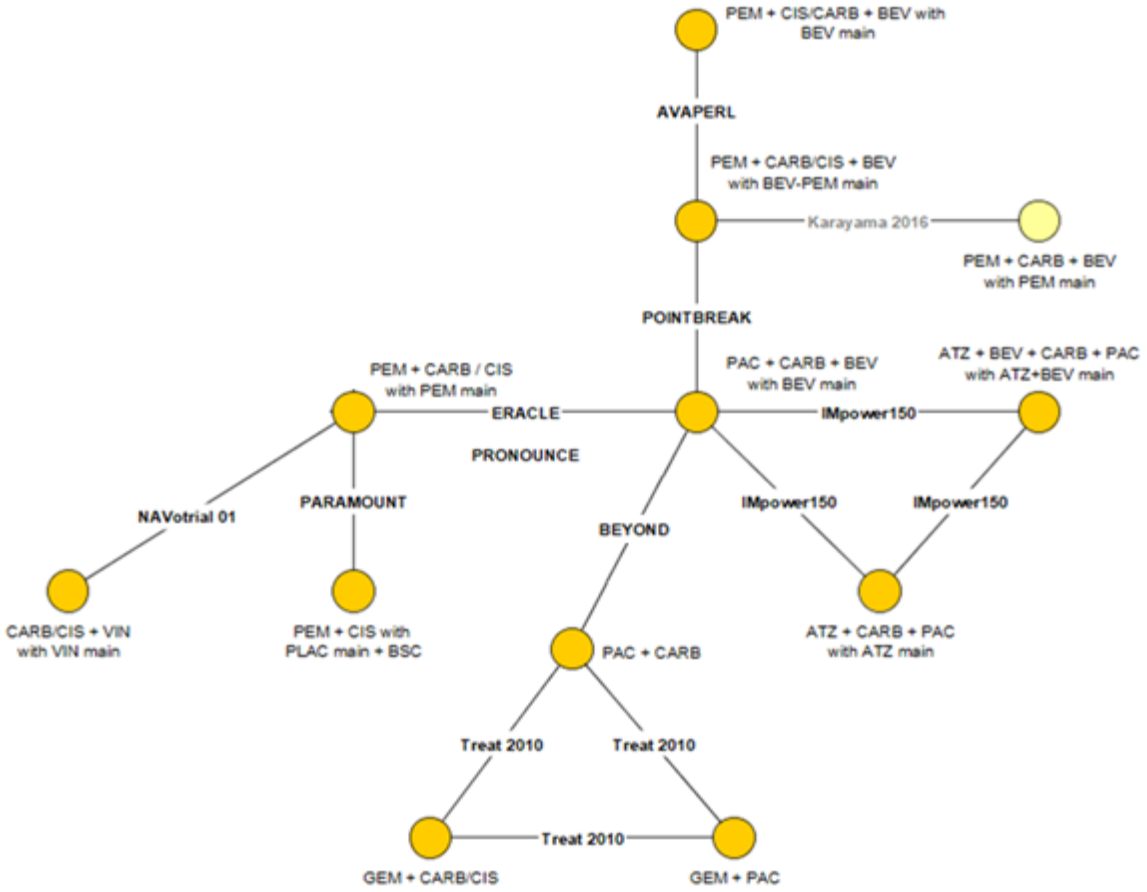
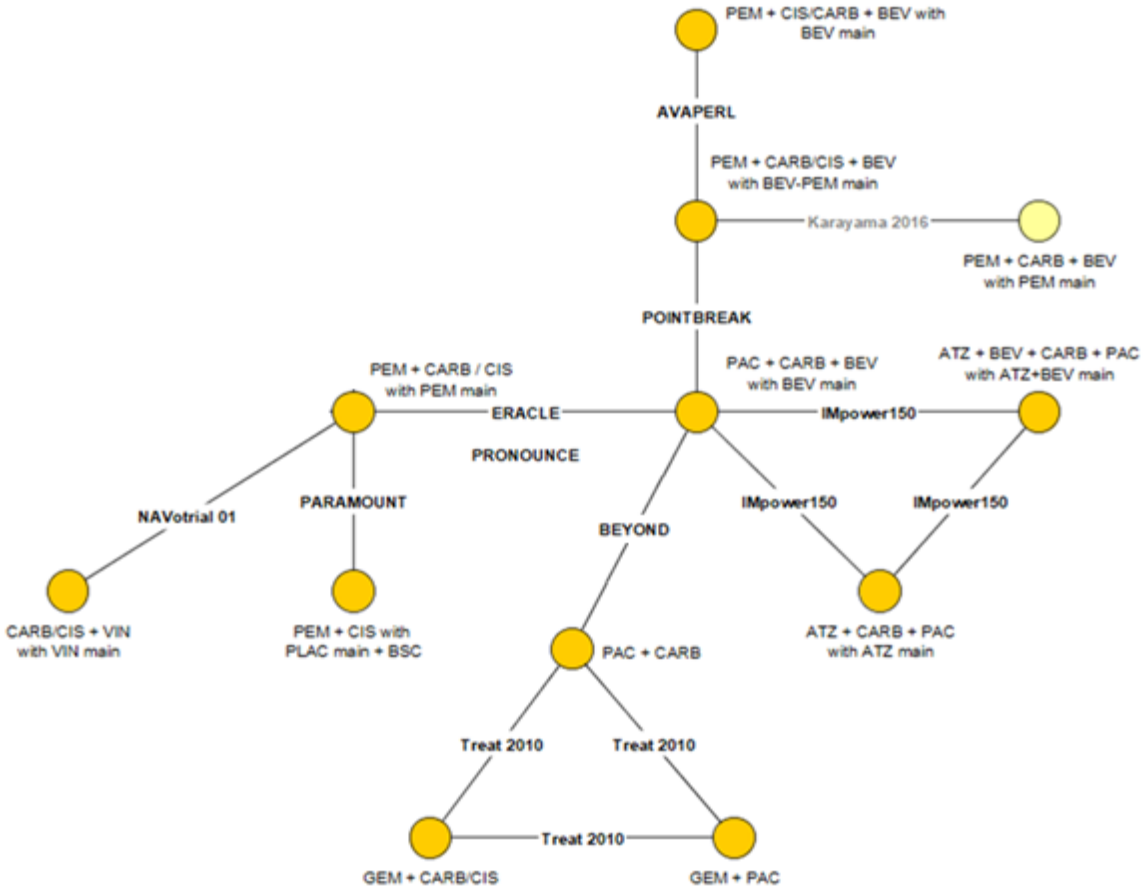


Figure 15. Réseau sur lequel se fonde l'évaluation de l'efficience pour la SSP



Analyse critique

Les réseaux sont relativement pauvres ; seule une comparaison deux-à-deux repose sur deux essais ou plus. Il y a 11 interventions considérées par 12 essais.

8.5 Exploration des sources d'hétérogénéité et d'incohérence

En l'absence de boucle, l'analyse de incohérence n'a pas être conduite.

L'hétérogénéité a été évaluée en comparant les résultats des modèles avec effets fixes et effets aléatoires. Les faibles différences en termes de DIC indiquaient un faible niveau d'hétérogénéité détectable.

Analyse critique

Pour l'industriel, le niveau d'hétérogénéité peut être considéré comme faible eu égards aux ajustements des modèles (mesuré par le DIC) qui était similaire entre les effets fixes et les effets aléatoires. Les réseaux étant pauvres, l'analyse de

l'hétérogénéité via la différence observée entre les modèles à effets fixes et aléatoires restent très partielle.

La maturité des données de survie globale et de SSP est également variable selon les essais (pour la SG elle est de 89% dans Treat et de 30% dans Keynote 021). Les données sont considérées comme insuffisamment matures pour Keynote 089 (médiane de survie globale non atteinte).

8.6 Méthode et analyse

Une méta-analyse bayésienne a été conduite pour comparer de manière indirecte les effets des traitements des interventions du réseau.

Pour estimer la survie dans le modèle médico-économique, une hypothèse de HR dépendant du temps a été retenue. L'hypothèse de risques constants dans le temps a été rejetée pour l'ensemble des réseaux. Il a été supposé que, pour un traitement donné, les fonctions de risque étaient proportionnelles entre les études.

L'analyse menée à partir des polynômes fractionnaires (PF) a été conduite sur des données individuelles de patients pour l'étude IMpower150. Pour les autres études présentes dans le réseau, des courbes de Kaplan-Meier étaient disponibles. Ces courbes ont été numérisées et la méthode Guyot a été utilisée afin de reconstituer les temps d'événements individuels et les temps de censure. La survie attendue pour OS et PFS a été calculée sur des intervalles de 60 et 30 mois, respectivement.

Les modèles PF de premier ordre constituaient le meilleur compromis entre l'ajustement du modèle et les extrapolations plausibles. Le modèle P1=0 (Weibull) a été retenu car il présentait le meilleur DIC.

L'ajout d'effets aléatoires n'améliorait pas la performance du modèle PF de premier ordre P1=0, un modèle à effet fixe avec distribution de Weibull a été retenu pour les résultats de la NMA.

Les paramètres des différents modèles ont été estimés par la méthode MCMC (Markov Chain Monte Carlo). Les inférences sont fondées à trois chaînes et 200 000 itérations, avec un rodage de 50 000 itérations. La convergence des chaînes MCMC a été évaluée via une inspection visuelle des tracés de trace et en vérifiant que les statistiques de Gelman-Rubin étaient inférieures à 1,1 pour tous les paramètres. En outre, les résultats ont été validés par un statisticien indépendant.

Analyse critique

Les choix du modèle est acceptable. La démarche suivie pour retenir l'approche envisagée est correctement décrite et conforme aux recommandations.

Il est noté que les données disponibles sont des données agrégées pour tous les essais inclus à l'exception d'IMpower 150 pour lequel l'industriel dispose des données individuelles.

L'incertitude associée à l'extrapolation des données de survie à 60 mois et 30 mois respectivement pour la SG et SSP est à mettre en regard avec la variabilité des durées de suivi dans les études.

8.7 Résultats de la méta-analyse

8.7.1 Résultats avec pembrolizumab en association

Les résultats présentés sont ceux obtenus avec le modèle à effets fixes avec une hypothèse de HR non constant dans le temps entre toutes les interventions.

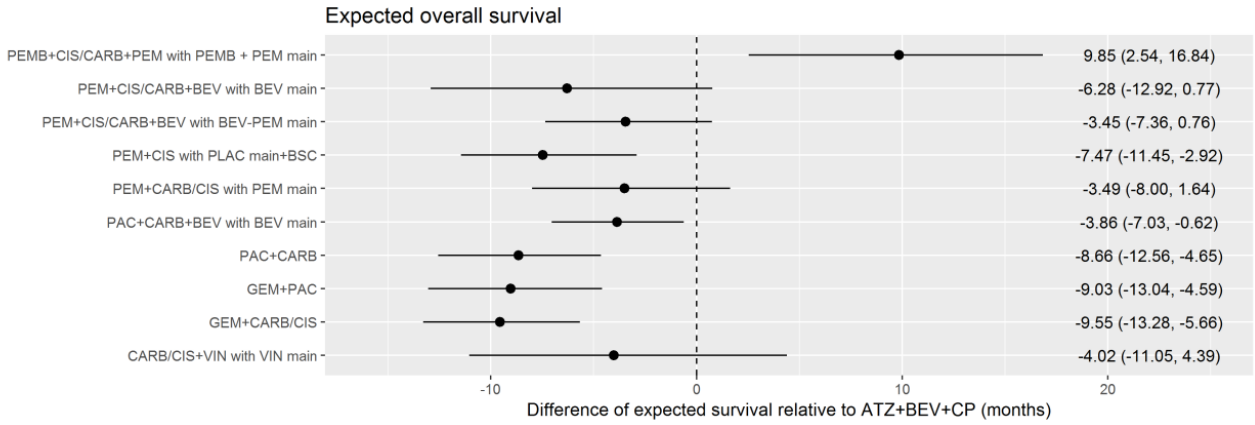
► Résultats sur la survie globale

La figure ci-dessous présente la différence de survie attendue sur un horizon de 60 mois. Pour la moitié des comparateurs, la survie attendue d'ABCP était favorable de façon statistiquement significative.

Par rapport à Plat+PemX+Bev avec maintenance, Plat +PemX+Bev sans maintenance par PemX, plat+ PemX avec maintenance, Plat+ vinorelbine avec maintenance par vinorelbine, les estimations ponctuelles étaient toujours favorables à ABCP, mais les différences n'étaient pas statistiquement significatives.

Pembro en association avaient une OS plus longue et statistiquement significative par rapport à ABCP.

Figure 16. Forest Plot sur la SG



Pour 4 comparateurs dont Plat.+ gemcitabine, paclitaxel+ Plat., Plat+PemX+Paclitaxel, le HR est en faveur de ABCP après un certain temps (5 à 10 premiers mois) mais qu'il n'est pas possible de conclure de façon robuste sur les premiers mois.

Pour les traitements restants, à l'exception de pembrolizumab en association, le HR est en faveur d'ABCP au cours des premiers mois, mais les résultats ne sont pas statistiquement significatifs au-delà. Au cours des six premiers mois, il n'y a pas de différence significative entre ABCP et pembrolizumab en association, et au-delà les HR sont en faveurs de pembrolizumab en assocation.

Tableau 56. Résultats de la méta-analyse sur le critère de survie globale

Mois	Carbo/cisp+vin avec vin main	Gem +Plat/Cis	Gem+pac	Pac+Platine	Pac+Plat+bev avec bev main	Pem+Plta/Cis avec pem	Pem+Cis avec plac maint + BSC	pem+Cisp/Plat+bev avec bev-pem main	Pem+cisp/Plat+bev with bev main	Pemb+Cisp/Plat+pem avec pemb + pem main
3	1,861 (1,023; 3,387)	1,027 (0,548; 1,834)	1,195 (0,627; 2,179)	1,152 (0,622; 2,018)	1,360 (1,054; 1,750)	1,458 (0,982; 2,146)	0,910 (0,488; 1,632)	1,488 (1,067; 2,081)	2,521 (1,377; 4,742)	0,844 (0,515; 1,381)
6	1,528 (0,942; 2,477)	1,510 (0,957; 2,357)	1,557 (0,983; 2,441)	1,500 (0,968; 2,265)	1,320 (1,081; 1,604)	1,347 (0,996; 1,816)	1,260 (0,822; 1,914)	1,359 (1,052; 1,748)	1,870 (1,189; 2,979)	0,694 (0,474; 1,016)
12	1,252 (0,767; 2,053)	2,225 (1,502; 3,335)	2,037 (1,364; 3,039)	1,958 (1,374; 2,827)	1,283 (1,041; 1,577)	1,245 (0,908; 1,689)	1,741 (1,183; 2,571)	1,242 (0,957; 1,604)	1,384 (0,930; 2,047)	0,572 (0,375; 0,863)
24	1,029 (0,547; 1,913)	3,277 (2,034; 5,341)	2,660 (1,608; 4,434)	2,562 (1,648; 4,010)	1,246 (0,950; 1,633)	1,147 (0,762; 1,725)	2,424 (1,434; 4,076)	1,133 (0,796; 1,597)	1,020 (0,641; 1,618)	0,470 (0,263; 0,831)
48	0,843 (0,366; 1,916)	4,844 (2,548; 9,348)	3,498 (1,726; 7,043)	3,342 (1,807; 6,274)	1,213 (0,845; 1,731)	1,059 (0,606; 1,844)	3,380 (1,579; 7,016)	1,034 (0,640; 1,667)	0,751 (0,401; 1,407)	0,385 (0,175; 0,840)

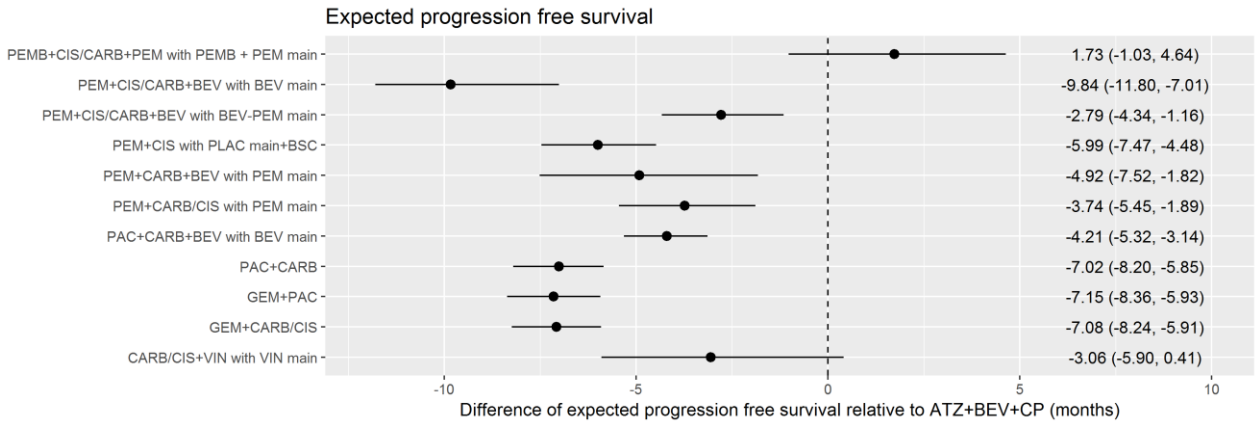
SG - HR relatif à atezolizumab+bevacizumab+Carboplatine + paclitaxel (ICr 95%); HR > 1 favorise atezolizumab+bevacizumab+Carboplatine + paclitaxel

► Résultats sur la survie sans progression

La figure ci-dessous présente la différence de survie attendue sur un horizon de 30 mois. A l'exception de Plat + Vinorelbine avec maintenance et pembrolizumab en association, la SSP attendue était significativement plus courte pour les comparateurs que pour ABCP.

Pour Plat+ vinorelbine, l'estimation ponctuelle indiquait une SSP attendue plus courte pour le comparateur. Pour pembrolizumab en association, l'estimation ponctuelle indiquait une SSP plus longue que pour ABCP. Dans ces deux cas, la différence n'était pas statistiquement significative.

Figure 17. Forest plots sur la SSP



Pour trois intervention à base de pemetrexed, les HR étaient en significativement en faveur d'atezolizumab et quasi constant sur la période (jusqu'à 21 mois pour Plat+PemX+Bev, jusqu'à 24 mois pour Plat+PemX). Pour Plat+vinorelbine, l'estimation ponctuelle indiquait un HR en faveur d'ABCP, mais non statistiquement significatif les trois premiers mois. Pour Plat+PemX+bev, l'estimation était significativement en faveur d'ABCP au début, avec des résultats de plus en plus proche au cours du temps entre les deux interventions. A partir de 12 mois, la différence n'était plus significative. Enfin, pour pembrolizumab en association, les estimations ponctuelles HR étaient en faveur du comparateur, sans différence statistiquement significative sur la période.

Tableau 57. Résultats de la méta-analyse sur le critère de survie sans progression

Mois	Plat/Cisplat+ Vin avec vin main	Gem+Plat/Cisp	Gem+Pac	Pac+Plat	Pac+Plat+Bev avec bev main	Pem+Platine/Cisp avec pemain	Pem+Plat + avec pem main	Pem+Cisp avec plac main + BSC	Pem+Cisp/Plat+ Bev avec beva-pem main	Pem+Cisp/Plat+ Bev avec bev main	Pem+Cisp/Pla+Pem avec pemb + pem main
3	1,671 (1,043; 2,676)	1,961 (1,253; 2,999)	2,232 (1,413; 3,449)	2,177 (1,431; 3,254)	1,656 (1,370; 2,003)	1,750 (1,299; 2,358)	2,064 (1,129; 3,675)	2,075 (1,383; 3,098)	1,486 (1,146; 1,919)	6,498 (3,881; 11,418)	0,947 (0,651; 1,360)
6	1,507 (0,977; 2,335)	5,688 (3,954; 8,152)	5,387 (3,761; 7,748)	4,924 (3,560; 6,840)	1,826 (1,565; 2,137)	1,672 (1,290; 2,171)	2,041 (1,257; 3,253)	2,813 (2,031; 3,887)	1,454 (1,169; 1,811)	3,097 (2,153; 4,538)	0,838 (0,604; 1,152)
12	1,367 (0,814; 2,300)	16,542 (10,277; 26,393)	13,086 (7,858; 21,202)	11,168 (7,180; 17,195)	2,012 (1,674; 2,413)	1,602 (1,164; 2,185)	2,020 (1,178; 3,391)	3,818 (2,564; 5,616)	1,429 (1,091; 1,853)	1,472 (1,030; 2,108)	0,741 (0,492; 1,103)
24	1,235 (0,613; 2,468)	48,296 (24,253; 95,621)	31,795 (15,287; 64,657)	25,381 (13,146; 48,434)	2,221 (1,718; 2,853)	1,532 (0,983; 2,341)	2,002 (0,976; 4,053)	5,176 (2,942; 8,956)	1,401 (0,966; 2,017)	0,701 (0,418; 1,164)	0,657 (0,371; 1,135)

SSP - HR relatif à atezolizuamb+bevacizumab+Carboplatine + paclitaxel (ICr 95%); HR > 1 favorise atezolizumab+bevacizumab+Carboplatine + Paclitaxel

► Résultats de l'analyse sans pembrolizumab en association (modèle médico-économique)

Les résultats pour ce réseau étaient très proches de ceux retrouvés pour le réseau complet de méta-analyse.

Tableau 58. Réseau excluant les essais KEYNOTE - Hazard ratio des comparateurs relativement à atezolizumab + bevacizumab + carboplatine + paclitaxel estimés à différents temps pour la survie globale (1) et la survie sans progression (2)

	Analyse de référence			Analyse en sous-groupe			Analyse exploratoire en sous-groupe			Scénario 1			Scénario 2			Scénario 3		
Description	Population ITT Extrapolation avec polynômes fractionnaires à effets fixes			Sous-population ITT-WT			Sous-population exploratoire EGFR-ALK +			Extrapolation avec hypothèse des risques proportionnels			Exclusion des essais PARAMOUNT et AVAPERL du réseau			Extrapolation avec polynômes fractionnaires à effets aléatoires		
Hazard Ratio (vs ABCP) – Survie globale																		
	3m	12m	24m	3m	12m	24m	3m	12m	24m	3m	12m	24m	3m	12m	24m	3m	12m	24m
pemetrexed + bevacizumab + sels de platine	2,54	1,37	1,01	2,45	1,35	1,00	3,97	1,79	1,20	1,35	1,35	1,35	-	-	-	2,56	1,37	1,00
pemetrexed + bevacizumab + sels de platine + maintenance pemetrexed	1,52	1,24	1,12	1,48	1,22	1,13	2,43	1,62	1,32	1,30	1,30	1,30	1,32	1,29	1,28	1,52	1,23	1,11
paclitaxel + sels de platine	1,20	1,97	2,54	1,17	1,95	2,52	1,95	2,61	3,01	1,90	1,90	1,90	1,02	2,02	2,85	1,19	1,96	2,52
paclitaxel + sels de platine + bevacizumab	1,37	1,28	1,23	1,33	1,27	1,24	2,15	1,69	1,50	1,29	1,29	1,29	1,28	1,31	1,33	1,38	1,28	1,24
pemetrexed + sels de platine + maintenance pemetrexed	1,48	1,24	1,13	1,44	1,22	1,13	2,37	1,62	1,33	1,30	1,30	1,30	1,30	1,30	1,30	1,49	1,24	1,13

Comparateur	Analyse de référence			Analyse en sous-groupe			Analyse exploratoire en sous-groupe			Scénario 1			Scénario 2			Scénario 3		
Description	Population ITT Extrapolation avec polynômes fractionnaires à effets fixes			Sous-population ITT-WT			Sous-population exploratoire EGFR-ALK +			Extrapolation avec hypothèse des risques proportionnels			Exclusion des essais PARAMOUNT et AVAPERL du réseau			Extrapolation avec polynômes fractionnaires à effets aléatoires		
Hazard Ratio (vs ABCP) – Survie sans progression																		
	3m	12m	24m	3m	12m	24m	3m	12m	24m	3m	12m	24m	3m	12m	24m	3m	12m	24m
pemetrexed + bevacizumab + sels de platine	6,60	1,46	0,69	6,69	1,44	0,67	6,63	1,48	0,70	1,91	1,91	1,91	-	-	-	6,58	1,45	0,68
pemetrexed + bevacizumab + sels de platine + maintenance pemetrexed	1,52	1,40	1,34	1,54	1,38	1,30	1,58	1,39	1,30	1,41	1,41	1,41	1,35	1,58	1,71	1,53	1,40	1,34
paclitaxel + sels de platine	2,22	10,88	24,06	2,25	10,69	23,32	2,30	10,83	23,51	3,25	3,25	3,25	1,98	12,22	30,34	2,23	10,97	24,30
paclitaxel + sels de platine + bevacizumab	1,68	2,00	2,18	1,70	1,98	2,13	1,71	2,05	2,24	1,65	1,65	1,65	1,56	2,09	2,41	1,69	2,00	2,17
pemetrexed + sels de platine + maintenance pemetrexed	1,79	1,57	1,47	1,81	1,55	1,43	1,85	1,56	1,43	1,62	1,62	1,62	1,59	1,77	1,87	1,75	1,55	1,46

8.7.2 Analyses de sensibilité

Trois analyses en sous-groupe ont été réalisées :

- Une analyse reposant sur les résultats de l'essai IMpower 150 dans la sous-population de patients ne présentant pas de mutation EGFR ou ALK (« ITT-WT »). Dans cette analyse, les données utilisées pour les autres essais du réseau restaient inchangées.
- Une analyse reposant sur les résultats de l'essai IMpower 150 dans la sous-population de patients présentant une mutation EGFR ou ALK. Dans cette analyse, les essais Keynote ont été exclus du réseau car ils n'incluaient pas de patients mutés. Les données utilisées pour les autres essais du réseau restaient inchangées.
- Une analyse chez les patients exprimant faiblement ou n'exprimant pas le PD-L1, dans laquelle l'analyse en sous-groupe IC/TC < 3 de l'essai IMpower 150 et l'analyse en sous-groupe PD-L1 <50% des essais Keynote ont été utilisées. Les données utilisées pour les autres essais du réseau restaient inchangées.

Si les estimations ponctuelles des analyses en sous-groupes étaient relativement conformes à l'analyse principale, les IC étaient beaucoup plus larges. L'industriel souligne que, dans ces analyses, l'incertitude des résultats est accentuée en raison des échantillons plus restreints, ce qui notablement le cas dans l'analyse de la population EGFR/ALK+ où le bras ABCP de l'essai IMpower150 représente environ 10 % de la taille totale de la population ITT.

Les résultats des analyses de sensibilité sur le réseau de méta-analyse ont montré qu'ils diffèrent peu de ceux obtenus à partir de l'analyse principale. Il en est de même pour les analyses de sensibilité sur le modèle statistique (effets aléatoires et sur l'hypothèse des risques proportionnels). L'analyse excluant les essais portant sur des patients avec réponse à la phase d'induction étaient plus favorable au produit évalué. Le design de ces essais était donc considéré comme générant un biais en faveur des interventions Plat+PemX et Plat+PemX+Bev.

Analyse critique

Les résultats de la méta-analyse devront être considérés avec précaution sachant que les études incluses présentent des différences quant aux caractéristiques des patients inclus et aux caractéristiques méthodologiques.

Le faible nombre d'essais ne permet pas de de gérer l'hétérogénéité entre les essais et d'analyser la cohérence du réseau.

9. Annexe 7 – 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.

A la suite du projet d'avis validé le 16 juillet 2019 l'industriel n'a pas souhaité présenter ses commentaires lors d'une audition.

Analyse d'efficience

SYNTHESE DES MODIFICATIONS ATTENDUES

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

Résumé des demandes de modifications de l'AR

AR actuelle	AR recommandée	Question
Sans gemcitabine/vinorelbine	Avec	Q2
Sans pembrolizumab en association	Avec	Q3
Distinction des interventions avec pemetrexed selon la possibilité ou non d'une maintenance	Sans distinction avec fixation d'un taux de patients sous maintenance	Q5
Extrapolation de la courbe de survie avec une fonction exponentielle	Extrapolation de la courbe de survie avec une fonction Weibull	Q13
Traitements de 2e ligne post-progression inclus	Sans coût de 2e ligne.	Q21
Sans pondération des événements indésirables	Pondération des fréquences des EI retenus pour retrouver 100% des fréquences totales observées tous EI grade 3/4.	Q20
Approche mixte (avant/après progression)	Approche avant/après progression pour estimation des utilités	Q24

SYNTHESE DES ANALYSES DE SENSIBILITE ATTENDUES

Les demandes d'analyses de sensibilité supplémentaires sont reportées dans le **Erreur ! Source u renvoi introuvable.** ci-dessous. Le ou les numéro(s) de la ou des question(s) posée(s) correspondante(s) sont reportés dans la colonne de droite.
La prise en compte des scénarios peut être à adapter en fonction des réponses apportées aux questions.

Résumé des analyses de sensibilité supplémentaires demandées

Analyses de sensibilité	Question
Analyses de sensibilité sur les hypothèses concernant l'extrapolation de la survie associée à pembrolizumab en association	Q3
Analyse complémentaire utilisant les seules données de l'essai IMpower 150	Q4
Analyses de sensibilité sur le taux de maintenance	Q5
Analyse de sensibilité sur les données source utilisées (SG et de la SSP évaluées par le CRI)	Q6
Analyse de sensibilité sur le choix du traitement de référence dans la MAR	Q8
Analyse de sensibilité portant sur la prise en compte des traitements de 2e ligne (selon des hypothèses à justifier)	Q21
Analyse de sensibilité en retenant le prix actuel de bevacizumab	Q40

CHOIX STRUCTURANTS DE L'EVALUATION

Population simulée

1. Pouvez-vous analyser la représentativité de la population simulée par rapport aux données françaises disponibles ?

Explication : Il est attendu que les caractéristiques des patients de l'essai IMpower150 soient comparées aux caractéristiques des patients français, notamment par rapport aux études mentionnées dans le rapport technique : EOLE, BMF et KBP (cf. exemple de tableau de présentation ci-dessous).

Source	IMpower (n=800)	Etude XXX		
Genre (% hommes)				
Age médian (années)	63 (min-max)			
Origine ethnique, n (%)				
Caucasienne				
Asiatique				
Afro-américaine				
Autre/manquante				
Union européenne, n (%)				
Poids (kg)	72 (IC)			
Taille	168 (min-max)			
Surface corporelle (m2)				
Statut tabagique, n (%)				
Ancien/Courant				
Jamais				
Score ECOG (%)				
0				
1				
2				
Inconnu/autre				
Statut PD-L1 à l'inclusion, n (%)				
<1%				
≥1%				
≥1-49%				
≥50%				
Statut non évaluable				
Stade				
M1a				
M1b				
Métastases cérébrales				
Mutation de l'EGFR				
ALK+				

Comparateurs

2. Pouvez-vous justifier davantage les choix de ne pas retenir certains comparateurs? **Sauf argument contraire, il est attendu que l'option sels de platine + gemcitabine/vinorelbine soit prise en compte (avec une hypothèse d'équivalence entre vinorelbine et gemcitabine).**

Explication : Une faible utilisation n'est pas un argument suffisant si le comparateur est susceptible de modifier la frontière d'efficience. Dès lors que les données cliniques sont disponibles, il est attendu que les interventions connectées au réseau soient prises en compte. Si d'autres arguments justifient l'exclusion d'un comparateur, l'impact potentiel de cette exclusion sur la frontière d'efficience et sur l'estimation du RDCR du produit doit être discuté.

3. **Il est attendu que l'analyse de référence intègre pembrolizumab en association. Les hypothèses retenues pour pallier l'incertitude sur l'extrapolation de la survie globale pour pembrolizumab devront être explicitées et testées en analyse de sensibilité.**

Explication : s'il existe une incertitude générée par les données de pembrolizumab en association, la réalisation d'une analyse de seuil sur les taux de survie de pembrolizumab permettra d'évaluer l'efficience d'atezolizumab en association en fonction d'hypothèses d'extrapolation sur pembrolizumab, dont la crédibilité pourra être discutée. L'exclusion de pembrolizumab en association, principal comparateur attendu d'atezolizumab en association, alors qu'il existe des données disponibles conduirait à ne pas être en mesure de conclure sur l'efficience d'atezolizumab en association.

4. **Il est attendu une analyse supplémentaire permettant de comparer ABCP à BCP en utilisant les seules données de l'essai clinique. Cette analyse sera documentée par une analyse de sensibilité probabiliste.**

Explication : bien que ne pouvant pas être interprétée comme une évaluation de l'efficience, l'analyse sur les données de l'essai permettra d'estimer le surcoût et le gain d'efficacité associés à l'adjonction d'atezolizumab à la trithérapie BCP dès la 1re ligne, par rapport à la stratégie consistant à instaurer la 1re ligne par BCP puis à prescrire une immunothérapie en 2e ligne. Dans cette analyse, les coûts de 2e ligne correspondant aux traitements effectivement données en 2e ligne, sont cohérents avec les données d'efficacité.

5. **Sauf argument contraire, il est attendu que le fait de recevoir une maintenance par pemetrexed ne constitue pas une option distincte d'une option similaire sans maintenance. Il est attendu qu'une pondération sur le taux de patients pouvant recevoir une maintenance par pemetrexed soit appliquée dans les options incluant pemetrexed.**

Explication : Dans les recommandations, la maintenance n'est pas présentée comme une intervention alternative, mais comme la poursuite du traitement lorsque la réponse à la phase d'induction est satisfaisante (stabilité de l'état du patient) et la tolérance acceptable. Le choix de la proportion de patients recevant pemetrexed dans les options doit être justifié au regard des pratiques observées et testé en analyse de sensibilité.

DONNEES CLINIQUES

6. Concernant l'essai IMpower 150 :
   - Pouvez-vous présenter et discuter les différences de résultats observés entre les critères d'évaluation selon qu'ils sont évalués par l'investigateur ou par un comité de revue indépendant au différent cut-off retenu dans l'évaluation de l'efficience ? En analyse de référence, les données évaluées par le CRI sont privilégiées, sauf arguments contraires. Dans ce cas, l'impact du choix de l'investigateur est exploré en analyse de sensibilité.
   - Pouvez-vous préciser l'intervalle min et max de la durée de suivi dans l'essai IMpower 150 à la date du cut off retenu ?
7. Concernant la méta-analyse, il est attendu que l'hétérogénéité des essais inclus soit analysée en particulier concernant deux éléments insuffisamment pris en considération dans l'annexe portant sur la revue de la littérature adossée à la méta-analyse :
   a- L'hétérogénéité liée au design des essais, par exemple, le type d'essai (ouvert/aveugle) ; la méthode d'évaluation ou la durée de suivi ;
   b- L'hétérogénéité introduite par la mise à disposition des immunothérapies en 2e ligne dans certains essais. L'impact de cette hétérogénéité sur la robustesse de l'efficacité estimée doit être discuté.

Explication : Sur les 2e lignes de traitement, il est notamment attendu que soit précisé :

- *pour chacun des essais inclus, les traitements de 2e ligne reçus lorsque l'information est disponible. A défaut, rapporter l'information disponible au protocole ;*
- *si l'efficacité de certaines options thérapeutiques dans le réseau est évaluée en combinant des essais incluant des immunothérapies en 2e ligne et des essais sans immunothérapie. Si c'est le cas, l'impact que cela peut avoir sur les courbes de survie de ces options doit être discuté.*

8. **Pouvez-vous argumenter le choix d'ABCP comme traitement de référence dans la méta-analyse par rapport au choix d'un traitement de référence plus central dans le réseau et tester son impact en analyse de sensibilité ? Si le choix d'ABCP comme traitement de référence, a un impact important et favorable au produit évalué, le choix le plus conservateur devra être privilégié dans la méta-analyse.**
9. Pouvez-vous discuter la crédibilité clinique des hypothèses retenues concernant la proportionnalité/non proportionnalité des risques versus le traitement de référence au regard des mécanismes d'action des produits considérés ?

Explication : Il est en particulier attendu que la crédibilité d'une hypothèse de risque proportionnel entre « paclitaxel+platine+bevacizumab » et ABCP soit discutée en dehors du seul argument de cohérence des simulations.

10. *Pouvez-vous clarifier l'option pour laquelle une hypothèse de risque proportionnelle est adoptée : « paclitaxel+platine+bevacizumab » (p.55 du rapport technique) ou « pemetrexed+platine+bevacizumab » (p.84 du rapport technique) ?*
11. Pouvez-vous présenter dans un tableau les HR des comparateurs retenus dans l'analyse de l'efficience (en analyse de référence et complémentaire) à différents points de temps estimés via la méta-analyse ?

Exemple de tableau

vs ABCP	A 3 mois	A 12 mois	A 24 mois
Sel de platine + paclitaxel + bevacizumab			
sel de platine + pemetrexed			
Sel de platine + pemetrexed avec maintenance			
Sel de platine + paclitaxel			
Sel de platine + pemetrexed et bevacizumab (avec maintenance)			
….			

CHOIX DE MODELISATION

Extrapolation des courbes de survie et de durées de traitement

12. **En l'absence d'arguments cliniques étayés par des données issues de plusieurs sources, il est attendu que l'extrapolation de la courbe de survie globale se fonde sur la distribution présentant les meilleurs ajustements sur la base des critères statistiques AIC/BIC (soit Weibull).**

13. Le choix de la distribution pour extrapoler les courbes de durée de traitement est fait par défaut. Il est attendu que soient présentées toutes les informations qui justifient ce choix (présentation des courbes simulées avec toutes les fonctions testées sur un même graphique, discussion de la plausibilité clinique de leur propriété statistique, discussion de la plausibilité des simulations à long terme).

14. Pouvez-vous préciser l'utilisation qui est faite de la table de mortalité en population générale dans le modèle Excel ? Pouvez-vous confirmer que la table utilisée n'est pas celle de la population française ?

Evénements

Durée de traitement

15. Concernant la durée de traitement par atezolizumab, pouvez-vous préciser :
    - ce qui est entendu dans le RCP par maintien du traitement jusqu'à l'arrêt d'un bénéfice clinique pour atezolizumab et comment cet arrêt est déterminé en vie réelle ?
    - quel % de patients dans IMpower 150 ont poursuivi leur traitement par atezolizumab post-progression et sur quelle durée en moyenne ?

16. **Pouvez-vous préciser comment est appliqué dans le modèle l'arrêt du bénéfice clinique à 5 ans pour atezolizumab ?**

17. **Pouvez-vous présenter et discuter les durées de traitement par comparateur, en distinguant au sein de chaque association la durée spécifique à chaque traitement ?**

Explication : le tableau 28 p101 n'est pas compréhensible, toutes les données ne sont pas suffisamment détaillées et la correspondance avec les données introduites dans le modèle Excel n'est pas évidente.

18. Pouvez-vous fournir un graphique présentant les courbes de durées de traitement modélisées pour tous les comparateurs ?
19. Evènements indésirables (EI)Pouvez-vous préciser si les chiffres repris dans le tableau 25 correspondent à un nombre d'événements (i.e. incluant la récurrence) ou à un nombre de patients ayant expérimenté au moins une fois l'événement ?
20. Pour chaque comparateur, il est attendu une présentation explicite des fréquences appliquées par type d'événements indésirables sectionnés, les fréquences totales d'événements indésirables de grade 3/4 observées dans l'essai pivot ainsi que les fréquences totales simulées par le modèle (cf. proposition de tableau ci-dessous). **Une pondération visant à ajuster les fréquences totales simulées sur les fréquences observées est attendue si cela est pertinent.**

Exemple de tableau

	ABCP	BCP	plat + pem	plat + pem+main	Plat+pac+bev	Plat+pem +bev	Plat+pem+bev +main	Plat+pac
Anémie	0,0014							
Diminution de l'appétit	0,0005							
Déshydratation	0,0005							
Diarrhées	0,0006							
Fatigue	0,0007							
Neutropénie fébrile	0,0021							
Hypertension	0,0016							
Hypokaliémie	0,0004							
Leucopénie	0,0004							
Nausées	0,0008							
Neutropénie	0,0034							
Diminution du nb de neutrophiles	0,0031							
Diminution du nb de plaquettes	0,0012							
Protéinurie	0,0006							
Thrombocytopénie	0,0010							
Diminution du nb de leucocytes	0,0009							
Colite	0,0003							
Pneumonie	0,0004							
Probabilité d'occurrence moy appliquée pour l'estimation des désutilités	**0,02**							
Fréquence observées cumulées dans l'essai								
Fréquence cumulée pondérée modélisée	**%**		**%**	**%**	**%**	**%**	**%**	**%**
Pondération appliquée								

Traitement de 2e ligne

21. Il est attendu que les coûts de 2e ligne ne soient pas pris en considération en analyse de référence. D'autres hypothèses peuvent être explorées en analyse de scénario.

Explication : Pour la majorité des essais inclus dans la méta-analyse (à l'exclusion de KN 189 et IMpower 150), aucune immunothérapie n'était disponible en 2e ligne au moment de leur réalisation. De ce fait, appliquer des coûts de 2e ligne par immunothérapie dans le modèle n'est pas cohérent avec l'efficacité issue de ces essais. D'autres hypothèses peuvent être explorées en analyse de scénario assortie d'analyses de sensibilité, pour explorer l'incertitude associée à la non prise en compte des coûts de 2e ligne. Il est attendu que les coûts appliqués dans ces analyses soient justifiés et discutés au regard de leur cohérence avec les données d'efficacité introduites (taux de patients concernés, répartition des traitements reçus). Dans tous les cas, il est attendu que les résultats des analyses produites soient interprétés à la lumière des hypothèses retenues sur l'introduction ou non de l'efficacité et du coût des immunothérapies de 2e ligne.

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES UTILITES

22. Pouvez-vous fournir des précisions sur les taux de remplissage des questionnaires EQ5D 3L sur la durée de l'étude (à chaque visite pour traitement et post-progression) et discuter les données disponibles ?

23. **Pouvez-vous expliciter le score d'utilité auquel les désutilités liées aux EI sont appliquées et rectifier en cas de double compte ?** Un tableau récapitulant clairement l'ensemble des données d'utilité effectivement utilisées dans le modèle est attendu.

Explication : l'utilité associée à l'état pré-progression présentée p. 107 du rapport technique (0,7111) n'est pas l'utilité pré-progression sans EI présentée dans le tableau p. 108 (0,73). Si la désutilité est appliquée à l'utilité moyenne des patients en pré-progressions (avec ou sans EI : 0,711), cela revient à un double compte de l'impact des EI.

24. **En cohérence avec les méthodes généralement utilisées et pour permettre une meilleure comparabilité des résultats des différentes évaluations médico-économiques, il est attendu que l'approche retenue en analyse de référence soit une approche avant/après.**

25. En lien avec la question précédente, les approches délai avant décès et mixte feront l'objet d'une analyse de sensibilité, de ce fait :
    - Pouvez-vous indiquer les sources ayant permis d'estimer les utilités avant décès et la méthode ? S'il s'agit de données obtenues via l'essai IMpower 150, il est attendu que le nombre d'observations ayant permis leur estimation soit précisé. Discuter la robustesse des estimations de l'utilité avant décès.
    - Pouvez-vous confirmer que le décrément d'utilité appliqué sur les 5 cycles précédent le décès est calculé en faisant la différence entre l'utilité post-progression (0,6746) et le l'utilité <35 jours avant le décès (0,4687) ?

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COUTS

26. Pouvez-vous compléter le tableau ci-dessous qui permet de préciser les durées associées à chaque traitement d'une option ?

Traitement	Coût par cycle	Nombre de cycles modélisés
ABCP	[redacted]	XX cycles avec atezolizumab et bevacizumab XX cycles avec atezolizumab seul
Platine + pemetrexed	[redacted]	XX cycles
Platine + pemetrexed avec maintenance	[redacted]	XX cycles XX cycles de maintenance
Platine +paclitaxel	0€	XX cycles
Platine + paclitaxel+ bevacizumab	[redacted]	XX cycles
Platine + bevacizumab + pemetrexed	[redacted] puis [redacted] en maintenance	XX cycles XX cycles de maintenance
Platine + bevacizumab + pemetrexed + maintenance par pemetrexed	[redacted]	XX cycles XX cycles de maintenance
Autre selon modifications apportées dans les analyses présentées.		

27. Pouvez-vous expliquer ce que comprend le coût de l'hypertension qui parait très élevé par rapport à d'autres sources de données et au fait qu'un pourcent seulement des

événements se traduisent par une hospitalisation d'après la publication utilisée de Wehler ?

28. Pouvez-vous documenter le coût des EI appliqué par cycle pour chaque option thérapeutique ?
29. Pouvez-vous préciser si les coûts de transports sont appliqués aux EI et si oui quel coût ?
30. Pouvez-vous confirmer qu'une hypothèse d'absence de perte de reliquat est posée pour pemetrexed et bevacizumab ?
31. Concernant les coûts des traitements de 2e ligne (cf. analyse de sensibilité et analyse portant sur les données de l'essai IMpower 150), pouvez-vous :
    - justifier qu'aucun patient sous docétaxel ne reçoit de l'EPO en traitement concomitant ;
    - détailler les informations issues du rapport technique d'efficience soumis pour atezolizumab en 2e ligne qui sont utilisées dans ce dossier ;
    - expliciter la durée sur laquelle les coûts de 2e ligne sont appliqués.
32. Pouvez-vous présenter un tableau qui détaille les coûts hebdomadaires pré et post-progression repris dans le tableau 55 p.132 par poste de coût ?

Exemple de tableau

	ABCP	Plat + PemX	Plat +PemX avec maint	Plat+Pacl	Plat+Bev+Pac	Plat+bev+pemX	Plat+bev+pemX avec maint
SSP							
Acquisition (au 1er cycle)							
TT support							
Administration							
EI							
Suivi							
SPP							
Acquisition							
Administration							
TT support							
EI							
Suivi							

Fin de vie							

VALIDATION

33. Pouvez-vous expliquer la non correspondance entre les études mentionnées comme pertinentes pour discuter la validation des données et celles utilisées dans les tableaux (ex. Flatiron US mentionnée mais non reprise alors qu'une source non mentionnée UK est présentée dans le tableau, KPB non reprise pour la SSP et ARIES non reprise pour la SG) ?

34. Pouvez-vous comparer les HR de l'essai IMpower 150 aux HR ponctuels des extrapolations de la SSP et SG à 5 et 10 ans ?

35. Pouvez-vous comparer et discuter les survies modélisées des comparateurs par rapport aux données des essais cliniques disponibles inclus dans la MAR ?

36. Une validation des durées de traitement est attendue, en comparant les durées simulées aux durées observées dans l'essai (médianes, moyennes, proportion de patients sous traitement à différents points dans le temps).

37. Concernant la validité des données d'utilité, pouvez-vous discuter de la vraisemblance des données d'utilité d'IMpower 150 par rapport à celles de Chouaid et al 2013 ?

RESULTATS et ANALYSES DE SENSIBILITE

38. Dans le tableau 66 p. 151, pouvez-vous présenter le RDCR en coût/année de vie également ?
39. Pouvez-vous inclure une colonne dans le tableau 85 p. 183 du rapport technique indiquant le comparateur sur la frontière d'efficience et y reporter l'ensemble des analyses en scénario réalisées ? Par rapport à l'analyse de référence actuelle, le scénario 1 modifie par exemple la frontière d'efficience.
40. [redacted] ?
41. Pouvez-vous confirmer que le comparateur sur la frontière d'efficience ne change pas selon le prix d'atezolizumab (cf. une seule équation de droite entre le prix et le RDCR est présentée sur la fig. 35 p 165) ?

Analyse d'impact budgétaire

MODELISATION

1. **Considérant l'arrivée concomitante des immunothérapies en 1re ligne, il est attendu que l'analyse de référence estime l'impact budgétaire entre un monde sans immunothérapie en association en 1re ligne (incluant pembrolizumab en monothé-**

rapie) et un monde avec immunothérapie en association. La part attribuée à atezolizumab en association dans cet impact budgétaire pourra être documentée. L'impact budgétaire d'atezolizumab alors que pembrolizumab en association constitue une analyse complémentaire.

Explication de la question : les arrivées sur le marché de produits avec des délais attendus de quelques mois sont supposées concomitantes.

2. Pouvez-vous fournir une présentation du modèle sous la forme d'un graphique qui permette de suivre les 1re lignes (instauration, maintenance) et les 2e lignes en indiquant comment les durées (durée de traitement, SSP, SG) interviennent dans la modélisation ?

3. Pouvez-vous vérifier que la prise en compte des patients traités en 2019 n'influe pas sur l'impact budgétaire ?

Explication : Il n'est pas attendu que les patients initiant un traitement en 2019 soient impactés par l'introduction des immunothérapies en 1re ligne en 2020, y compris dans le suivi de leur pathologie après progression. Si un impact est constaté au cours de cette vérification, merci de justifier sa pertinence. Sur la base de cette discussion, justifier le choix de maintenir ou non ces patients dans le modèle.

4. Pouvez-vous justifier que la proportion de patients recevant un traitement actif en 2e ligne (50%) est indépendante du traitement reçu en 1re ligne ? Par ailleurs, pouvez-vous nous indiquer où est appliqué précisément ce taux dans le modèle Excel (feuille, cellule) ?

5. Concernant les options prises en compte, pour chacune d'elle :

   Pouvez-vous fournir une description détaillée en indiquant à quoi correspondent la phase d'instauration et la phase de maintenance ?

   Pouvez-vous indiquer sur quelle durée sont appliqués les coûts d'instauration et de maintenance présentés cellules N24-N44 de la feuille Coût de traitement_L1 ? Pour les associations, le détail pour chacun des traitements qui la compose est nécessaire : le tableau 14 p. 39 est difficile à comprendre.

   Pouvez-vous confirmer que le modèle applique les coûts des cellules M24-M44 sur la durée de traitement moyenne et les coûts des cellules N24-N44 sur la durée (SSP – durée de traitement) ?

6. Concernant la maintenance, des précisions sont attendues afin de clarifier la définition qui est retenue et les choix de modélisation qui en découlent. Il est notamment attendu des clarifications sur les points suivants :

- Pour l'option « Pemetrexed + platine + bevacizumab », pouvez-vous expliciter à quel(s) traitement(s) de l'association se rapporte la maintenance ? Il n'est fait mention que de maintenance avec pemetrexed, alors qu'elle semble également exister pour bevacizumab. Dans la feuille coût de traitement _L1, un coût de maintenance est calculé (N38) qui semble correspondre au coût de bevacizumab (N37). Est-ce que cela signifie que le pemetrexed est arrêté à [redacted] mois ?
- Le coût de maintenance en N41 semble correspondre à « pemetrexed+bevacizumab » et non uniquement à pemetrexed.
- A quoi correspond notion de maintenance avec pembrolizumab en monothérapie (cellule N44) ?
- Dans l'option « pemetrexed+platine », pouvez-vous confirmer que les patients arrêtent le pemetrexed à 4,41 cycles, alors que la SSP moyenne est de 6,16 cycles, n'ont plus de coût de traitement avant les traitements de 2e ligne ?

  Pouvez-vous expliquer comment est pris en compte dans le calcul des coûts de traitement avec maintenance de pemetrexed la durée maximale de 10 cycles (cf. p.28) lorsque la du-

rée de traitement et la SSP sont supérieures à 10 cycles (options « pemetrexed+bevacizumab+platine avec maintenance de pemetrexed) ?

7. Comment expliquer que les durées de traitement de 2e ligne soient identiques pour atezolizumab, nivolumab, pemetrexed et pembrolizumab et supérieures aux durées de vie sans progression présentées dans le tableau 17 p.42 ?

Explication : Les hypothèses sous-jacentes aux estimations des durées de traitements issus d'une analyse d'impact budgétaire déposée antérieurement doivent être rappelées et la transposabilité au cadre de cette analyse discutée.

8. Pouvez-vous vérifier la cohérence des durées de traitements cumulées de 1re et 2e ligne par rapport aux durées moyennes de survie globale pour chaque option thérapeutique ?

9. Pouvez-vous fournir les tableaux suivants :

   - un tableau récapitulant les coûts totaux associés par poste de coût et par traitement pour un patient pris en charge ;

   - un tableau présentant les coûts par poste pour ABCP en association pour les 3 cohortes incidentes

Pembrolizumab +pemetrexed + sels de platine				
	Année1	*Année 2*	*Année 3*	*Cumulés*
Coût d'acquisition	€	€	€	€
Coût d'administration	€	€	€	€
Coûts des effets indésirables	€	€	€	€
Coût de suivi	€	€	€	€
Coût de fin de vie	€	€	€	€
Total	€	€	€	€

10. Dans la présentation des résultats, il est attendu que la population sur laquelle se fonde l'estimation de l'impact budgétaire à partir de l'année 2 soit identifiée en faisant apparaître les patients de(s) la(es) cohorte(s) incidente(s) des années précédentes dont les coûts de prise en charge sont pris en compte.

ANALYSES DE SENSIBILITE

11. Il est attendu des analyses de sensibilités :

- avec bevacizumab à son prix actuel ;
- testant des variations des parts de marché de pembrolizumab en association ;
- avec un taux de passation en 2e ligne de 0% ;
- testant des variations sur les taux de maintenance de pemetrexed et de bevacizumab ;
- testant un % de passage en 2e ligne dépendant de la 1re ligne avec un taux plus important après une immunothérapie ;
- testant une augmentation de la survie globale sur les comparateurs dont l'efficacité issue des essais qui ne comporte pas d'immunothérapie en L2, alors que des coûts sont appliqués.

Documents support de l'analyse critique

- L'analyse critique évalue la recevabilité de l'évaluation économique au regard des guides méthodologiques en vigueur (HAS, 2011) (HAS, 2016).
- 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 11 février 2019) ;
  - Rapport technique « Evaluation médico-économique de Tecentriq® (atezolizumab) en association au bevacizumab, au carboplatine et au paclitaxel, en première ligne de traitement des patients atteints de Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC) non-épidermoïde. » (version 31/01/2019 actualisé le 22/05/2019);
  - Rapport technique « Analyse d'impact budgétaire de TECENTRIQ® (atezolizumab) en association au bevacizumab, au carboplatine et au paclitaxel, en première ligne de traitement des patients atteints de Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC) non-épidermoïde », (version 31/01/2019 actualisée le 22/05/2019).
  - Version électronique du modèle économique et du modèle d'impact budgétaire au format Excel (version 31/01/2019 actualisée le 22/05/2019) ;
  - Réponses aux questions techniques adressées le 22/05/2019.
- 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

AFSOS. *http://www.afsos.org/wp-content/uploads/2018/02/NVCI-MAJ-J2R-DECEMBRE-2017-VF.pdf.* 2017.

Banz K, B.H., Brunner M, Chouaid C, de Castro Carpeño J, De Marinis F, Grossi F, Vergnenègre A, Walzer S. « Comparison of treatment costs of grade 3/4 adverse events associated with erlotinib or pemetrexed maintenance therapy for patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) in Germany, France, Italy, and Spain. .» *Lung Cancer*, 2011: 74(3): p. 529-534.

Barlesi, F., et al.,. « Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT).» *Lancet*, 2016: 387(10026): p. 1415-1426.

Bennouna J, Falchero L, Schott R et al. « Bevacizumab in Combination with Platinum-Based Chemotherapy in Patients with Advanced Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer with or without Brain Metastases: A French Cohort Study (EOLE).» *Oncology*, 2017.

Bennouna, J., et al.,. «Bevacizumab in Combination with Platinum-Based Chemotherapy in Patients with Advanced Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer with or without Brain Metastases: A French Cohort Study (EOLE).» *Oncology*, 2018: 94(1): p. 55-64.

Brown, T., et al.,. «Clinical effectiveness and cost-effectiveness of first-line chemotherapy for adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer: a systematic review and economic evaluation.» *Health Technol Assess*, 2013: 17(31) : p. 1-278.

Chouaid C, Loirat D, Clay E, Millier A, Godard C, Fannan A, Lévy-Bachelot L, Angevin E. «Cost analysis of adverse events associated with non-small cell lung cancer management in France.» *Clinicoecon Outcomes Res.*, 2017: 27;9:443-449. doi: 10.2147/CEOR.S13.

Chouaïd C1, Molinier L, Combescure C, Daurès JP, Housset B, Vergnenègre A. « Economics of the clinical management of lung cancer in France: an analysis using a Markov model. .» *Br J Cancer.*, 2004 : 26;90(2):397-402.

Chouaid, C., J. Agulnik, et E. Goker. «Health-related quality of life and utility in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a prospective cross-sectionnal patient survey in a real-world setting.» *J Thorac Oncol* 8, n° 8 (2013): 997-1003.

Couraud S, T.A.-C., Souquet P-J,. «Cancer bronchique non à petites cellules - Référentiel en oncologie Auvergne Rhône-Alpes - 14ème édition.» *AURA.* 2018. https://espacecancer.sante-ra.fr/Ressources/referentiels/CBNPC_AURA_2018.pdf. (accès le [cited 2018]).

Cours des comptes. *Rapport 2012 sur l'application des lois de financement de la sécurité sociale.* https://www.ccomptes.fr/sites/default/files/EzPublish/rapport_securite_sociale_2012_version_integrale.pdf, 2012.

Debieuvre D, L.C., Neidhardt A-C, Goupil F, Lemaire B, Blanchet-Legens A-S, Renault D, Tavernier J-Y, Tagu P, Mahmoud H,,. « Évolution en 10 ans du cancer bronchique non à petites cellules en fonction du sexe. Résultats de l'étude KBP-2010-CPHG du Collège des pneumologues des hôpitaux généraux .» *Revue des Maladies Respiratoires,* , 2014: 31(9): p. 805-816.

Guyot, P., et al. « Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. .» *BMC Med Res Methodol*, 2012: 12: p. 9.

HAS. «Commission de la Transparence - Avis EMEND. 2016.» *Haute Autorité de la Santé.* 2016. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13545_EMEND_PIS_RI_Avis2_CT13545.pdf. (accès le 2018).

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

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

INCA. « Les thérapies ciblées dans le traitement du cancer en 2015. Etat des lieux et enjeux. .» 2015. Available from: http://espacecancer.sante-ra.fr/Ressources/Documents/Les-therapies-ciblees-dans-le-traitement-du-cancer-en-2015_2016.pdf.

Jéhannin-Ligier K, D.E., Bossard N, Molinié F, Defossez G, Daubisse-Marliac L, Delafosse P, Remontet L, Uhry Z,. « Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017.» *Rapport technique*, 2017.

Locher. «Major changes in lung cancer over the last ten years in France: the KBP-CPHG studies.» *Lung Cancer*, 2013: 81(1): p. 32-38.

Locher, C.D., D, et al. « Major changes in lung cancer over the last ten years in France: the KBP-CPHG studies. .» *Lung Cancer*, 2013: 81(1): p. 32-38.

Mickisch G, G.M., Escudier B, Procopio G, Walzer S, Nuijten M. « Costs of managing adverse events in the treatment of first-line metastatic renal cell carcinoma: bevacizumab in combination with interferon-α2a compared with sunitinib. .» *British journal of cancer*, 2010: 102(1): p. 80.

Nafees, B., M Stafford, et S. Gavriel. «Health state utilities for non small cell lung cancer.» *Health Qual Life Outcomes* 6 (2008): 84.

Patel, JD., MA. Socinski, et EB Garon. «PointBreak: a randomized phase III study of pemetrexed plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance pemetrexed and bevacuzumab versus paclitaxel plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance bevacuzumab.» *J Clin Oncol.* 31, n° 34 (2013): 4349-4357.

Perol M, Audigier-Valette C, Molinier O, Cortot A, Margery J. « A multicenter phase III trial assessing a maintenance strategy determined by response to induction chemotherapy compared to continuation maintenance with pemetrexed in patients with advanced nonon-squamous NSCLC. .» *Presentation ASCO Annual Meeting* , 2017.

Pickard, A.S., M.P. Neary, et D. Cella. «Estimation of minimally important differnces in EQ-5D utility and VAS scores in cancer.» *Health Qual Life Outcomes* 5 (2007): 70.

Reck, M., D. Rodriguez-Abreu, et AG. Robinson. «Pembrolizumab versus chemiotherapy for PD-L1 positive non-small-cell lung cancer.» *N Eng J Med*, 2016.

Vouk, K., et al. « Cost and economic burden of adverse events associated with metastatic melanoma treatments in five countries. .» *J Med Econ*, 2016: 19(9): p. 900-12.

Wehler, E., et al.,. «Economic burden of toxicities associated with treating metastatic melanoma in eight countries. .» *Eur J Health Econ*, 2017: 18(1): p. 49-58.

~

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

© Haute Autorité de santé - juillet 2019 - n° ISBN : 978-2-11-155592-1