



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS D'EFFICIENCE

LYNPARZA (olaparib)

AstraZeneca France

Date de validation par la CEESP : 21 avril 2020

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

Sommaire

1. Avis de la CEESP	5
1.1. Sur le contexte	5
1.1.1. Indication du produit	5
1.1.2. Les revendications de l'industriel	5
1.2. Sur l'analyse de l'efficience	5
1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique	5
1.2.2. En ce qui concerne l'efficience	6
1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire	6
1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique	6
1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire	6
1.4. Conclusion de la commission	7
1.5. Données complémentaires attendues	7
2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	8
3. Annexe 1 – Contexte de la demande	9
3.1. Contexte administratif	9
3.2. Contexte clinique	10
3.3. Essais cliniques en cours	11
4. Annexe 2 – Synthèse de l'analyse critique de l'étude d'efficience	12
5. Annexe 3 – Analyse critique détaillée de l'étude d'efficience	19
5.1. Objectif de l'étude d'efficience	19
5.2. Choix structurants	19
5.3. Modélisation	20
5.3.1. Population simulée	20
5.3.2. Structure du modèle	24
5.3.3. Prise en compte de la dimension temporelle	25
5.3.4. Estimation de la répartition de la cohorte dans les différents états du modèle	27
5.3.5. Estimation d'occurrence des événements intercurrents	35
5.4. Mesure et valorisation des états de santé	36
5.4.1. Sources de données	36
5.4.2. Méthode d'estimation et intégration des scores d'utilité	37
5.5. Mesure et valorisation des coûts	38
5.5.1. Coûts pris en compte	38
5.5.2. Mesure, valorisation et calcul des coûts	39
5.6. Validation	43
5.7. Résultats présentés par l'industriel	46
5.7.1. Résultats de l'étude d'efficience	46
5.7.2. Résultats de l'analyse de coût	47
5.7.3. Résultats de santé	47
5.8. Analyse de l'incertitude	48
5.8.1. Incertitude liée aux choix structurants de l'évaluation	48
5.8.2. Incertitude liée aux hypothèses retenues dans le modèle	49
5.8.3. Incertitude liée aux données entrées dans le modèle	50
5.9. Discussion et conclusion	52
5.9.1. Discussion par l'industriel des résultats	52
5.9.2. Analyse et conclusion de la HAS	52
6. Annexe 5 – Analyse critique détaillée du modèle d'impact budgétaire	55
6.1. Objectif de l'analyse proposée	55

6.2. Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire.....	55
6.3. Méthode et hypothèses	58
6.4. Mesure et valorisation des coûts.....	60
6.5. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire.....	61
6.6. Analyses de sensibilité du modèle d'impact budgétaire	66
7. Annexe 6 – Echange avec l'industriel	69
Documents support de l'analyse critique	75
Bibliographie	75

1. Avis de la CEESP

1.1. Sur le contexte

1.1.1. Indication du produit

L'évaluation, présentée par le laboratoire AstraZeneca, soutient une demande d'inscription de LYNPARZA (Olaparib) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics. Il s'agit d'une extension d'indication.

La demande de remboursement concerne LYNPARZA (olaparib), en monothérapie, dans le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial avancé (stades FIGO III et IV) de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif avec mutation des gènes BRCA1/2 (germinale et/ou somatique) et qui sont en réponse partielle ou complète à une première ligne de chimiothérapie à base de platine.

Le secteur des médicaments utilisés dans le traitement du cancer de l'ovaire est très dynamique, avec de nombreuses études en cours indiquant l'arrivée prochaine sur le marché d'autres alternatives dans des indications similaires (notamment Zejula). Une extension d'indication de LYNPARZA en association avec le bevacizumab est également en étude.

Aucune contribution d'association de patients n'a été transmise dans le cadre de ce dossier.

1.1.2. Les revendications de l'industriel

L'industriel revendique un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III), un RDCR de 25 329 €/QALY versus surveillance (RDCR non validé par la HAS) et un impact budgétaire de ████████ € sur trois ans (impact budgétaire non validé par la HAS).

Au prix revendiqué, les prévisions de ventes de LYNPARZA pour l'ensemble de ses indications sont estimées par l'industriel à ████████ € TTC sur la période correspondant à la 2^e année pleine suivant l'introduction de cette nouvelle indication.

L'industriel ne revendique aucun impact sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles et les conditions de prise en charge des patients.

1.2. Sur l'analyse de l'efficience

1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse de référence retenue par l'industriel soulève 1 réserve majeure portant sur l'application d'un effet traitement direct non démontré d'olaparib sur la survie.

Les analyses réalisées par l'industriel pour explorer l'incertitude et qui ne sont pas fondées sur l'hypothèse d'un effet direct d'olaparib sur la survie globale ne sont pas soumises à cette réserve majeure et leurs résultats peuvent être interprétés.

Par ailleurs, l'approche appliquée souffre de 4 réserves importantes (cf. tableau de synthèse des réserves) portant sur :

- le choix d'un horizon temporel vie entière non adapté à l'immaturité des données de survie globale ;
- le manque de transparence et de justification sur la méthode appliquée pour construire la fonction de survie globale du bras comparateur ;
- l'application d'un score d'utilité dans l'état post-progression différent entre les bras sans justification suffisante ;
- le recours à l'avis de deux experts pour définir la répartition des traitements de seconde ligne, sans explicitation de la méthode de recueil et de traitement des avis, avec un niveau de

preuve insuffisante pour justifier leur utilisation par rapport aux données issues de l'essai cohérentes avec les données d'efficacité.

La qualité des nombreuses analyses fournies par l'industriel pour explorer l'incertitude ainsi que celle du travail de validation réalisés sont soulignées.

1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

Le résultat issu de l'analyse de référence retenue par l'industriel ne permet pas d'estimer l'efficience d'olaparib, considérant la réserve majeure invalidant l'application d'un effet direct d'olaparib sur la survie globale.

En l'état actuel des connaissances, aucun effet direct d'olaparib sur la SG n'a été démontré ; seul l'effet indirect sur la SG lié à la survie des patientes en rémission complète peut être retenu, au regard des données de la littérature qui estiment que 10 à 20% des patientes répondent à la chimiothérapie sur le long terme. La rémission complète étant définie par l'industriel comme l'absence de progression à 7 ans.

Par conséquent, les deux analyses présentées par l'industriel dans lesquelles olaparib n'a pas d'effet direct sur la survie globale sont considérées comme informatives, dans la mesure où elles permettent d'observer l'impact sur les résultats d'un différentiel d'effet réduit entre les deux produits. Elles ne sont pas soumises à la réserve majeure suscitée, mais ne bénéficient pas d'une exploration complète de l'incertitude.

En supposant que l'effet d'olaparib sur la SG provient des seules patientes considérées en rémission complète, et sous l'hypothèse qu'olaparib augmenterait de manière très importante leur proportion, passant de 9% sous surveillance active à 43% sous olaparib, le RDCR attendu serait de 40 445€/QALY.

Sous l'hypothèse qu'olaparib n'a aucun effet sur la survie globale, que ce soit de manière directe ou via la survie des patientes en rémission complète, le RDCR attendu serait de 180 597 €/QALY.

Ces estimations restent incertaines en raison des choix méthodologiques ayant soulevé des réserves importantes et sont données à titre informatif pour montrer la variabilité du RDCR en fonction du différentiel d'effet d'olaparib sur la survie globale et sur l'augmentation de la proportion de patientes en rémission.

1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La HAS ne retient pas l'analyse présentée par l'industriel qui intègre Zejula comme analyse de référence dans la mesure où elle ne permet pas de se rendre compte de l'impact de l'arrivée concomitante des PARPi.

La HAS retient en analyse de référence, l'estimation de l'impact budgétaire de l'arrivée en 1^{re} ligne des PARPi dans laquelle olaparib serait l'unique représentant de cette classe.

La méthode sur laquelle repose l'évaluation de l'impact budgétaire d'olaparib retenue est acceptable, bien qu'elle soulève une réserve mineure relative à l'absence d'analyses de sensibilité complètes permettant d'explorer l'incertitude dans le scénario retenu *in fine*. Seuls les résultats de l'analyse de sensibilité univariée étaient disponibles.

1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire

L'impact budgétaire de l'arrivée en 1^{re} ligne des PARPi, avec olaparib comme unique représentant de cette classe, est estimé à [REDACTED] € sur trois ans, pour traiter [REDACTED] patientes.

Seuls les résultats de l'analyse de sensibilité univariée étaient disponibles. Il est à noter qu'il s'agit de l'impact budgétaire d'une remontée de ligne, puisqu'olaparib est actuellement disponible en 2^e ligne.

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'immaturation des données de survie globale à ce stade de l'essai SOLO-1 ne permet pas de définir une analyse de référence robuste reposant sur l'hypothèse d'un effet direct d'olaparib sur la survie globale, puisqu'à ce jour cet effet n'a pas été démontré ;
- Il existe un effet démontré sur l'allongement du délai avant la 1^{re} et la 2nde progression, dont les conséquences à long terme sont inconnues, en particulier le nombre de patientes en rémission complète qui ne connaîtront pas de progression de la maladie, et l'effet indirect que cela peut avoir sur la survie globale.
- En réduisant le différentiel d'effet d'olaparib sur la SG, par la neutralisation de l'hypothèse d'un effet direct sur la survie, le RDCR d'olaparib pourrait être compris entre 40 500€ et 180 600€ versus la surveillance en fonction de la proportion de patientes en rémission complète ;
- L'impact budgétaire de l'arrivée en 1^{re} ligne des PARPi, avec olaparib comme unique représentant de cette classe, est estimé à [REDACTED] € sur trois ans pour traiter [REDACTED] patientes.

1.5. Données complémentaires attendues

Il est attendu que les données consolidées de survie globale de l'essai SOLO-1 soient exploitées pour réduire l'incertitude autour du RDCR estimé.

Il est attendu la collecte de données de survie globale au plus long terme, ainsi que des données sur les femmes en réponse au long terme, permettant de valider les hypothèses de l'augmentation de chance de rémission grâce au traitement par olaparib.

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			
Le choix d'un horizon temporel vie entière n'est pas adapté à l'immaturité des données de survie globale.		+	
Modélisation			
La population simulée n'est pas strictement superposable à la population d'analyse (exclusion des patientes ayant reçu du bevacizumab).	-		
Application d'un effet direct d'olaparib sur la survie globale, non démontré dans l'essai SOLO-1, en retenant l'hypothèse non démontrée que le gain observé de SSP2 prédit le gain attendu de SG.			++
Absence de présentation détaillée de la méthode utilisée pour l'extrapolation de la survie globale sous comparateur, notamment pour le calcul et l'application de la covariable, ajoutant une incertitude importante autour de la démarche choisie.		+	
Extrapolation de la survie sans progression : recours à deux modèles paramétriques différents sans argumentation solide justifiant des fonctions de risques différentes, mais testé en analyse de sensibilité et impact peu important sur la conclusion.	-		
Mesure et valorisation des états de santé			
Application d'un score d'utilité dans l'état post-progression différent entre les bras sans justification suffisante.		+	
Mesure et valorisation des coûts			
Recours à l'avis de deux experts pour définir la répartition des traitements de 2 ^e ligne, sans explicitation de la méthode de recueil et de traitement des avis, avec un niveau de preuve insuffisant pour justifier leur utilisation par rapport aux données issues de l'essai cohérentes avec les données d'efficacité. (choix non conservateur)		+	

Tableau : synthèse des réserves spécifiques à l'étude d'impact budgétaire

Libellé de la réserve	-	+	++
Présentation des résultats et analyse de sensibilités			
Les analyses de sensibilités sur les choix structurants n'ont été conduites que sur l'un des scénarios étudiés.	-		

3. Annexe 1 – Contexte de la demande

3.1. Contexte administratif

Les renseignements ci-dessous sont extraits du dossier déposé par l'industriel et n'engagent pas la HAS.

Objet	Description
Traitement	LYNPARZA (olaparib) est un inhibiteur sélectif des enzymes PARP (poly-ADP-ribose-polymérase).
Laboratoire	AstraZeneca
Domaine thérapeutique	Cancérologie - Cancer de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2)
Indication de l'AMM	AMM centralisée (12/06/2019) « en monothérapie pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer avancé épithélial de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif (stades FIGO III et IV) nouvellement diagnostiqué avec mutation des gènes BRCA1/2 et qui sont en réponse partielle ou complète à une première ligne de chimiothérapie à base de platine ». AMM initiale (08/05/2018) « en monothérapie pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, récidivant et sensible au platine et qui sont en réponse (complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine ».
Indication demandée au remboursement	Traitement d'entretien en monothérapie des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial avancé (stades FIGO III et IV) de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif avec mutation des gènes BRCA1/2 (germinale et/ou somatique) et qui sont en réponse partielle ou complète à une première ligne de chimiothérapie à base de platine.
SMR revendiqué	Important
ASMR revendiquée	Modérée (ASMR III)
Statut particulier	Non
ATU	ATU de cohorte d'extension depuis le 11/03/2019 et statut post ATU depuis le 16/01/2020 Traitement d'entretien en monothérapie des patientes adultes atteintes d'un cancer avancé épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif (stades FIGO III et IV) nouvellement diagnostiqué avec mutation des gènes BRCA1/2 et qui sont en réponse partielle ou complète à une 1 ^{re} ligne de chimiothérapie à base de platine.
Prix revendiqué	Prix unitaire d'une boîte de 112 comprimés pelliculés en 100mg ou 150mg : [REDACTED] € HT ([REDACTED] € TTC honoraires de dispensation compris).

Estimations (industriel) - Population cible - Dépense moyenne/patient - Montants remboursables - CA annuel	Population cible : 580 patientes en 2020. Dépense moyenne : [REDACTED] pour une durée de 1,72 an de traitement Montants remboursables annuels : [REDACTED] d'euros à 3 ans CA : [REDACTED] d'euros par an (à 2 ans)
Prise en charge à l'étranger	Royaume-Uni : pris en charge dans le cadre du « Cancer drugs fund »

AMM : autorisation de mise sur le marché ; ASMR : amélioration du service médical rendu ; ATU : autorisation temporaire d'utilisation ; CA : chiffre d'affaire ; HT : hors taxe ; SMR : service médical rendu ; TTC : toutes taxes comprises

3.2. Contexte clinique

Les renseignements ci-dessous sont extraits du dossier déposé par l'industriel et n'engagent pas la HAS.

Objet	Description (source industrielle)
Mécanisme d'action du produit évalué	Le principe actif du LYNPARZA est l'olaparib, inhibiteur sélectif des enzymes PARP (poly-ADP-ribose polymérase). L'inhibition des PARP provoque l'apoptose (ou mort cellulaire programmée) dans les cellules tumorales, en agissant sur le système de réparation de l'ADN. LYNPARZA, piège l'enzyme PARP sur les sites de cassures simple-brins, empêchant ainsi la dissociation de l'ADN ce qui bloque la réparation de la cassure. Les mutations des gènes BRCA1/2 sensibilisent les cellules à l'inhibition de PARP.
Pathologie Concernée	Le cancer de l'ovaire (chiffres INCA¹, données 2018) - 3^e cause de décès par cancer chez la femme - 5 193 nouveaux cas par an - 3 479 décès Diagnostic à un stade avancé dans 3/4 des cas (absence de signes cliniques spécifiques)² et taux de survie nette aux stades IIIC et IV de 38% à 5 ans³. Le cancer de l'ovaire est une maladie à rechutes multiples, avec l'émergence de résistance aux sels de platines ; le taux de rechute à 3 ans est estimé à 70%⁴.
Prise en charge Thérapeutique	Les chimiothérapies à base de platine sont considérées comme le traitement de référence pour des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire avancé, incluant les patientes mutées BRCA.
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	LYNPARZA (olaparib) se positionne comme traitement d'entretien en cas de réponse partielle ou complète à la chimiothérapie de 1^{re} ligne.

¹ INCa. Les cancers en France en 2018 - L'essentiel des faits et chiffres (édition 2019)

² Haute Autorité de Santé. Guide ALD- Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Cancer de l'ovaire. (2010).

³ De Angelis, R. et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EU-ROCARE--5-a population-based study. Lancet Oncol. 15, 23-34 (2014)

⁴ Ledermann, J. A. et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. 24 Suppl 6, vi24-32 (2013).

3.3. Essais cliniques en cours

L'industriel présente plusieurs travaux/études en cours susceptibles de donner lieu à une demande d'extension d'indication/de nouvelle indication/de nouvelle population dans les prochaines années.

- Dans le cancer de l'ovaire, une étude de phase III, randomisée en double aveugle évaluant l'*olaparib* en traitement d'entretien chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire de haut grade et ayant répondu à une première ligne de traitement par platine-taxane et *bevacizumab* est actuellement en cours (PAOLA-1).

Olaparib est également développé dans plusieurs cancers à tumeurs solides, tels que les cancers du sein, du pancréas et de la prostate.

- Cancer du sein en traitement adjuvant (OlympiA) : étude de phase III chez des patients atteints d'un cancer du sein à un stade précoce qui évalue l'efficacité et la sécurité de l'olaparib (formulation comprimés) comme traitement adjuvant après la chirurgie et la chimiothérapie chez les patients porteurs d'une mutation germinale du gène BRCA1 ou BRCA2.
- Cancer du pancréas (POLO) : Etude de Phase III qui évalue l'efficacité de l'olaparib en traitement de maintenance chez des patients atteints d'un cancer du pancréas métastatique avec mutation germinale du gène BRCA qui n'ont pas progressé sous une chimiothérapie de 1^{re} ligne à base de sel de platine.
- Cancer de la prostate (PROFOUND) : Etude de phase III qui évalue l'efficacité et la tolérance de l'olaparib versus enzalutamide ou acétate d'abiratéron chez les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration qui a progressé sous hormonothérapie de nouvelle génération et qui présente une mutation des gènes de recombinaison homologue.

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

Contexte : demande d'extension d'indication, en monothérapie, dans le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial avancé (stades FIGO III et IV) de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif avec mutation des gènes BRCA1/2 (germinale ou somatique) et qui sont en réponse partielle ou complète à une première ligne de chimiothérapie à base de platine. L'industriel revendique un SMR important et une ASMR modérée (ASMRIII).

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP
Objectif	
Evaluer l'efficience de LYNPARZA dans la stratégie thérapeutique en le comparant aux options thérapeutiques actuellement utilisées dans l'indication revendiquée au remboursement.	Acceptable
Choix structurants	
Type d'analyse : ACE + ACU	Conforme
Perspective : financeurs des soins (Assurance maladie et patients)	Conforme
Horizon temporel : vie entière	Réserve importante Trop long considérant l'incertitude générée par l'absence de données mature sur la survie.
Actualisation : 4% puis diminution à partir de 30 ans pour atteindre 2% <u>Analyse de sensibilité</u> : 0% et 6%	Conforme
Population d'analyse : patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial avancé (stades FIGO III et IV) de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif avec mutation des gènes BRCA1/2 (germinale et/ou somatique) et qui sont en réponse partielle ou complète à une première ligne de chimiothérapie à base de platine.	Acceptable, correspond à la population de l'AMM et celle de la demande de remboursement.
Sous-populations d'analyse : Non	

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP
Options comparées <i>Intervention</i> : LYNPARZA (olaparib) <i>Comparateur</i> : surveillance en routine <u>Analyse exploratoire</u> : bevacizumab inclus comme comparateur, via les données d'une MAIC sur le critère de SSP (pas de donnée de SG).	Des données d'efficacité de Zejula ont été publiées au cours de l'échange technique mais l'industriel ne disposait pas en amont d'analyses permettant son inclusion comme comparateur, contrairement au bevacizumab.
Modélisation	
Population simulée : population incluse dans l'essai SOLO-1. Comparaison des caractéristiques des patientes de l'essai à celles de la base de données françaises ESME.	Réserve mineure Ne permet pas de considérer l'ensemble de la population de l'indication, puisque les patientes ayant reçu du bevacizumab n'étaient pas inclus dans l'essai SOLO-1. L'industriel estime que ces patients représenteraient moins de 10% de la population d'indication d'après les données d'ATU disponibles. Selon les dires d'experts ou autres sources de la littérature la proportion peut atteindre 50%. La comparaison des caractéristiques de la population de SOLO-1 à celles d'ESME met en évidence les différences classiquement observées entre la vie réelle et les essais cliniques, avec une population d'essai sélectionnée présentant un état de santé général globalement meilleur (stade FIGO et de score ECOG).
Modèle : modèle d'aire sous la courbe à 3 états de santé (survie sans progression, post-progression, décès). <u>Analyse de scénario</u> : modèle de Markov en 4 états (survie sans progression, 1^{re} progression, 2^e progression, décès)	Acceptable au regard de la maladie et de son évolution. Néanmoins, l'espérance de vie des patientes à ce stade de la maladie étant bien plus longue que la durée de suivi de l'essai clinique, cette structure de modèle nécessite de longues extrapolations des données de SG encore immatures à ce jour, rendant très incertaines les projections sur un horizon temporel vie entière. Cette structure ne permet pas non plus de modéliser précisément le devenir des patients après la progression. Cependant le scénario utilisant un modèle de Markov montre qu'en rajoutant un état de santé l'impact sur le RDCR est limité. En l'absence d'éléments suffisants pour faire l'analyse critique du modèle de Markov, les résultats de ce modèle ne peuvent être considérés comme validés par la HAS.

Evaluation déposée par l'industriel

Analyse critique SEESP

Evènements intercurrents

Acceptable

- *Effets indésirables* : Els de grade ≥ 3 observés avec une fréquence de plus de 3% dans l'un des deux bras de l'essai SOLO-1. Au total, 70% des Els observés dans le bras olaparib et 26% de ceux du bras surveillance active ont été pris en compte. Calcul du taux d'incidence mensuel via la durée de suivi médiane, puis calcul de la probabilité d'apparition à chaque cycle.
- *Arrêt de traitement* : d'après la durée de traitement (TTD) observée dans l'essai SOLO-1.
Analyse de scénario : règle d'arrêt de traitement à 2 ans, d'après avis d'experts.
- *Instauration d'un traitement actif post-progression* : impacte uniquement les coûts.

Gestion de la dimension temporelle

Durée de simulation : 50 ans

Cycles : 1 mois

Hypothèses d'extrapolation

Extrapolation par morceaux, avec application d'une fonction paramétrique à partir de 24 mois et jusqu'à 7 ans pour la SSP et 9,5 ans pour la SG.

Les patientes sans progression au-delà de 7 ans sont considérées comme guéries, avec une mortalité équivalente à celle de la population générale (après ajustement sur l'âge, le sexe et le statut de la mutation BRCA).

A 9,5 ans, la courbe de SG suit la courbe de SSP.

La durée de simulation est cohérente avec l'évolution de la maladie, mais renforce l'incertitude autour du résultat au regard de l'immaturité des données de SG, et du manque de validation des résultats extrapolés sur le long terme.

Méthode d'estimation des courbes de survie

Sources de données : courbe KM de SSP (critère principal de jugement) et SG (critère secondaire) de l'essai SOLO-1 des patients traités par olaparib et ceux traités par le placebo. Les données de délai jusqu'à 2^e progression ont également été utilisées (SSP2).

- SSP : HR=0,30 ; IC95 [0,23 ; 0,41]. Médiane non atteinte dans le bras olaparib, et de 13,8 mois pour le bras surveillance active.
- SG : médiane non atteinte dans aucun des 2 bras, seulement 21% d'événements observés à la date du cut-off.
- SSP2 : critère 2nd défini comme le délai entre la randomisation et la seconde progression de la maladie ou la date de décès du patient documentée suivant l'événement de première SSP. HR=0,50 IC95 [0,35 ; 0,72]. Médiane non atteinte pour olaparib contre 41,9 mois pour le contrôle.

Construction des courbes de survie

SSP : Courbe KM jusqu'à 24 mois puis extrapolation via fonction paramétrique. Extrapolation indépendante des 2 bras puisque l'hypothèse des risques proportionnels n'est pas vérifiée, et sélection d'une fonction paramétrique différente entre les 2 bras. La sélection s'est appuyée sur les critères AIC/BIC et sur la plausibilité clinique.

Hypothèse de longues répondeuses : d'après la littérature, 10 à 20% des patientes sont des survivantes à long termes, n'ayant pas eu de progression de la maladie depuis 5 à 10 ans après le diagnostic. Pour refléter cette évolution des patientes, le modèle ne permet plus de progression à partir de 7 ans pour les patients toujours dans l'état SSP, qui suivent une courbe de mortalité toutes causes confondues.

SG : L'hypothèse des risques proportionnels n'est pas validée, l'industriel a testé l'application de différentes fonctions individuellement sur les 2 bras mais estime qu'aucune fonction ne permet de modéliser correctement la SG du bras surveillance en routine.

L'approche retenue consiste à modéliser la SG sous olaparib par une fonction log-logistique et à extrapoler la survie globale sous surveillance à partir de cette fonction en appliquant au paramètre de forme β un coefficient correspondant à l'effet direct d'olaparib sur la SG. Ce coefficient est estimé à -0,35 à partir des données de SSP2 de l'essai SOLO-1.

Comme pour la SSP, les données KM sont utilisées jusqu'à 24 mois avant d'être extrapolée.

Réserve majeure

- Application d'un effet direct sur la survie globale, non démontré à ce jour et utilisation de la SSP2 pour définir le risque de mortalité en l'absence de corrélation statistiquement démontrée avec la SG.

Réserve importante

- Absence de présentation détaillée de la méthode utilisée pour l'extrapolation de la survie globale sous comparateur, notamment pour le calcul et l'application de la covariable, ajoutant une incertitude importante autour de la démarche choisie.

Réserve mineure

- La sélection de deux modèles paramétriques différents n'est pas conforme aux recommandations et la justification de ce choix n'est pas suffisamment développée. Cependant, l'impact sur les résultats de l'évaluation est peu important.

Evaluation déposée par l'industriel

Validation

Validation interne : vérification technique du modèle Excel (formules, macro VBA)

Validation externe : comparaison des sorties du modèle aux données de la littérature et aux données d'ESME (SSP, SG). Comparaison du pourcentage de patients dans les états SSP et SG entre les différentes publications.

L'industriel souligne que les résultats issus du registre ESME en termes de SSP et SG sont largement supérieurs à ceux de la littérature et ceux de SOLO-1, et s'interroge sur la qualité de la notification des événements dans le registre. Ces résultats sont estimés comme étant la borne haute, maximale, des données de survies des patients sous surveillance active.

26 autres références sont présentées (registres, résultats d'essais publiés, abstracts) avec des données de SSP et/ou de SG de patientes dans des indications semblables à celle d'olaparib.

Analyse critique SEESP

Validation interne acceptable.

Validation externe : la HAS souligne la qualité de la présentation des données de la littérature ainsi que celle du travail de comparaison aux sorties du modèle. Les tableaux et graphiques permettent d'avoir une vision claire de l'état des connaissances par rapport aux résultats des extrapolations.

Finalement, malgré la présentation de 26 sources de données, peu d'études étaient comparables à celles de SOLO-1, du fait, principalement, qu'il ne s'agissait pas de patientes mutées et en réponse complète ou partielle à la chimiothérapie de première intention. L'impact d'une différence sur ces caractéristiques n'a pas été discuté par le laboratoire. Seuls les résultats de l'étude PAOLA pourraient se rapprocher des patientes de l'indication d'olaparib (en réponse complète ou partielle et résultats chez les patientes avec la mutation BRCA), mais aucune donnée de SG n'est disponible, et aucune donnée de SPP n'est disponible au-delà de 36 mois.

Pour la SG, les quelques études disposant de données à 120 mois semblent valider les résultats d'extrapolation du bras surveillance active.

Valorisation de l'utilité

Source des données : résultats du questionnaire EQ-5D-5L collecté dans l'essai SOLO-1, transformé en score EQ-5D-3L puis pondéré avec les poids français. Utilité de la population française par classe d'âge d'après la publication de Szende et al.

Pas de décrétement d'utilité associé aux EIs dans l'analyse de référence.

Hypothèse : valeur d'utilité spécifique à chaque bras de traitement et à chaque état de santé, ajusté par un décrétement lié à l'âge (Szende et al).

Etat de santé	Olaparib	Surveillance en routine
SSP	0,7922 (SD=0,2029)	0,8110 (SD=0,1821)
Progression	0,6996 (SD=0,2534)	0,7527 (SD=0,2443)

Pour les longues répondeuses, même utilité que la population française (Szende et al).

Réserve importante

Justification insuffisante de l'application d'une utilité différente après la progression entre les deux bras.

Valorisation des coûts

Evaluation déposée par l'industriel**Type de coûts pris en compte**

- Coûts d'acquisition et d'administration des traitements
- Coûts de transport
- Coûts de suivi des patientes dans l'état SSP
- Coûts de la prise en charge des patientes après progression
- Coûts associés aux EIs
- Coûts de fin de vie
- Coût du test de dépistage de la mutation BRCA 1/2

Tous les coûts sont exprimés en €2019.

Analyse critique SEESP**Réserve importante**

Le recours à l'avis de deux experts pour documenter les ressources consommées en post-progression ne suit pas les recommandations en matière de recueil et de traitement des avis d'experts pour garantir un niveau de preuve acceptable. Dans ce cas, le recours à la répartition des traitements post-progression telle qu'observée dans l'essai SOLO-1 aurait dû être privilégié, bien que ne reflétant pas les pratiques françaises, afin de maintenir la cohérence avec l'efficacité observée dans l'essai.

Le scénario utilisant les données issues de SOLO-1 montre un impact important de ce choix sur le résultat.

Analyse de l'incertitude**Analyses de sensibilité sur choix structurants**

Acceptable

- Horizon temporel : 10 ans et 20 ans
- Taux d'actualisation : 0% ; 2,5% et 6%
- Prix d'olaparib : -5% ; -10% ; +5%
- Structure du modèle : Markov en 4 états
- Extrapolation de la SG d'olaparib : extrapolation par morceaux avec fonction exponentielle ; aucun impact direct d'olaparib sur la SG ; aucun impact direct d'olaparib sur la SG et absence de longues répondeuses
- Extrapolation SSP d'olaparib : extrapolation par morceau avec fonction gamma généralisée
- Hypothèse SSP bras comparateur : extrapolation par morceaux et application de la même fonction paramétrique aux 2 bras de traitement (log-normal) ; extrapolation par morceaux avec application fonction Gompertz.
- Longues répondeuses non prises en compte
- Désutilité des EI pris en compte
- Arrêt de traitement à 2 ans pour les patients traités par olaparib
- Prise en compte des tests de dépistage de la mutation BRCA 1/2

Evaluation déposée par l'industriel

Analyse critique SEESP

- Répartition des patients entre les traitements après la progression d'après les données de SOLO-1.

Analyse exploratoire

Prise en compte du bevacizumab dans les comparateurs

Analyse déterministe et probabilistes sur les paramètres

Sur les caractéristiques des patients, l'efficacité d'olaparib sur le SG, les utilités, les coûts, l'incidence et la durée des Els.

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

5.1. Objectif de l'étude d'efficience

L'objectif défini par l'industriel est d'évaluer l'efficience de LYNPARZA (olaparib) dans la stratégie thérapeutique en le comparant aux options thérapeutiques actuellement utilisées dans l'indication « en monothérapie traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial avancé (stades FIGO III et IV) de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif avec mutation des gènes BRCA1/2 (germinale et/ou somatique) et qui sont en réponse partielle ou complète à une première ligne de chimiothérapie à base de platine ».

Analyse HAS

L'objectif de l'évaluation est cohérent avec l'indication revendiquée au remboursement avec une ASMR III.

5.2. Choix structurants

Tableau 1. Choix structurants retenus par l'industriel

Choix structurant	Analyse de référence	Analyses de sensibilité
Type d'analyse	Analyse coût-utilité (QALY) Analyse coût par année de vie gagnée	-
Perspective	Collective (Assurance maladie, complémentaires de santé et patients)	-
Horizon temporel	Vie entière, afin de prendre en compte une survie prolongée chez certaines patientes considérées ne plus être à risque de rechute (cf. longues répondeuses).	A durée déterminée (durées de simulation : 10 ans ; 20 ans)
Actualisation	4%, avec décroissance après 30 ans jusqu'à 2%	0%, 2,5% et 6%
Population d'analyse	Population du libellé de l'AMM Absence de sous-population d'analyse	
Comparateurs	Olaparib vs surveillance en routine	Analyse exploratoire incluant bevacizumab

Analyse HAS

Type d'analyse

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.

Perspective

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

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

Le choix d'une perspective restreinte est acceptable dans le cadre de ce dossier.

Horizon temporel et actualisation

Le choix d'un horizon temporel vie entière n'est pas adapté à l'incertitude générée par l'immaturité des données de survie globale et par l'hypothèse qu'une proportion de patientes présentera un risque nul de progression.

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

Population d'analyse

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

Compareurs

La stratégie bevacizumab (AVASTIN) en association à la chimiothérapie carboplatine et paclitaxel, puis en monothérapie en entretien peut être considérée comme un comparateur pertinent de la stratégie chimiothérapie puis olaparib (LYNPARZA) en monothérapie. Dans la base de données ESME Ovaire, 42% des patientes ont reçu un traitement anti-angiogénique (essentiellement à base de bevacizumab, soit seul, soit en association).

Dans l'idéal, l'analyse de référence devrait comparer les trois stratégies : Chimio+bevacizumab/bevacizumab vs Chimio/surveillance vs Chimio/olaparib.

L'analyse des trois études randomisées de phase III identifiées dans le cancer de l'ovaire en 1^{re} ligne (SOLO-1, GOG-0218 et ICON7) indique qu'une méta-analyse en réseau n'est pas réalisable (périmètre, critère d'évaluation de la progression et population incluse différents).

Une comparaison indirecte ajustée par appariement (MAIC) non ancrée a été réalisée par l'industriel lors de l'échange technique pour comparer bevacizumab en monothérapie à olaparib ou surveillance active.

D'autres inhibiteurs de l'enzyme PARP sont attendus sur la même indication. Zejula n'a pas été intégré dans l'analyse alors que les données cliniques (étude PRISMA) étaient disponibles au moment de l'échange technique (non disponibles lors du dépôt initial) et qu'il dispose d'un prix publié au Journal Officiel (JORF n°0113 du 16 mai 2019).

5.3. Modélisation

5.3.1. Population simulée

Description de la population simulée

La population correspond aux patientes incluses dans l'étude SOLO-1, à savoir des patientes adultes, atteintes d'un cancer nouvellement diagnostiqué de l'ovaire épithélial avancé (stade FIGO III ou IV) de haut grade (ou des trompes de Fallope ou péritonéal primitif) ou cancer endométrioïde confirmé histologiquement, présentant une mutation délétère des gènes BRCA 1/2 documentée somatique

ou germinale, ayant suivi une première ligne de chimiothérapie à base de platine (intraveineuse ou intrapéritonéale).

Les autres principaux critères d'inclusions de l'essai SOLO-1 sont décrits ci-dessous :

- Les patientes de stade III devaient avoir eu une tentative de chirurgie de cytoréduction initiale ou intervalaire. Les patientes au stade IV devaient avoir eu soit une biopsie soit une chirurgie de cytoréduction initiale ou intervalaire.
- Avoir terminé leur traitement de 1^{re} ligne à base de platine, par voie intraveineuse ou intrapéritonéale, avant la randomisation⁵.
 - N'avoir reçu aucun produit sous investigation en 1^{re} ligne de chimiothérapie
 - Avoir reçu au moins 6 cycles de chimiothérapie à base de platine et au maximum 9 cycles. Au minimum 4 cycles en cas d'arrêt de traitement en raison de toxicité liée au traitement
 - N'avoir pas reçu de traitement à base de bevacizumab lors de leur 1^{re} ligne de traitement, en combinaison et/ou en maintenance.
- Valeurs hépatiques et hématologiques suivantes :
 - Hémoglobine $\geq 10,0$ g/dL, absence de transfusion sanguine dans les 28 derniers jours
 - Nombre absolu de neutrophiles $\geq 1,5.10^9/L$
 - Plaquettes $\geq 100.10^9/L$,
 - Bilirubinémie $\leq 1,5$ fois la valeur supérieure normale (LNS)
 - ASAT et ALAT $\leq 2,5 \times$ LNS
 - Créatinine sérique $\leq 1,5 \times$ LNS
- ECOG 0 à 1
- Espérance de vie ≥ 16 semaines
- Femme ménopausée ou non enceinte
- Un échantillon fixé au formol et paraffiné de la tumeur, issu du cancer primaire devait être disponible.

Analyse de la représentativité de la population simulée

Les caractéristiques démographiques et cliniques de la population simulée sont comparées à celles d'un sous-groupe de la cohorte française ESME Ovaire⁶, correspondant aux patientes de l'indication d'olaparib. Ce sous-groupe de la cohorte ESME représente 266 patientes, atteintes de cancer épithélial de haut grade de l'ovaire, de la trompe de Fallope ou du cancer péritonéal avancé (FIGO III - IV) présentant une mutation BRCA 1/2 (lignée germinale ou somatique) en réponse complète ou partielle après une chimiothérapie à base de platine.

Dans ce sous-groupe d'ESME, les trois quarts des patientes (66,9%) présentaient des cancers avancés de stade FIGO III, le type histologique était séreux (96,6%), une histoire familiale de cancer du sein ou de l'ovaire était présente chez près de la moitié des patientes (44,7%). Parmi les 266 patientes incluses dans l'analyse, 147 (55%) ont suivi un traitement de maintenance par bevacizumab, et 119 patientes (45%) étaient sous surveillance active.

⁵ Randomisation dans l'étude SOLO-1 dans les 8 semaines suivant la dernière dose de chimiothérapie.

⁶ La base de données ESME (Epidémiologie Stratégie Medico Economie) – Ovaire est détenue par Unicancer, qui a réalisé les analyses.

A la date de l'extraction des données (25/01/2019), la base de données inclut 8 021 patientes traitées pour un cancer de l'ovaire dans un des 18 CLCC français qui prennent en charge environ 25% des cancers de l'ovaire en France. Les patientes ont débuté leur prise en charge entre janvier 2011 et décembre 2016 dans un des CLCC (chirurgie primaire ou 1^{re} ligne de traitement).

L'industriel note que les patientes dans SOLO-1 étaient un peu plus jeunes (âge moyen : 53,5 ans vs 56,8 ans). L'étude SOLO1 a inclus des patientes avec des scores ECOG 0 ou 1, celles-ci représentant 88% des patientes dans ESME. La répartition selon le type de gène muté est sensiblement égale entre les deux études. Enfin, plus de 95% des patientes dans ESME ont subi au moins une opération avec résection et 98% de la population SOLO1 avait des antécédents chirurgicaux avant la randomisation.

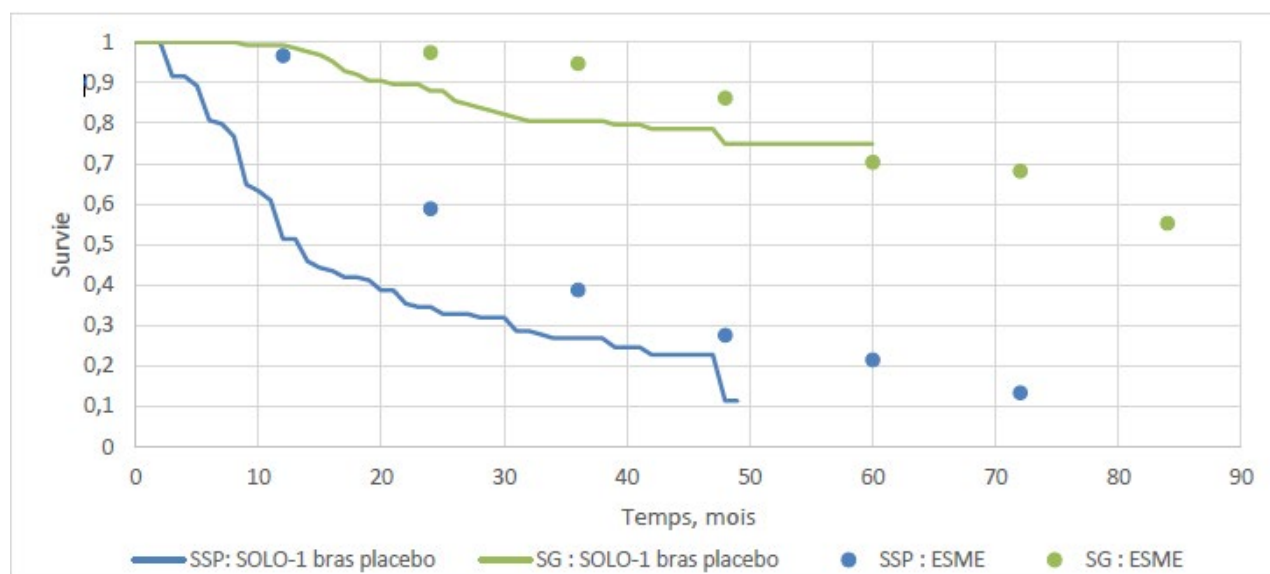
Tableau 2 Comparaison des caractéristiques démographiques et cliniques entre la population de SOLO-1 et celle du registre ESME correspondant à la population d'indication d'olaparib

	SOLO-1		ESME	
Paramètre	Olaparib (N=260)	Surveillance active (N=131)	Indication olaparib (N=266)	Dont patientes sans maintenance (N=119)
Age en années				
Moyenne	53,6 (9,4)	53,4 (9,8)	56,8 (10,2)	ND
Médiane	53,0	53,0	57,0	ND
Sexe féminin, n (%)	260 (100%)	131 (100)	266 (100%)	119 (100%)
Statut ECOG				
0	200 (76,9%)	105 (80,2%)	32 (40,5%)	ND
1	60 (23,1%)	25 (19,1%)	37 (46,8%)	ND
2	0 (0,0%)	0(0,0%)	7 (8,9%)	ND
3	0 (0,0%)	0(0,0%)	3 (3,8%)	ND
Manquant	0 (0,0%)	1 (0,8%)	187	ND
Statut BRCA				
BRCA 1	191 (73,5%)	91 (69,5%)	187 (70,3%)	ND
BRCA 2	66 (25,4%)	40 (30,5%)	75 (28,2%)	ND
BRCA 1 et 2	3 (1,2%)	0 (0,0%)	ND	ND
Non défini	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (0,8%)	ND
Stade FIGO				
Stade III	5 (1,9%)	2 (1,5%)	178 (66,9%)	84 (70,6%)
Stade IIIA	10 (3,8%)	5 (3,8%)		
Stade IIIB	27 (10,4%)	7 (5,3%)		
Stade IIIC	178 (68,5%)	91 (69,5%)		
Stade IV	40 (15,4%)	26 (19,8%)	88 (33,1%)	35 (29,4%)

Au moins une chirurgie avec résection				
Manquant	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Non	4 (1,5%)	3 (2,3%)	12 (4,5%)	5 (4,2%)
Oui	256 (98,5%)	128 (97,7%)	254 (95,5%)	114 (95,8%)
Nombre médian de cycles de chimiothérapie	NR	NR	6	6

La transposabilité des données de SSP et de SG de l'essai SOLO-1 (bras surveillance active) a été vérifiée par comparaison aux données du groupe de patientes sans traitement de maintenance issu d'ESME (n=119). Les estimations de SSP et de SG obtenues dans le sous-groupe sans traitement d'entretien de l'étude ESME sont supérieures aux résultats de la SSP et SG de SOLO-1 (cf. Figure 1). Ce résultat est contre-intuitif, puisque ESME incluait des patientes plus sévères en termes de FIGO et score ECOG par rapport à SOLO-1, mais peut-être expliquée par plusieurs facteurs (dates index différentes décalant les durées mesurées dans ESME d'environ 8 mois, critères de progression plus strict dans SOLO-1, modalités de recueil des données et perdus de vue, modalités de prise en charge dans les CLCC).

Figure 1 : Comparaison des estimations de la SG et SSP entre le bras surveillance active de l'essai SOLO-1 et la cohorte ESME (patientes de l'indication de SOLO-1, sans maintenance).



Analyse de la HAS

La population simulée est plus restreinte que la population d'analyse, dans la mesure où l'essai SOLO-1 inclut des patientes naïves de traitement par bevacizumab, alors que l'indication d'olaparib n'exclut pas ces patientes. Selon les dires des experts sollicités par le laboratoire, la proportion de patientes recevant du bevacizumab en induction serait actuellement proche de 50%. Cette donnée n'était pas collectée dans l'analyse de la cohorte d'ESME. Selon l'industriel, les pratiques seraient en train d'évoluer et il anticipe une baisse de l'utilisation de bevacizumab chez les patientes BRCA1/2. Selon les données d'ATU les plus récentes (au 2

novembre 2019), moins de 10% des patientes recevant olaparib dans le cadre du programme d'ATU ont reçu un traitement d'induction par bevacizumab.

La représentativité de la population simulée par rapport aux patientes traitées en France est discutée à partir des données issues de la base ESME. Or, ces données ne peuvent pas être généralisées à l'ensemble des établissements français, puisque le recueil ne se fait que dans les CLCC, qui sont susceptibles de prendre en charge les patients les plus graves en tant que centre d'excellence mais qui sont également susceptibles de délivrer des actes chirurgicaux de grande qualité.

Les données extraites de la base ESME correspondant aux patientes de l'indication d'olaparib décrivent un état de santé général moins favorable que celui des patientes incluses dans l'essai SOLO1 : moins de score ECOG 0 (40,5% vs 76,9%-80,2%) et plus de stade FIGO IV (33% vs moins de 17,6%). De plus, les patientes sélectionnées dans l'essai devaient avoir une espérance de vie supérieure à 16 semaines.

Le profil de sévérité de l'ensemble des femmes prises en charge en France en conditions réelles d'utilisation n'est pas connu.

L'effort de discussion de la transposabilité des données de SSP et SG de l'essai est noté, mais les observations ne sont pas conclusives en raison des différences mentionnées entre l'essai SOLO-1 et les données du registre ESME. Une discussion des effets relatifs aurait été plus adaptée dans le cadre d'une évaluation de l'efficience.

5.3.2. Structure du modèle

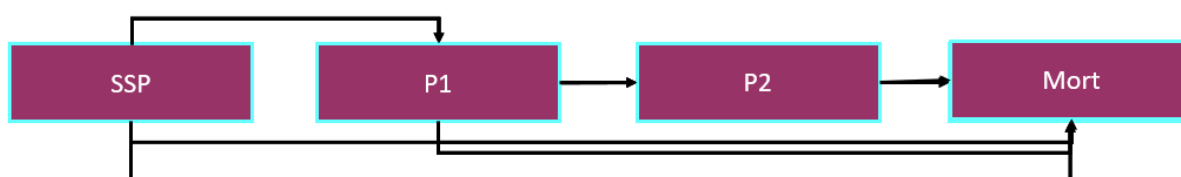
► Type de modèle et états modélisés

Une revue systématique de la littérature a été effectuée afin d'identifier les évaluations économiques et les données économiques existantes pour modéliser le parcours de la population simulée.

Il a été choisi de développer un modèle d'aire sous la courbe à trois états de santé (SSP, post-progression, décès).

Un modèle de Markov à quatre états a été testé en analyse de sensibilité.

Figure 2 : Modèle de Markov à 4 états (analyse de sensibilité)



► Événements intercurrents du modèle

Événements indésirables.

Avant progression, le modèle intègre les impacts des EI sur la qualité de vie et sur les coûts.

- Il est supposé que l'impact sur la qualité de vie des EI, plus fréquents dans le bras olaparib, est totalement couvert par l'estimation des scores d'utilité par état de santé issue de l'essai SOLO1. Cela se traduit par des scores d'utilité associés à olaparib inférieurs aux scores associés au suivi de routine.

- Ont été pris en compte :
 - Les coûts associés aux EI de grade ≥ 3 présentant une fréquence de plus de 3% (en événement par patiente) dans l'un des deux bras de traitement sont modélisés ce qui correspond à 5 événements.
 - Les coûts de certains EI de grade inférieur à 3 (l'asthénie, la fatigue et des nausées), dans la mesure où ils peuvent avoir un impact considérable sur la qualité de vie des patientes (avis d'experts).

Les patientes pouvaient expérimenter un EI à chaque cycle du modèle jusqu'à 84 mois quand elles étaient considérées comme longues répondeuses. En cohérence avec les données de la durée de traitement de l'essai SOLO1, aucune patiente n'était traitée par olaparib au-delà de 52 mois dans le modèle. A partir de ce moment et jusqu'à 84 mois les probabilités des EI du bras surveillance active ont été appliquées.

Après progression, l'impact des EI est supposé correctement estimé dans les scores d'utilité par traitement. En raison du manque d'information disponible pour les lignes ultérieures de chimiothérapie, aucun coût lié aux EI n'a été considéré.

Arrêts de traitement

Les arrêts de traitement modélisés correspondent aux arrêts de traitement observés dans l'essai SOLO1, pour progression objective de la maladie (selon les critères RECIST 1.1).

Aucune durée maximale de traitement n'a été modélisée en analyse de référence (possibilité d'une règle d'arrêt à 2 ans dans le modèle).

Instauration d'un traitement post-progression

Les coûts d'acquisition et d'administration des traitements ultérieurs ont été inclus comme un coût unique au moment de la progression.

Les traitements post-progressions sont supposés spécifiques au traitement reçu en 1^{re} ligne. Parmi les EI de grade inférieur à 3, seules l'asthénie, la fatigue et les nausées ont été modélisées en raison de leur impact considérable sur la qualité de vie des patientes (avis d'expert).

Analyse HAS

Le choix d'un modèle d'aire sous la courbe, reposant de manière centrale sur la courbe de survie globale, n'est pas adapté à l'immaturité des données des données de SG dans l'essai SOLO-1. L'industriel a présenté les résultats d'un modèle de Markov à 4 états en analyse de sensibilité, qui suggère que ce choix est conservateur.

Cependant, l'expertise méthodologique complète de ce modèle n'a pas pu être réalisée par la HAS et les résultats ne peuvent pas être considérés comme validés par la HAS

5.3.3. Prise en compte de la dimension temporelle

Durée de simulation

Conformément au choix d'un horizon temporel vie entière, la simulation continue jusqu'à l'épuisement de la cohorte (<1% de patientes en vie dans le bras olaparib).

Durée des cycles du modèle

La durée des cycles dans le modèle est fixée à 1 mois.

Hypothèses d'extrapolation des données disponibles

- La date de début de l'extrapolation des données de SSP et SG est fixée à 2 ans. Avant 2 ans, la SSP et la SG sont estimées à partir des données observées dans l'essai.
- L'extrapolation des données de SSP de l'essai SOLO-1 a été réalisée en supposant que les données observées après 2 ans suivent une distribution statistique théorique, permettant leur extrapolation au-delà de la période de suivi et jusqu'à 7 ans de simulation. Ensuite, il est fait l'hypothèse que les patientes n'ayant pas progressé 7 ans après le diagnostic sont en rémission (aucun événement de progression n'est possible au-delà de 7 ans de modélisation). Selon l'industriel, le seuil de 7 ans est cohérent avec la littérature, qui retient un délai pour définir les patientes considérées comme longues répondeuses variant de 5 à 10 ans après le diagnostic initial⁷. L'hypothèse d'une absence de progression est testée en analyse de sensibilité.
- L'extrapolation des données de SG sous olaparib issues de l'essai SOLO-1 a été réalisée en supposant que les données observées après 2 ans suivent la même distribution statistique théorique que les données de SSP2 observées dans les deux bras, permettant leur extrapolation au-delà de la période de suivi et jusqu'à 9,5 ans de simulation. Après 9,5 ans, il est fait l'hypothèse que le SG correspond à la survie des femmes en population générale, ajustée d'un risque de surmortalité lié à la mutation BRCA.
- L'hypothèse d'un effet traitement relatif sur la SSP et la SG, non nul sur toute la durée de simulation, est retenue, y compris après arrêt du traitement. Selon l'industriel, cette hypothèse est justifiée par l'absence de changement de forme de la courbe de Kaplan-Meier après 2 ans, date maximale de traitement par olaparib dans l'essai SOLO-1.

Analyse de la HASLa durée de simulation

La durée de simulation appliquée par l'industriel correspond au choix d'un horizon temporel vie entière, lequel a été jugé non acceptable. La durée de simulation maximale de 50 ans n'est pas acceptable au regard de l'immaturité des données.

La durée des cycles

Acceptable

Les hypothèses d'extrapolation

Le choix d'une date de début d'extrapolation à 2 ans est acceptable.

Concernant la SSP, l'hypothèse d'une absence de progression après 7 ans est acceptable. A partir de 7 ans, le seul risque modélisé est le décès toutes causes. Il est supposé que ces femmes décèdent d'une autre cause que leur cancer, ce qui justifie le recours aux probabilités de décès des femmes en population générale, ajusté d'un surrisque lié à la mutation BRCA.

Concernant la SG, l'hypothèse que les données observées de SG après 2 ans suivent la même distribution statistique théorique que les données de SSP2 observées dans les deux bras n'est pas démontrée. Cette approche se traduit par un effet traitement d'olaparib sur la SG qui ne repose à ce jour sur aucune donnée. Une approche cohérente avec l'absence de données sur un potentiel effet traitement sur la SG, aurait consisté à extrapoler les données de SG par une fonction

⁷ Hoppenot, C., Eckert, M. A., Tienda, S. M. & Lengyel, E. Who are the long-term survivors of high grade serous ovarian cancer? Gynecol. Oncol. 148, 204–212 (2018).

paramétrique estimée sur les données de SG poolées des deux bras. Cette approche n'a pas été envisagée par l'industriel.

L'hypothèse d'un effet traitement relatif non nul sur la SG n'est pas acceptable à ce jour, d'autant que cette hypothèse est maintenue sur une durée de 50 ans.

L'hypothèse d'un effet traitement relatif non nul après l'arrêt du traitement est acceptable sur la SSP, mais sa rémanence après 2 ans est insuffisamment justifiée.

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

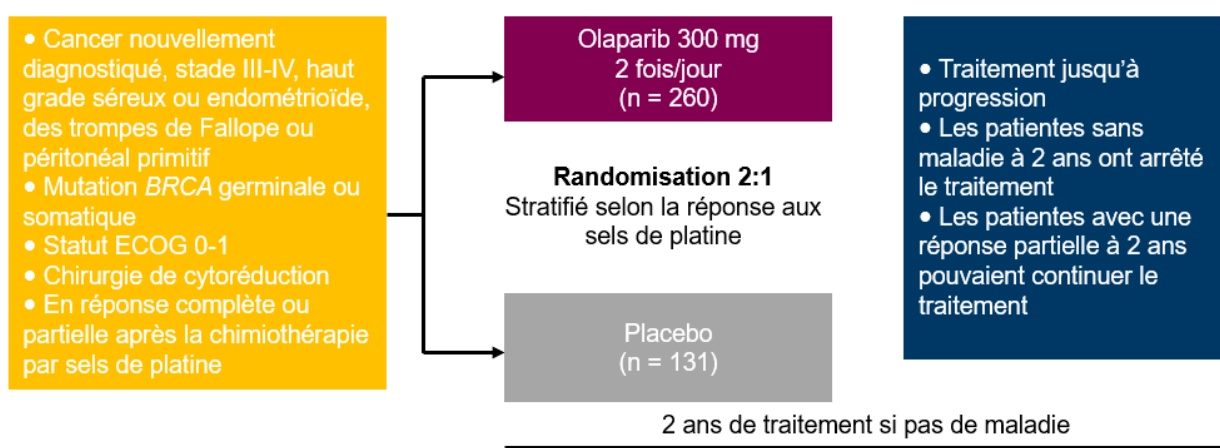
► Sources de données

Essai SOLO-1

Etude de phase III, multicentrique (15 pays et 118 centres, dont 6 centres en France), randomisée en double aveugle, contrôlée (cf. schéma d'étude ci-dessous).

Les patientes étaient stratifiées selon la réponse à la 1^{re} ligne de chimiothérapie à base de sels de platine évaluée par l'investigateur (réponse complète, réponse partielle).

Figure 3. Schéma d'étude de SOLO-1



Au total, 391 patientes sélectionnées ont été randomisées (ratio 2:1) incluant 260 patientes dans le groupe olaparib et 131 patients dans le groupe surveillance active. La 1^{re} patiente a été recrutée le 26 août 2013.

Résultats

Au 27 mai 2018 (analyse finale sur le critère principal), le suivi médian est de 40,7 mois dans le bras olaparib versus 41,2 mois dans le bras surveillance active. Le critère principal est la SSP évaluée par l'investigateur⁸, définie selon les critères RECIST v1.1 ou le décès du patient (toutes causes confondues).

⁸ L'industriel précise que l'évaluation de la SSP a d'abord été effectuée par le comité de revue indépendant centralisé (BICR). Conformément à l'amendement 3 du protocole publié le 19 février 2016, l'évaluation de la SSP par le BICR a été remplacée par l'évaluation par l'investigateur. Les données précoces ont suggéré une sous-estimation de la SSP et un taux de discordance entre la SSP BICR et investigateur. Ces éléments laissent à penser qu'il n'aurait peut-être pas été possible d'obtenir le nombre d'événements suffisant pour atteindre le critère de jugement principal spécifié sans modification du protocole.

- La SG (critère secondaire) : données immatures (21,0% de maturité) et survie globale médiane non atteinte dans les deux bras de traitement.
- La SSP (critère principal) : réduction statistiquement significative du risque de progression ou de décès de 70% (HR = 0,30 ; IC95% [0,23 ; 0,41], $p < 0,0001$) en faveur d'olaparib. Les médianes de SSP étaient non atteintes dans le bras olaparib (50,6% maturité) et de 13,8 mois dans le bras surveillance active.

Comparaison indirecte ajustée par appariement (MAIC)

La MAIC repose sur les données individualisées de l'étude PAOLA-1/ENGOT-ov2534 (bras contrôle, sous-groupe ex-post des patientes avec un statut BRCA positif $n=71$) et de l'étude SOLO-1 (bras de traitement et bras contrôle).

Les données de SG n'étant pas disponibles à ce jour dans l'étude PAOLA-1, la SSP est le seul critère inclus dans la MAIC.

PAOLA-1/ENGOT-ov2534 est une étude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, comparant olaparib vs surveillance active chez des patientes présentant un cancer avancé de l'ovaire, des trompes de Fallope ou du péritoine de stade FIGO IIIB-IV, séreux ou endométrioïde de haut grade, traitées en première ligne par chimiothérapie associant un sel de platine et un taxane avec le bevacizumab pendant la chimiothérapie puis en entretien.

Une pondération selon la probabilité inverse a été utilisée afin d'apparier la sous-population PAOLA-1 à la population SOLO-1. Toutes les caractéristiques étaient bien équilibrées à l'exception du résultat de 1^{re} ligne (% réponse partielle), numériquement inférieur pour le bras bevacizumab (Tableau 3). Selon l'industriel, ce déséquilibre devrait produire des estimations conservatrices de l'effet de traitement par bevacizumab versus surveillance active dans la population SOLO-1.

Tableau 3 : Caractéristiques à l'inclusions des patients des essais fondant la MAIC

Caractéristiques à l'inclusion	PAOLA-1 (BRCA+) bras placebo+beva N=71	SOLO1 bras placebo N=126	SOLO1 Bras olaparib (cible appariement) N=254
Location tumorale (%ovaire)	88%	86%	85%
ECOG (%activité restreinte)	29%	19%	23%
FIGO (%stade IV)	16%	18%	14%
Chirurgie (%chirurgie d'intervalle)	37%	34%	37%
Maladie résiduelle (%)	22%	23%	22%
% réponse partielle à la 1 ^{re} ligne	17%	21%	26%
Age (moyenne)	53,9%	53,4%	53,6%
Age (% ≥ 65)	13%	15%	13%

Olaparib est associé à une amélioration significative en termes de SSP par rapport à bevacizumab seul, avec un bénéfice incrémental significatif de bevacizumab par rapport au placebo (Tableau 4).

Tableau 4 : Estimation de l'effet traitement de la MAIC

	HR pondéré ajusté	SSP à 24 mois pondérée ajustée
Olaparib vs placebo + bevacizumab	0,48 (0,30 à 0,75)	73% vs 50%
Placebo + bevacizumab vs placebo	0,65 (0,43 à 0,95)	50% vs 36%

Analyse de la HAS

Essai SOLO-1

Les données de SSP sont fragilisées par le changement de critère principal en cours d'étude (une évaluation par l'investigateur plutôt que l'évaluation par BCRI).

Les données de SG, critère secondaire de l'essai, sont immatures avec des durées médianes non atteintes dans les deux bras (21% de maturité). Les données dans le bras surveillance active sont plus fragiles dans le bras surveillance active en raison de la méthode de randomisation (2 :1) et du risque faible de décès (nombre insuffisant d'événements). En conséquence, la quantité d'effet relatif d'olaparib sur la SG est à ce jour une donnée inconnue.

MAIC

La méthodologie est conforme aux recommandations en cours. Deux limites fortes justifient que l'analyse de l'efficience en découlant soit interprétée à titre exploratoire :

- L'absence de données de SG, ce qui nécessite une hypothèse fortement incertaine sur l'effet traitement de la stratégie chimio+bevacizumab / bevacizumab ;
- L'impossibilité de mener une comparaison ancrée en l'absence d'un comparateur commun.

Si le déséquilibre observé sur le % réponse partielle, numériquement inférieur pour le bras bevacizumab, se traduit par une sous-estimation de l'effet de traitement par bevacizumab versus surveillance active dans la population SOLO-1, alors il est attendu que le différentiel entre bevacizumab et olaparib soit surestimé dans l'analyse présentée et donc que le RDCR soit sous-estimé.

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

Estimation de la survie sans progression

Les courbes de SSP ont été construites selon une approche en 3 morceaux :

- utilisation de la courbe Kaplan-Meier jusqu'à 2 ans⁹ ;
- ajustement des données observées après 2 ans par une fonction paramétrique extrapolée après la durée de suivi ;

Patients à risque sur la période postérieure à 2 ans (essai SOLO-1)

⁹ Une approche de modélisation des courbes de survie en un seul morceau est testée en analyse de sensibilité : ajustement des données observées par une fonction paramétrique dès T0, puis extrapolation selon la même fonction après la durée de suivi.

Tps après 2 ans	0 mois	7 mois	14 mois	21 mois	29 mois
Olaparib	172	134	95	36	0
Surveillance active	41	33	25	5	0

- hypothèse d'un risque de progression nul après 7 ans. Les deux courbes de SSP suivent la courbe de mortalité toutes causes des femmes sans cancer ajustée sur l'âge, avec l'application d'un surrisque de mortalité lié à la mutation BRCA (HR=1,26¹⁰).

Le test de proportionnalité n'a pas permis de valider l'hypothèse des risques proportionnels sur les données globales et sur les données disponibles après 2 ans (inspection visuelle des log-cumulés et résidus de Schoenfeld). Les courbes individuelles ont été donc utilisées pour l'extrapolation des données de la SSP pour chacun des bras.

Le choix de la distribution paramétrique a été fait indépendamment pour chaque bras, considérant que les fonctions de risque d'un traitement actif et de l'absence de traitement ne suivent pas la même tendance.

Tableau 5. Méthodes d'extrapolation des données de SSP après 2 ans

	Traite-ment	Courbes KM	Modélisation	Justification	Analyse de sensibi-lité
SSP	Olaparib	De 0 à 2 ans	2 ans à 7 ans : modélisation paramétrique (Log-normale) Après 7 ans : plus de progression et SG pop générale sans cancer et surmortalité liée à la mutation BRCA.	AIC/BIC : log-normale, gamma généralisée, gompertz, log-logistique Les fonctions ajustent correctement les données KM (<1% d'écart pour log normale) Choix sur critère AIC/BIC et avis d'experts	Gamma généralisée Log-normale Extrapolation de la SSP sur toute la durée de simulation.
	Surveil-lance ac-tive	De 0 à 2 ans	2 ans à 7 ans : modélisation paramétrique (exponentielle) Après 7 ans : plus de progression et SG pop générale sans cancer et surmortalité liée à la mutation BRCA.	AIC/BIC : exponentielle, gompertz, weibull Choix sur critère AIC/BIC Plausibilité SSP à 5 ans (Expon : 15,60%) : ESME groupe sans maintenance: 21,5% Littérature : 8% à 32%	Gompertz Log-normale Extrapolation de la SSP sur toute la durée de simulation.

* Selon l'industriel, l'un des facteurs explicatifs d'une SSP supérieure dans la cohorte ESME et dans les études publiées est la différence de date d'index. Dans SOLO-1, la date d'index correspond à la date de randomisation à la fin de la chimiothérapie, alors que dans ESME la date d'index correspond au début du traitement de 1^{re} ligne. Cette différence correspondrait à un décalage d'environ 8 mois entre les deux courbes.

Estimation de la survie globale

Dans un premier temps, une approche similaire a été appliquée pour construire les courbes de survie globale selon une approche en 2 morceaux :

- utilisation de la courbe Kaplan-Meier jusqu'à 2 ans⁹ ;
- ajustement des données observées après 2 ans par une fonction paramétrique extrapolée après la durée de suivi.

¹⁰ Mai, P. L. *et al.* Potential excess mortality in BRCA1/2 mutation carriers beyond breast, ovarian, prostate, and pancreatic cancers, and melanoma. *PLoS One* **4**, e4812 (2009).

L'observation visuelle des log-cumulés et des résidus de Schoenfeld indiquent que l'hypothèse des risques proportionnels n'est pas vérifiée pour les données postérieures à 24 mois et pour l'ensemble des données.

L'industriel ne retient pas cette approche pour modéliser la SG, car aucune des fonctions traditionnelles testées ne produit une simulation jugée cliniquement plausible dans le bras surveillance active (taux de SG à 5 ans compris entre 70,81% et 76,03%, alors que la médiane de survie tous stades confondus est estimée à 5 ans selon les experts)¹¹. Les simulations obtenues par une modélisation paramétrique appliquée sur l'ensemble de la période ne sont pas non plus cohérentes (fonction de Weibull avec des taux à 5 ans compris entre 66,91% et 72,90%).

Une autre approche a été développée par l'industriel.

La méthode de modélisation de la SG en analyse de référence consiste en une extrapolation par morceaux, retenant les courbes de kaplan-Meier sur la SG jusqu'à 2 ans puis modélisant les courbes de SG ensuite. La fonction log-logistique a été retenue pour extrapoler les données de SG du bras olaparib. La SG du bras « surveillance en routine » a été modélisée à partir de la SG d'olaparib en appliquant l'effet de traitement défini sur la SSP2. L'approche est développée en trois étapes.

1) Choix du critère de substitution

En l'absence de données de survie globale, l'EMA recommande le recours au critère de SSP2 (*Time from randomization to progression on next-line therapy or death*), en particulier lorsque l'étude évalue l'impact d'un traitement de maintenance et que les traitements de seconde ligne sont autorisés au protocole.

L'industriel formule l'hypothèse selon laquelle l'effet du traitement observé sur la SSP2 est prédictif de l'effet attendu sur la SG, et justifie cette hypothèse par l'observation dans l'étude Study19¹² des données de SG et de TSST (*Time from randomization to second subsequent therapy or death*), utilisé comme proxy de la SSP2. La différence incrémentale est de 4,3 mois pour le critère de TSST et de 5,6 mois pour le critère de SG. Sur la base de ces données, l'industriel juge raisonnable de supposer que la différence médiane pour la TSST ou la SSP2 dans SOLO-1 puisse prédire le gain médian en SG.

2) Estimation de l'effet traitement relatif sur la SSP2 et construction des courbes de SG

- a. L'estimation de l'effet de traitement a été obtenue en appliquant une série de fonctions paramétriques à l'ensemble des données de SSP2 dans SOLO-1, le bras de traitement avec *olaparib* constituant une covariable.
- b. La covariable estimée pour chacun des modèles (coeff) a ensuite été appliquée à la fonction de survie correspondante établie sur les données de SG sous olaparib afin de fournir des estimations alternatives de la SG pour le bras « surveillance en routine ». La qualité des ajustements a été discutée sur les critères statistiques AIC/BIC et sur la plausibilité des extrapolations générées. La fonction log-logistique a été retenue.

¹¹ Selon l'industriel, ces projections non cliniquement plausibles s'expliquent notamment par le faible nombre d'événements observés pour la SG (21% des événements ayant eu lieu dans les deux bras : 82/391 événements décès), par la taille de l'échantillon pour le bras « surveillance en routine » (randomisation 2 : 1), et par l'allure en plateau observé à partir de 3 ans sur la courbe de Kaplan-Meier pour le bras « surveillance en routine ». L'allure en plateau serait une conséquence directe du faible nombre de patientes dans bras « surveillance en routine » vers la fin de l'étude. Le très faible nombre de patientes, ainsi que le risque de décès relativement bas, fait que très peu d'événements sont observés dans le bras « surveillance en routine » à partir du mois 30.

¹² Selon l'industriel, l'étude STUDY19 est la source de données de SG la plus mature pour le traitement d'entretien par inhibiteurs de PARP dans le cancer de l'ovaire en rechute. La SSP2 n'ayant pas été mesurée dans l'étude Study19, il fait référence aux recommandations de l'EMA qui admet le critère TSST (*Time from randomization to second subsequent therapy or death*) comme un proxy de la SSP2.

Case 3

'Log-logistic

$$\text{beta} = \text{beta} * \text{Exp}(\text{coeff})$$

- c. L'hypothèse de risques proportionnels pour la SSP2 a été testée et confirmée avec le test des résidus de Schoenfeld ($p > 0.05$ pour la fonction paramétrique sélectionnée en analyse de référence, i.e. log-logistique).
- 3) L'application de cette approche conduit au croisement des courbes de SSP et SG du bras olaparib qu'autour de 116 mois. Il a été pris pour hypothèse qu'après le croisement de ces deux courbes, la courbe de SG suit la courbe de SSP.

Les courbes de SG finalement obtenues sont présentées dans la figure ci-dessous. Le Tableau 6 synthétise les hypothèses de l'industriel.

Figure 4 Résultats des extrapolations de la SG des 2 bras de traitement sur l'horizon temporel du modèle

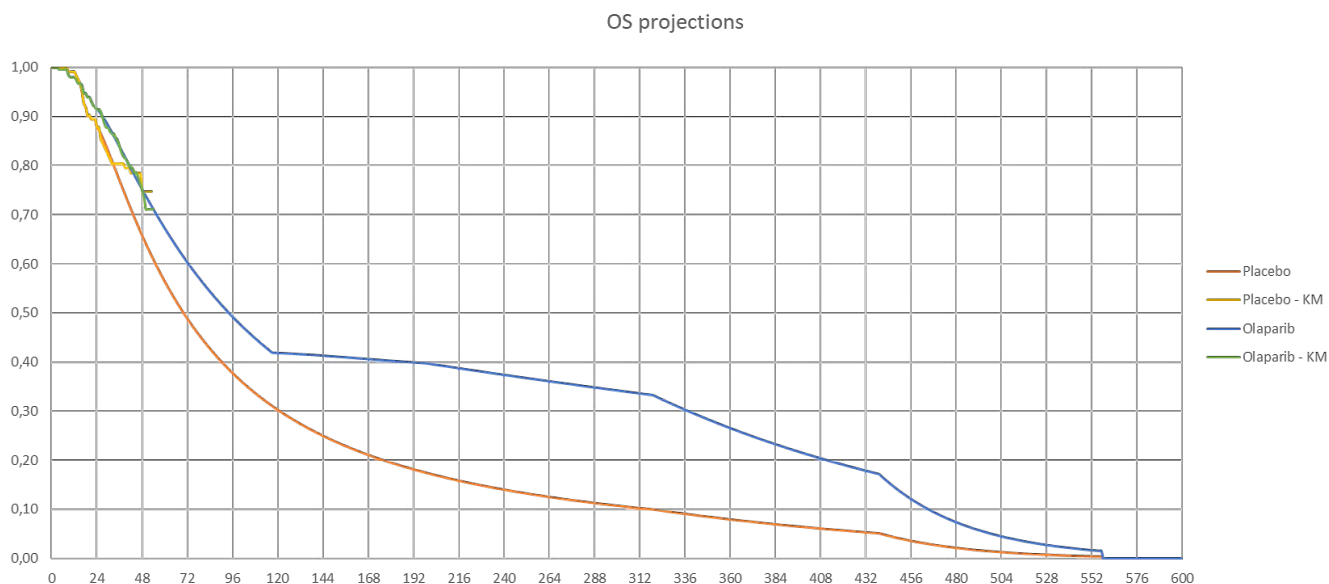


Tableau 6. Méthodes d'extrapolation des données de SG après 2 ans

	Traitement	Courbes KM	Modélisation	Justification	Analyse de sensibilité
Méthode initiale, non retenue par l'industriel					
SG1	Olaparib	S0 à 2 ans	Après 2 ans : modélisation paramétrique (Exponentielle)	AIC/BIC : exponentielle, log-normale, log-logistique. Extrapolation cliniquement plausible Survie simulée à 5 ans : 64,42% à 68,64% Médiane : 100 mois	
	Surveillance active	S0 à 2 ans	-	AIC/BIC : gamma généralisée, log-normale Extrapolations cliniquement non plausibles. Médiane de survie simulée : entre 75 et 119 mois ≠ littérature (médiane entre 30 et 75 mois tous stades confondus) ≠experts (médiane 60 mois) Survie simulée à 5 ans : 70,81% à 76,03%	
Méthode retenue par l'industriel					
SG2	Olaparib	S0 à 2 ans	Après 2 ans : modélisation paramétrique (log-logistique) Après 9,5 ans (116 mois) : SSP	AIC/BIC : exponentielle Plausibilité : exponentielle et log-logistique (choix conservateur). Survie simulée à 10 ans par log-log : 41,7% Médiane simulée : 95 mois. Weibull, Gompertz : sous-estimation de la SG sous surveillance active (0% à 150 mois) Gamma, Log-normale : surestimation de la SG des 2 bras	Fonction Exponentielle Absence de différence sur la SG entre 2 ans et 9,5 ans
	Surveillance active	S0 à 2 ans	Application d'un coefficient d'effet traitement relatif estimé sur la SSP2 au paramètre de forme de la fonction de survie sous olaparib	Survie simulée à 10 ans : 30,33% Littérature (SG à 10 ans) : 19% à 25% en stade III 7% à 10% en stade IV Survie simulée à 5 ans : 56,5% Littérature : 35% en stade III, 22% en stade IV ¹³ Médiane simulée : 70 mois =experts (médiane mini 60 mois)	Absence de différence sur la SG et absence de longs répondeurs

¹³ Registre des tumeurs de l'Herault de 2005.

Analyse de la HAS

Sur l'extrapolation de la SSP

Concernant la SSP, le choix de la fonction paramétrique est peu impactant jusqu'à 40 mois environ. Les taux de SSP à 5 ans sont compris entre 11.9% et 17.8% dans le bras surveillance active et entre 41,8% et 51.10% dans le bras olaparib.

Le recours à deux fonctions paramétriques différentes n'est pas conforme aux recommandations et l'argumentation en faveur de fonctions de risque de natures différentes entre les deux bras est insuffisante. L'impact de ce choix méthodologique a été testé en analyse de scénario et reste faible.

Sur l'extrapolation de la SG

Concernant la SG, la première méthode testée par l'industriel conduit à des taux de survie à long terme supérieurs dans le bras surveillance active aux taux du bras olaparib. Les taux de SG à 5 ans sont compris entre 70,81% et 76,03% dans le bras surveillance active et entre 64,42% et 69,14% dans le bras olaparib. Les données sont insuffisantes pour tester l'hypothèse de risques proportionnels indispensable pour fonder le choix de la méthode d'extrapolation à appliquer. L'absence de données matures sur la survie globale ne permet pas d'estimer de manière robuste la quantité d'effet relatif sur la SG d'olaparib versus surveillance. L'extrapolation de ces données de SG par une approche paramétrique standard relève de l'arbitraire.

Indépendamment de la question des données, le choix de deux modèles paramétriques différents entre les deux bras n'est pas recommandé, et ne repose pas sur une justification solide de fonctions de risques de nature différente.

L'approche finalement retenue est fondée sur le critère de substitution SSP2, critère secondaire de l'essai.

1_ Le recours au critère de SSP2 est accepté par l'EMA. Pour autant, l'EMA insiste sur l'importance d'analyser la maturité des données de SSP2, ce qui n'a pas été fait. La médiane de SSP2 n'est pas atteinte dans le bras olaparib.

2_ L'argument qu'un gain en SSP générerait un gain en OS n'est pas recevable en l'absence de preuve statistique. La SSP2 prend en compte les progressions ou les décès, il n'est pas possible de savoir en l'état si la forme de la courbe est plutôt liée aux progressions ou au décès, modifiant considérablement les conclusions.

3_ La justification de l'hypothèse selon laquelle la différence de médiane attendue pour la SSP2 dans SOLO-1 puisse prédire le gain médian en SG est insatisfaisante. Elle repose sur la simple observation de différences de SG et de TSST (4,3 mois vs 5,6 mois) dans l'essai STUDY19, étude de phase II sur 265 patientes qui ont reçu au moins deux lignes de chimiothérapies à base de sels de platine, avec une réponse partielle ou complète à la ligne la plus récente.

Le critère de TSSF mesuré est donc en fait le délai avant l'administration d'une 4^e ligne, avec un traitement de maintenance après la 2^e ligne. La transposabilité de cette relation au délai avant l'administration d'une 3^e ligne, avec un traitement de maintenance après la 1^{re} ligne n'a pas été discuté. Si on reprend les données observées pour la TFST, correspondant en fait à la 3^e ligne, les différences sont de 9,4 mois versus 5,6 mois.

Ces données ne permettent pas de démontrer que la SSP2 est prédictive de la SG. Plusieurs publications semblent établir un lien de corrélation, mais rien ne permet de postuler que le gain de SSP2 se traduira par un gain identique de SG.

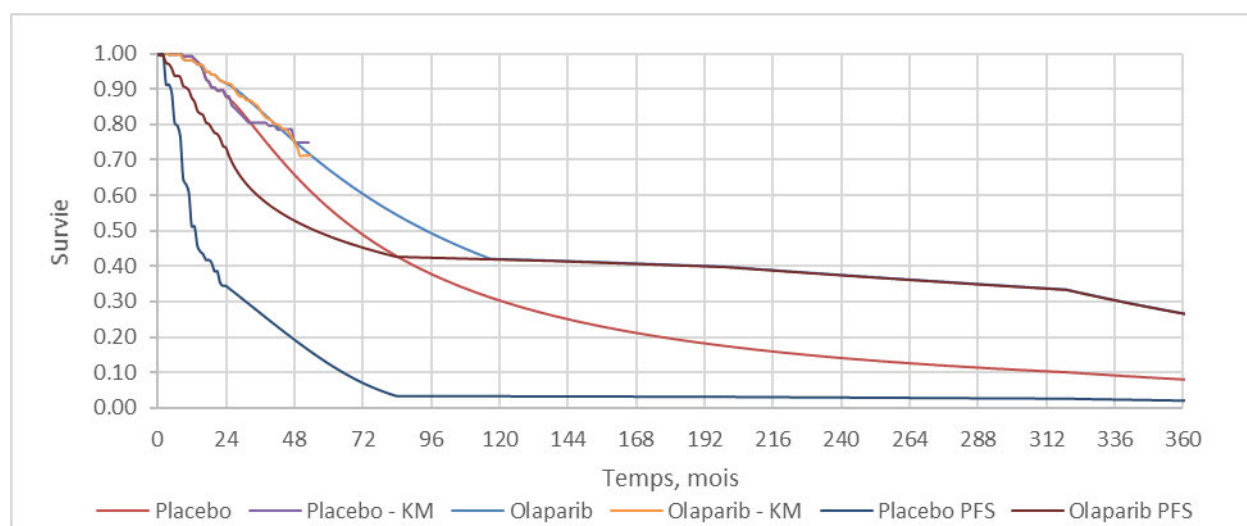
L'application de l'effet relatif estimé sur la SSP2 sur les données de SG n'est pas recevable.

4_ Cette méthode utilisée pour extrapoler la SG sous surveillance à partir de la SG sous olaparib génère une efficacité relative en faveur du traitement évaluée maintenue sur tout l'horizon temporel sans qu'aucun élément de validation puisse venir soutenir ce choix. Au regard de la prise en charge actuelle des patients qui reçoivent des PARPi en 2nde intention, il n'est pas possible de prédire un tel gain en survie, alors même que les données de l'essai sont immatures.

De plus, la méthodologie et la démarche utilisées pour calculer la covariable, et justifier de son application ne sont pas décrites. On note une justification sur le plan clinique insuffisante de la méthode retenue, notamment l'utilisation d'un modèle « accelerated failure time » sur la SSP2.

► Données introduites dans le modèle

Figure 5 : Extrapolation « en morceaux » des courbes de SSP et de SG pour les bras *olaparib* et « surveillance en routine » issue du modèle



5.3.5. Estimation d'occurrence des événements intercurrents

Événements indésirables.

Les fréquences estimées concernent :

- les EI de grade ≥ 3 présentant une fréquence de plus de 3% dans l'un des deux bras de traitement ;
- les EI de grade <3 présentant un impact important sur la qualité de vie (l'asthénie, la fatigue et les nausées).

Les données sont issues de l'essai SOLO-1. Les taux d'incidence ont été calculés à partir de la durée de suivi médiane (43,5 mois pour le bras olaparib et 42,5 mois pour le bras surveillance active). Les taux d'incidence sont exprimés en nombre d'événements par patient-mois. Les probabilités de survenue des EI à chaque cycle de 4 semaines ont été estimées à partir des taux d'incidence mensuels.

Tableau 7 : Incidence des EI exprimée en événement par patiente-mois

Type d'événement	Olaparib (N=260)	« Surveillance en routine » (N=130)
Anémie	0.78%	0.04%
Neutropénie	0.28%	0.11%
dont diminution du nombre de neutrophiles	0.07%	0.04%
dont diminution du nombre des globules blancs	0.07%	0.04%
Diarrhées	0.09%	0.00%
Asthénie	1.47%	0.85%
Fatigue	3.13%	2.55%
Nausées	14.56%	3.5%

Cette méthode a permis de modéliser 70% de tous les EI grade 3-4 observés pour le bras olaparib et 26% pour le bras « surveillance en routine ».

Arrêts de traitement

Dans le modèle, la TTD est utilisée pour estimer la durée de traitement sous olaparib. Ce choix est conservateur par rapport à une durée d'arrêt à deux ans, puisque la médiane de TTD est supérieure à deux ans (24,6 mois).

Les données étant complètes, la durée de traitement est directement estimée à partir des courbes de Kaplan-Meier du critère TTD observé dans l'étude SOLO-1.

Une analyse de sensibilité teste l'hypothèse d'une règle d'arrêt de traitement à 2 ans.

Analyse HAS

Des EI de grade ≥ 3 étaient rapportés chez 39,2% des patientes du bras *olaparib* vs 18,5% des patientes du bras surveillance active.

Le profil de tolérance d'olaparib est caractérisé par des affections hématologiques et du système lymphatique, des affections gastro-intestinales. La majorité de ces événements ont été rapportés à une fréquence supérieure à 10% dans le bras olaparib et avec une différence supérieure à 5% par rapport au bras surveillance active.

5.4. Mesure et valorisation des états de santé

5.4.1. Sources de données

Revue de littérature

Une revue systématique de la littérature a permis d'identifier une source de données¹⁴, dont les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

¹⁴ « Quality of life in patients with recurrent ovarian cancer treated with *niraparib*: results from the ENGOT-OV16/NOVA trial » chez des patientes présentant une mutation *BRCA* ayant reçu *niraparib* en traitement d'entretien dans le cancer de l'ovaire en deuxième ligne (étude ENGOT-OV16/NOVA NCT01847274)

Tableau 8 : Données d'utilité chez les patientes mutées et non mutées *BRCA*

Etude Oza et al. ⁶⁵	<i>Niraparib</i>	Placebo
Progression (<i>BRCA</i> muté)	0,812	0,803
Progression (<i>BRCA</i> non muté)	0,845	0,828

Recueil des données EQ-5D dans l'essai SOLO-1

Les données de qualité de vie ont été collectées avec un questionnaire EQ-5D-5L, complété par la patiente à l'inclusion dans l'essai, au 29^e jour puis toutes les 12 semaines (+/- 7 jours) sur une période de 2 ans. Pour les patientes ayant interrompu le traitement avant, l'EQ-5D a été collecté lors de la visite d'arrêt et 30 jours après la dernière dose. Pour les patientes présentant une progression, des évaluations EQ-5D étaient réalisées toutes les 12 semaines.

Un algorithme de mapping a été utilisé pour convertir le score EQ-5D-5L en EQ-5D-3L et la matrice de pondération française du questionnaire EQ-5D-3L a été appliquée.

5.4.2. Méthode d'estimation et intégration des scores d'utilité*Scores d'utilité par état de santé*

Les valeurs d'utilité pour le bras *olaparib* étaient inférieures à celles observées dans le bras surveillance active. Les analyses multiples réalisées ne permettent pas de démontrer une association systématique d'*olaparib* avec un décretement du score d'utilité, mais un impact d'*olaparib* sur la qualité de vie était significatif dans certaines analyses. En conséquence, les valeurs d'utilité spécifiques à chaque bras de traitement ont été privilégiées dans le modèle.

Tableau 9 : Valeurs d'utilité issues de SOLO-1

Etat de santé dans SOLO-1	<i>Olaparib</i>			« Surveillance en routine »		
	N	Moyenne	SD	N	Moyenne	SD
Survie sans progression	2667	0,7922	0,2029	983	0,8110	0,1821
Progression	279	0,6996	0,2534	369	0,7527	0,2443

Le modèle fait l'hypothèse que les patientes longues répondeuses ont la même valeur d'utilité que la population générale française, toutes choses égales par ailleurs (âge, sexe). Les valeurs d'utilité appliquées pour les patients en SSP après 7 ans sont issues de Szende et al.¹⁵.

Tableau 10 : Valeurs d'utilité pour les patientes de la population générale française par classe d'âge

Age								
Classe d'âge	18-24	25-34	35-44	45-54	55-64	64-74	75+	Total
Valeur d'utilité	0,953	0,941	0,910	0,920	0,843	0,771	0,717	0,877
SD	0,014	0,009	0,012	0,009	0,018	0,024	0,037	0,077

Un décretement lié à l'âge a été appliqué sur toute la durée de simulation afin de refléter le vieillissement de la cohorte, estimé à partir des données issues de Szende et al.

¹⁵ Szende, A., Janssen, B. & Cabases, J. Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D. (2014)

Décrément d'utilité lié aux EI

Compte tenu du fait que le score d'utilité collecté dans SOLO-1 pour chacun des bras de traitement tient déjà compte des EI, une désutilité spécifique associée aux EI n'a pas été appliquée en analyse de référence.

Cette hypothèse est testée en analyse de sensibilité en appliquant des scores spécifiques par EI, estimés à partir d'une revue de littérature.

Analyse de la HAS

L'application de scores d'utilité différents en fonction du traitement repose sur les données observées de l'essai.

Ce choix en SSP est acceptable considérant le nombre d'observations disponibles et le profil de tolérance d'olaparib.

Dans l'état post-progression, ce choix n'est pas acceptable pour trois raisons : il n'est pas justifié par des arguments cliniques, l'estimation des scores n'est pas statistiquement robuste considérant le peu de données disponibles, et il conduit à des résultats en termes de QALY qui peuvent être incohérents.

Ainsi, dans l'analyse de sensibilité testant l'absence d'effet d'olaparib sur la survie globale, on observe un différentiel d'année de vie gagné similaire à celui des QALY gagnés malgré un gain en SSP de plus de 8 ans. Le gain obtenu par l'amélioration de la SSP est totalement compensé par la perte de qualité de vie en post-progression.

L'application de scores défavorable à olaparib en SPP masque le gain de qualité de vie associé à une SSP rallongée, pourtant seul résultat clinique aujourd'hui prouvé.

5.5. Mesure et valorisation des coûts

5.5.1. Coûts pris en compte

Les coûts pris en compte sont : les coûts de traitement (acquisition et administration) incluant les lignes de traitement ultérieures ; les coûts de transport ; les coûts de suivi des patientes en SSP ; les coûts de prise en charge des patientes après progression ; les coûts associés aux EI ; les coûts de fin de vie.

5.5.2. Mesure, valorisation et calcul des coûts

Tous les coûts sont exprimés en Euro 2019.

Tableau 11 : volumes consommés et coûts unitaires

Ressource	Volume/fréquence	Coûts	Sources
Olaparib	600 mg/j (comprimés) 800 mg/j (gélules)	██████ €TTC par cycle	██████ PPTTC + honoraire de dispensation 1,02€ honoraire d'exécution 0,51€
Traitements ultérieurs Avastin (Autres : intra-GHM)	15mg/kg, toutes les 3 semaines jusqu'à progression	887,82 €TTC par cycle	908,29 PPTTC + honoraire de dispensation 1,02€ honoraire d'exécution 0,51€
Administration	Public : 74% Privé : 26%	357,10€	ENCC ₂₀₁₆ , GHM28Z07Z Public (398,81€) Privé (253,58€)
Transport A/R		118,11€	
Evénements indésirables L1 Diarrhées Neutropénies Anémies	Hospitalisation dans 100% des cas 1 Transport A/R	2 179,61€ 3 144,24€ 2 494,79€	ENCC ₂₀₁₆
Coûts de suivis SSP<2 ans 2ans<SSP<7ans SSP>7ans SPP avec chimio SPP sans chimio		34,89€ par cycle 13,40€ par cycle 0€ 109,97€ par cycle 34,89€ par cycle	Ressources : avis d'experts Valorisation
Fin de vie	Décès hôpital : 70,70% Décès SSR : 6% Décès domicile : 29,30%	8 193,31€	Lieu : InVS, 2012 ¹⁶ MCO : ENCC ₂₀₁₆ GHM23Z02Z SSR : GHE (3 codes) HAD : MPP04

Descriptif

Coût du test

Le coût du test BRCA est pris en compte uniquement dans une analyse de sensibilité, compte tenu du fait qu'en pratique courante ce test est déjà recommandé chez toutes les patientes et que la population d'analyse ne considère que les patientes avec une mutation confirmée.

Le gène BRCA contenant environ 18,8kb, est testé constitutionnellement dans un premier temps selon les recommandations de l'INCa, puis, si le test constitutionnel est négatif, il est testé à nouveau dans le cadre du test tumoral.

Au vu de l'impossibilité de déterminer la proportion de patientes recevant un test de confirmation ou large, il est considéré que l'ensemble des patientes reçoivent un second test constitutionnel. Le coût moyen testé en analyse de sensibilité est de 2386,80€.

Coût d'acquisition d'olaparib

Selon l'avis de la commission de la transparence de LYNPARZA de 2018, la dose recommandée de LYNPARZA dépend de la forme pharmaceutique. La dose recommandée de la forme gélule est de 400 mg (huit gélules) prise deux fois par jour, soit une dose quotidienne totale de 800 mg ; et la

¹⁶ Gisquet E. Où meurt-on en France ? Analyse des certificats de décès (1993-2008). (2012)

dose recommandée de LYNPARZA comprimé est de 300 mg (2 comprimés de 150 mg) deux fois par jour, soit une dose quotidienne totale de 600 mg.

Dans le modèle, le prix de la forme comprimé de LYNPARZA a été utilisé pour les patientes en première ligne, alors que le coût de la forme gélule a été utilisé pour les lignes de traitements ultérieurs.

Même si le prix par mg de LYNPARZA est différent entre LYNPARZA 50mg gélule ou 150mg comprimé, le coût journalier et mensuel par patient sont identiques entre les deux formes. Aucun impact n'est donc attendu sur les coûts finaux, compte tenu du fait que quel que soit la forme pharmaceutique, dans les deux cas une boîte de traitement est nécessaire pour un traitement de 28 jours (prix d'une boîte de [REDACTED] €).

Coût d'acquisition des traitements ultérieurs

Les traitements ultérieurs sont les chimiothérapies à base de sels de platine et les chimiothérapies sans sels de platine en addition ou non au bevacizumab ou un inhibiteur de PARP.

La distribution des traitements retenue pour estimer la proportion de patientes traitées repose sur l'avis des experts sollicités, afin de correspondre à la pratique française. Elle diffère de l'essai SOLO-1.

Tableau 12 : Répartition des traitements ultérieurs reçus en fonction du bras de traitement initial dans l'essai SOLO1 et selon les experts français

% de patientes recevant...	ESSAI		EXPERTS	
	Olaparib	Surveillance	Olaparib	Surveillance
un inhibiteur de PARP	7,7%	37,4%	0%	48%
une chimiothérapie à base de platine (docetaxel-doxorubicine-paclitaxel)	22,3%	38,2%	10%	14%
une chimiothérapie à base de platine (docetaxel-doxorubicine-paclitaxel) + bevacizumab	8,5%	11,5%	60%	18%
une chimiothérapie sans platine et bevacizumab	13,5%	19,8%	30%	20%

Tableau 13 : Répartition des traitements ultérieurs reçus en fonction du bras de traitement initial selon les experts

% de patientes recevant...	Olaparib	Surveillance
un inhibiteur de PARP	0,0%	48,0%
une chimiothérapie à base de platine	70,0%	80,0%
dont % d'utilisation de bevacizumab	85,7%	22,5%
une chimiothérapie sans platine	30,0%	20,0%
dont % d'utilisation de bevacizumab	100,0%	100,0%

Les coûts associés aux lignes de traitements ultérieures sont appliqués suivant une méthode distincte en fonction du type de traitement reçu :

- Pour les chimiothérapies ultérieures, un coût moyen tenant compte du nombre de cycles d'administration de chaque chimiothérapie est appliqué à chaque cycle du modèle à partir de la proportion de patientes en progression.
Le modèle considère 6 cycles de chimiothérapie par ligne et 3 lignes de chimiothérapies ultérieures.

- Pour les inhibiteurs de PARP (olaparib et niraparib), olaparib seul a été considéré en deuxième ligne pour calculer les coûts associés aux lignes ultérieures étant donnée l'équivalence de prix. Le coût est estimé à chaque cycle du modèle.
 1. La proportion de patientes initiant un traitement par inhibiteur de PARP est estimée à partir du critère clinique : « temps jusqu'à l'administration d'une nouvelle ligne avec un inhibiteur de PARP (*time to first subsequent PARP inhibitor*) » provenant de l'essai SOLO-1.
 2. La durée de traitement sous inhibiteur de PARP est calculée à partir du temps entre la randomisation et l'arrêt du traitement d'*olaparib* pour le sous-groupe *BRCA* muté issu de l'étude Study 19 ou de l'essai SOLO-2.
- Pour bevacizumab, un poids moyen de 63 kg (poids moyen d'une femme en France) a été retenu. Un nombre moyen de 15 cycles a été estimé à partir de la SSP des patientes en 2^e ligne dans les études cliniques sur lesquelles repose l'AMM¹⁷, en considérant une fréquence d'administration de *bevacizumab* de 1 fois toutes les trois semaines.

Coût d'administration associé aux lignes ultérieures de chimiothérapie

Le coût d'administration à l'hôpital des lignes de chimiothérapie ultérieures a été défini sur la base du coût ENCC 2016 associé au GHM « chimiothérapie pour tumeur, en séance » (28Z07Z) public et privé, soustrait des produits en sus (médicaments et DM) et des produits en ATU.

Une pondération entre le secteur public et le secteur privé a été effectuée, sur la base du nombre de séjours pour un cancer de l'ovaire (CIM-10 C56 - Tumeur maligne de l'ovaire).

Coût des effets indésirables

L'hypothèse a été faite que les trois EI de grade 3-4 sélectionnés nécessitaient une hospitalisation dans 100% des cas, avec une valorisation provenant de l'ENCC MCO-2016 (pondération public et privé).

Diarrhées : 06M031 ; 06M032 ; 06M033 ; 06M034 ; 06M03T
 Neutropénies : 16M091 ; 16M092 ; 16M093 ; 16M094 ; 16M09T
 Anémies : 16MAAT ; 16M111 ; 16M112 ; 16M113 ; 16M114

Un coût de transport aller/retour de 118,11 € a enfin été ajouté.

Coût de suivi

Les coûts de suivi comportent des consultations de spécialiste (oncologue ou gynécologue), de l'imagerie médicale (scanographie) et de la biologie (dosage du CA125).

Ressources	Coût unitaire (€, 2019)	Méthode d'estimation
Consultation Oncologue	34.78 €	Honoraires avec dépassements (39 063 753€) / Nb de consultations (1 109 089)
Consultation Gynécologue	72.85 €	Honoraires avec dépassements (1 020 236 000 €) / Nb de consultations (13 856 883)
Scanographie	88,72€	Coût de l'examen (25,27€) : CCAM ELQH002 Coefficient du radiologue (15,8%) Forfait technique (59,46€) : moyenne des différentes situations possibles d'amortissement, d'activité annuelle et de type de machine.
Dosage du CA125	26,58€	Coût de l'examen (17,13€) : Base facturée (4 528 747€)/[Montant remboursé (3 704 055)/coût unitaire (14,85€)]

¹⁷ AVF4095g (SSP = 12.3 mois), GOG-0213 (SSP = 13.8 mois), MO22224 (SSP = 6.7 mois).

Ressources	Coût unitaire (€, 2019)	Méthode d'estimation
		Forfait additionnel (9,45€)

En l'absence d'études portant sur les coûts de suivi associés à la prise en charge des patientes françaises dans cette indication, la quantification des ressources médicales en fonction de l'état de santé de la patiente repose sur avis d'experts.

Tableau 14 : Ressources consommées et coûts associés chez les patientes avec ou sans progression

Ressources	Coût unitaire	Fréquence de consommation par cycle	Coût par cycle
Patientes sans progression (<2 ans)			
Oncologue	34,78 €	0,125/cycle	4,35 €
Scanographie des vaisseaux de l'abdomen	88,72 €	0,17/cycle	14,78 €
Dosage du CA125	26,58 €	0,25/cycle	6,64 €
Gynécologue	72,85 €	0,125/cycle	9,11 €
Coût annuel total par patient	-	-	34,89 €
Patientes sans progression (>2 ans)			
Onco-gynécologue	34,78 €	0,08/cycle	2,90 €
Scanographie des vaisseaux de l'abdomen	88,72 €	-	-
Dosage du CA125	26,58 €	0,17/cycle	4,43 €
Gynécologue	72,85 €	0,08/cycle	6,07 €
Coût annuel total par patient	-	-	13,40 €
Patientes en progression sous cure de chimiothérapie			
Onco-gynécologue	34,78 €	0,50/cycle	17,40 €
Scanographie des vaisseaux de l'abdomen	88,72 €	0,33/cycle	29,60 €
Dosage du CA125	26,58 €	1,00/cycle	26,60 €
Gynécologue	72,85 €	0,50/cycle	36,42 €
Coût annuel total par patient	-	-	109,97 €
Patientes en progression après cure de chimiothérapie			
Oncologue	34,78 €	0,125/cycle	4,35 €
Scanographie des vaisseaux de l'abdomen	88,72 €	0,17/cycle	14,78 €
Dosage du CA125	26,58 €	0,25/cycle	6,64 €
Gynécologue	72,85 €	0,125/cycle	9,11 €
Coût annuel total par patient	-	-	34,89 €

Analyse de la HAS

Le choix de se fier à l'avis de deux experts plutôt qu'aux données observées dans l'essai SOLO-1 pour décrire l'utilisation des traitements ultérieurs est contestable. Le nombre d'experts est faible, la méthode de recueil et de traitement des avis n'est pas décrite. Le niveau de preuve de l'avis des experts est insuffisant, ce qui ne garantit pas la représentativité de la répartition des traitements par rapport à la pratique française. Dans ce cas, le recours aux données observées dans l'essai SOLO-1 était à privilégier, avec l'avantage de ne pas dissocier les données d'efficacité post progression des traitements administrés dans l'essai.

L'utilisation de la répartition des traitements, telle qu'observée dans l'essai, influence le résultat en augmentant le RDCR de près de 20%.

5.6. Validation

Vérification technique (validation interne)

Un programmeur senior non impliqué dans le développement du modèle a revu toutes les feuilles Excel, les formules et les macros VBA.

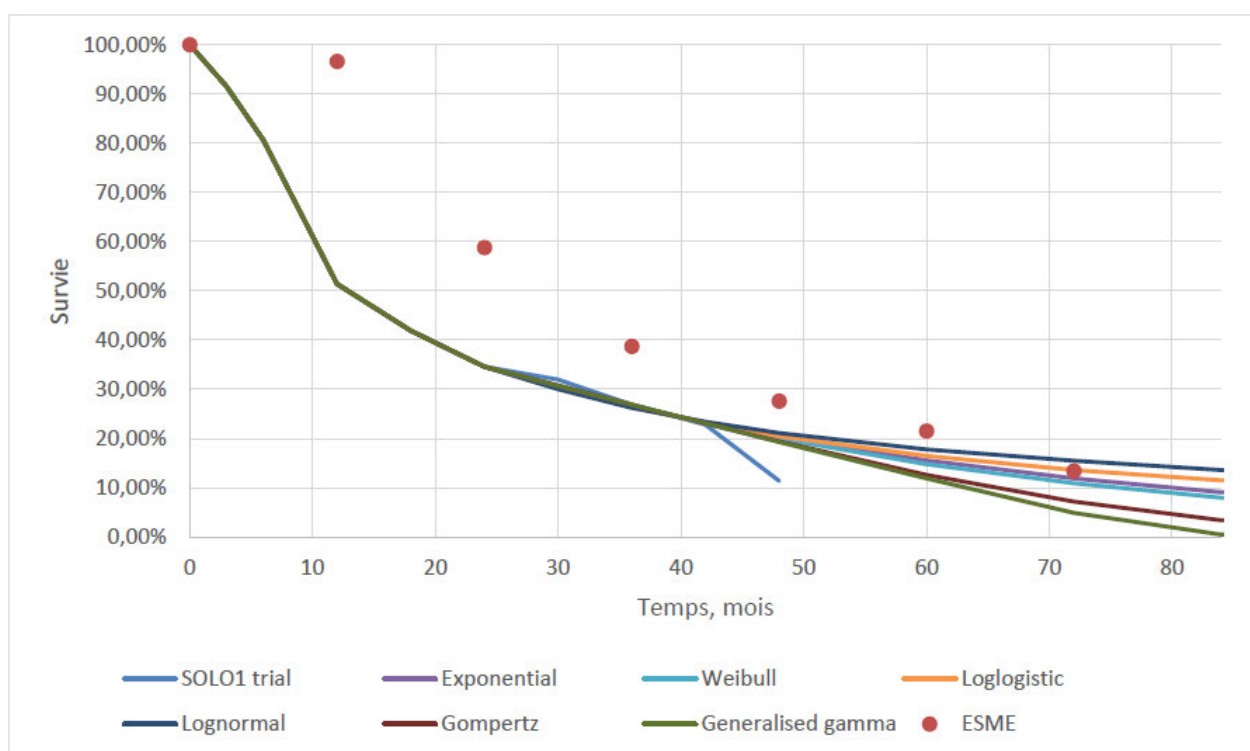
Les résultats cliniques issus du modèle ont été confrontés aux essais cliniques utilisés pour construire le modèle.

Validation externe

Les simulations du bras surveillance active ont été comparées aux données issues de la population sans traitement d'entretien de l'étude ESME et aux données disponibles dans la littérature.

Les données de SSP observées dans la sous-population de la cohorte ESME correspondant à l'indication sont supérieures aux simulations. Avant 24 mois, la SSP étant directement issue de l'essai SOLO-1, les différences observées entre les courbes ne sont pas causées par les choix de la méthode d'extrapolation mais directement liées aux résultats de l'étude SOLO-1. L'industriel cite plusieurs facteurs pouvant expliquer que la SSP (et la SG) soit surestimée dans la cohorte ESME, notamment, les particularités méthodologiques des études observationnelles, les différences de définition de la progression et de la date index, un décalage de l'enregistrement des informations dans les bases correspondantes, et la non-représentativité de la pratique clinique des CLCC par rapport à la pratique clinique en France.

Figure 6 : Comparaison de la SSP observée dans ESME et des simulations du modèle à partir des données de l'essai SOLO-1



Afin de comparer les simulations avec la littérature, une recherche bibliographique des données de SG et de SSP dans le cancer de l'ovaire avancé a été réalisée. Au total, 26 articles ont été analysés, dont 14 études observationnelles et 12 études cliniques randomisées.

La variabilité des caractéristiques des patientes en termes d'âge, de grade FIGO, de score ECOG ou de statut mutationnel entre les études rend la comparabilité des estimations de SG et SSP incertaine. Certaines informations pouvant influencer les résultats ne sont pas systématiquement clairement présentées : modalités de la prise en charge chirurgicale initiale ou médicamenteuse en 1^{re} ligne, méthode d'évaluation de la SSP. De plus, seules deux des publications présentées ont des résultats pour des patientes en réponse complète ou partielle à une première chimiothérapie, dont une seule chez des patientes mutées.

Enfin dans SOLO-1, la date index était la date de randomisation (qui survient après la fin des cycles de chimiothérapie) ceci réduit donc artificiellement une durée équivalente à la durée du traitement de première intention (six à neuf cycles de trois semaines cf. CSR) plus un possible délai entre la dernière dose de chimiothérapie et le début du traitement d'entretien (huit semaines au maximum).

Ainsi les estimations de SG et de SSP d'après les données d'ESME et dans la littérature seraient décalées d'au minimum 4,5 mois à au maximum 8,8 mois.

La SSP et la SG observées dans la population d'ESME sans maintenance sont supérieures aux simulations du modèle et aux données issues de la littérature. Les spécificités de cette base suscitent des interrogations quant à sa pertinence pour valider les simulations du modèle.

Dans une population BRCA muté, les médianes de SG issues de la littérature varient entre 60 et 75,6 mois et les médianes de SPP entre 15 et 27,6 mois (respectivement 86 mois et 29,5 dans ESME, 67 et 13,8 mois dans le modèle). La SG à 5 ans variait de 49 à 63% ce qui est en accord avec la valeur obtenue de 56% par le modèle. La SSP à 5 ans était de 19% et 32% dans deux études¹⁸ (vs 15,6% dans le modèle).

¹⁸ Mettre les références. Etude de Vencken et al. Etude canadienne de MacLaughlin and al. qui a étudié 1626 femmes diagnostiquées d'un cancer de l'ovaire invasif en Ontario ou en Floride entre 1995 et 2004

Concernant la survie à long terme (10 ans), les estimations varient de 31% à 38,40% (vs 30,3% dans le modèle). La survie était plus basse pour les stade avancée (entre 19% et 25% pour le stade FIGO III et de 7% à 10% pour le stade FIGO IV).

Les Figure 6 et Figure 7 présentent graphiquement la comparaison entre les données simulées par le modèle dans les différents scenarios, les résultats ESME et les données de la littérature. Les projections produites par le modèle restent au milieu de l'intervalle des valeurs de la littérature pour la SSP et se rapprochent de la borne haute pour la SG.

L'industriel conclut que les résultats de SG et de SSP obtenus par le modèle sont cohérents avec ceux de la littérature publiée et que la recherche bibliographique confirme des valeurs de SG et SSP dans la population ESME sans entretien très supérieures aux valeurs publiées.

Figure 7 : Représentation graphique des valeurs de SG simulées par le modèle, observées dans ESME-SOLO1 et issues de la littérature

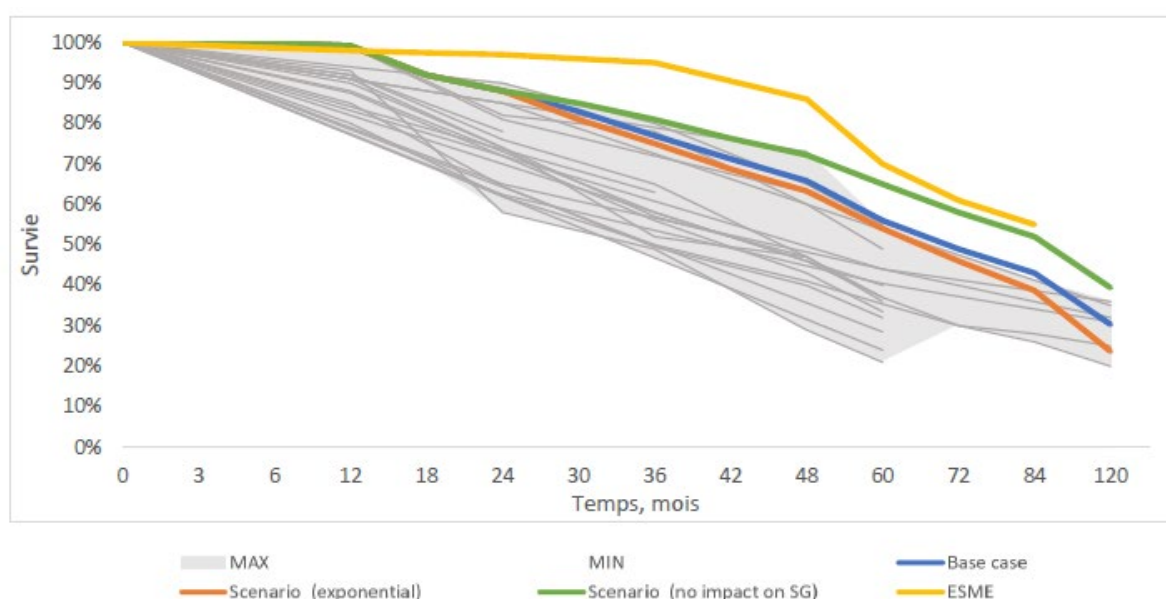
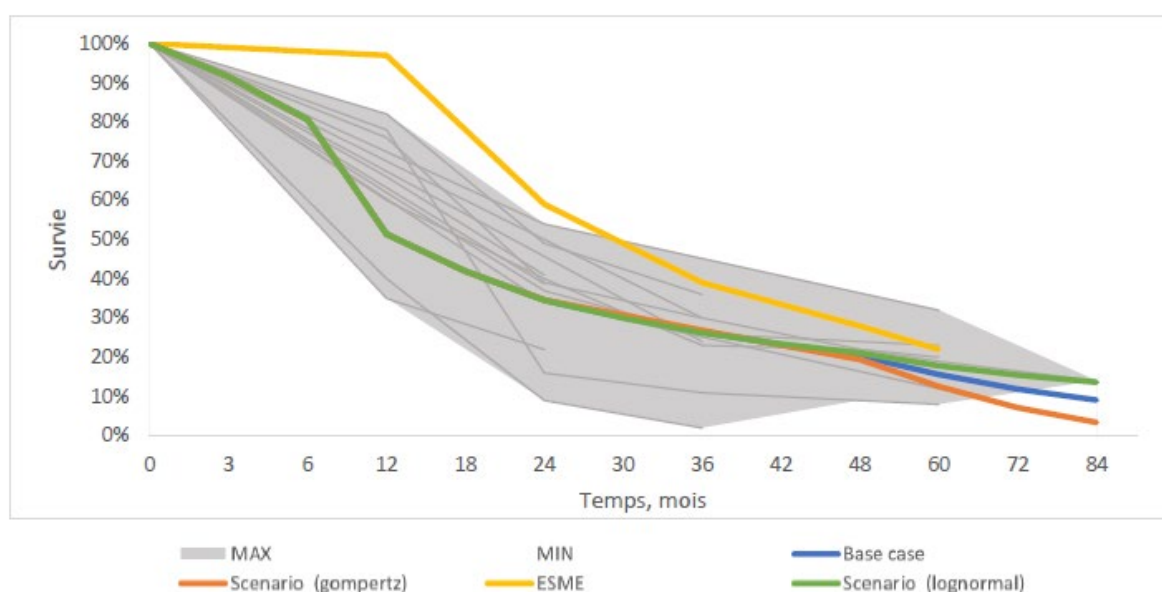


Figure 8 : Représentation graphique des valeurs de SSP simulées par le modèle, observées dans ESME-SOLO1 et issues de la littérature



Analyse de la HAS

Le travail de validation réalisé par l'industriel est complet et de très bonne qualité. Il repose sur l'analyse d'une base de données française et sur une revue de littérature. La limite de ce travail est la divergence de périmètre entre le modèle et les sources externes disponibles.

Les médianes de SSP issues de la littérature chez des patientes BRCA+ sont de 15 mois et 27,6 mois dans les deux études chez des patientes naïves de traitement et de 21,7 mois et 22 mois dans les 2 études après chimiothérapie, alors que la médiane estimée sur les simulations est de 13,8 mois. Cela suggère une sous-estimation de la SSP sous surveillance, que l'on retrouve sur les données de SSP à 5 ans (20% et 32% dans les deux études naïves de traitement, 19% dans la cohorte d'Edimbourg vs 15,6% dans le modèle).

Ces données ne permettent pas d'exclure une sous-estimation de la SSP sous surveillance active dans le modèle, ce qui peut avoir un impact important sur l'estimation de l'efficience si cela se traduit par une sous-estimation des patientes longues répondeuses.

Les médianes de SG issues de la littérature chez des patientes BRCA+ sont comprises entre 60 mois et 75 mois dans les trois études chez des patientes naïves de traitement, pour une médiane estimée sur les simulations de 67 mois. Les données de SSP à 5 ans sont de 49% et 63%, toujours chez des patientes naïves de traitement et de 56% dans le modèle. Ces données suggèrent que la simulation de la SG est dans la fourchette des données publiées.

Aucune donnée au-delà de 120 mois n'est disponible pour permettre de valider les simulations relatives aux patientes sans progression à 7 ans dans le bras surveillance active. La quantité d'effet relatif d'olaparib modélisée sur ce paramètre sur tout l'horizon temporel n'est donc pas vérifiée.

Par ailleurs, les données issues d'ESME suggèrent que, sous des conditions optimisées de prises en charge, la SSP et la SG peuvent être supérieures aux données observées dans les essais.

Aucune donnée ne permet de valider les simulations de SSP et de SG sous olaparib. A ce jour, l'effet traitement d'olaparib sur le SG ne peut pas être validé.

5.7. Résultats présentés par l'industriel

5.7.1. Résultats de l'étude d'efficience

Dans l'analyse de référence, sur un horizon temporel vie entière, LYNPARZA est associé à un gain de 3,08 AV et 2,06 QALY et à un coût incrémental de 52 258 € par rapport à la « surveillance en routine ». Le RDCR obtenu est de 16 988 €/AVG et 25 329 €/QALY.

Ce résultat a été estimé en faisant l'hypothèse que le gain observé dans l'essai SOLO-1 sur la SSP2 est prédictif du gain attendu en termes de SG.

Tableau 15 : Résultat incrémentaux de l'analyse de référence

Intervention	Coût totaux (€)	AV	QALY	RDCR (€ / AVG)	RDCR (€ / QALY)
--------------	-----------------	----	------	-------------------	--------------------

LYNPARZA	138 209€	10,29	7,32	16 988 €	25 329€
« Surveillance en routine »	85 951€	7,22	5,25		
Résultats incrémentaux	52 258 €	3,08	2,06		

SSP à 5 ans olaparib : 49% / surveillance active 16% ; SSP à 10 ans olaparib : 42% / surveillance active : 9% ; SG à 5 ans olaparib : 67% / surveillance active 56% ; SG à 10 ans olaparib : 42% / surveillance active : 30% ; %longues répondeuses olaparib : 43% / surveillance active : 9%

5.7.2. Résultats de l'analyse de coût

Dans l'analyse de référence, au prix revendiqué, le coût moyen total par patient traité par olaparib sur un horizon temporel vie entière est 138 209 €, dont [REDACTED] € de coût d'acquisition du traitement d'entretien par olaparib ([REDACTED] %).

Tableau 16 : Coûts moyens par poste

Postes de coûts	Olaparib	« Surveillance en routine »	Différence
Coût de traitement en entretien	[REDACTED] €	- €	[REDACTED] €
Coût de traitement ultérieur avec un inhibiteur de PARP	- €	54 292 €	-54 292 €
Coût de traitement ultérieur avec une chimiothérapie à base de platine	16 988 €	12 744 €	4 245 €
Coût de traitement ultérieur avec une chimiothérapie sans platine	8 271 €	9 087 €	-816 €
Coûts de suivi sans progression (<24 mois)	719 €	508 €	212 €
Coûts de suivi sans progression (>24 mois)	364 €	134 €	230 €
Coûts de suivi en progression	1 183 €	2 863 €	-1 680 €
Coût des soins palliatifs	5 252 €	6 094 €	-842 €
Coût du test BRCA	- €	- €	- €
Coût des EI	1 321€	229 €	1 092€
Coût total	138 209€	85 951 €	52 258 €

5.7.3. Résultats de santé

Sur un horizon temporel vie entière, le modèle simule un gain associé à un traitement d'entretien par olaparib de 3,08 AVs et 2,06 QALYs.

Tableau 17 : Résultats simulés par le modèle

Critères cliniques	LYNPARZA	« Surveillance en routine »
Années de vies	10,29	7,22
QALYs	7,32	5,25
SSP à 5 ans	49%	16%
SG à 5 ans	67%	56%
SSP à 10 ans	42%	9%
SG à 10 ans	42%	30%
Durée médiane de SSP	56 mois	13 mois
Durée médiane de SG	94 mois	70 mois
Taux de longues répondeuses *	43%	9%

* patient en vie et n'ayant pas progressé à 7 ans

5.8. Analyse de l'incertitude

5.8.1. Incertitude liée aux choix structurants de l'évaluation

Tableau 18 : analyses de sensibilité sur les choix structurants de l'évaluation (exemple)

			AR = 25 329€/QALY	
Nom	AR	AS	RDCR (€/QALY)	Δ(%) vs. AR
Horizon temporel / durée de simulation	Vie entière	10 ans	129 092 €	+410 %
		20 ans	42 238 €	+67%
Actualisation	4%	0%	10 337 €	- 59%
		2,5%	18 908 €	-25%
		6%	37 580 €	+48%
Comparateur	Surveillance active	Bevacizumab*	1 333 € - 26 960 €	-95% à +6%

* Méthodologie d'analyse exploratoire incluant la stratégie chimio + bevacizumab avec traitement d'entretien par bevacizumab.

- L'estimation de la SSP repose sur la courbe de Kaplan-Meier de SSP issue de la MAIC présentée page 27 jusqu'à 24 mois, ensuite ajustée et extrapolée par une fonction paramétrique log-logistique jusqu'à 84 mois. Au-delà de 84 mois, l'hypothèse d'absence de progression est appliquée : la courbe de SSP suit la courbe de mortalité dans la population générale.

- En l'absence à ce jour de données de SG disponibles dans l'essai PAOLA-1, la SG du bras bevacizumab a été modélisée selon deux hypothèses : la SG est équivalente au bras surveillance active ; la SG est équivalente au bras olaparib.

- En l'absence de données adaptées, il est fait l'hypothèse d'absence d'EI.

- Il est retenu 6 cycles de traitements d'instauration (2 analyses testant leur inclusion et leur exclusion) et 16 cycles de traitement d'entretien. Les coûts de suivi et les coûts de traitement ultérieurs sont considérés équivalents aux coûts de suivi du bras « surveillance routine », à l'exclusion du retraitement par *bevacizumab* après progression a été exclu.

- Les données d'utilité pour les états pré- et post-progression étaient équivalentes au bras surveillance active.

5.8.2. Incertitude liée aux hypothèses retenues dans le modèle

Tableau 19 : analyses de sensibilité sur les choix e modélisation

				AR = 25 329€/QALY	
	Nom	AR	AS	RDCR (€/QALY)	Δ(%) vs. AR
Modélisation	Structure du modèle	Aire sous la courbe	Markov à 4 états	22 538 €	-11%
	Extrapolation SG olaparib	Ajustement sur fonction log-logistique entre 24 et 116 mois	Fonction exponentielle entre 24 et 116 mois	19 417 €	-23%
			Probabilité de décès égales entre 24 et 116 mois	40 445 €	+60%
	Extrapolation SSP olaparib	Ajustement par fonction log-normale entre 24 et 84 mois	Fonction gamma gé	21 881 €	-14%
	Extrapolation SG surveillance active	Application d'un effet traitement vs SG olaparib après 24 mois			
	Extrapolation SSP surveillance active	Ajustement par fonction exponentielle	Fonction gompertz	24 026 €	-5%
	Extrapolation SSP olaparib et surveillance active	Fonctions différentes	Même fonction (log-normale)	26 532 €	+5%
		Patients en rémission	Pas de patients en rémission	27 507€	+9%
	Extrapolation SG olaparib et surveillance active	Modélisation à partir des données de SPP2	Ajustement dès t0 des SG de SOLO-1 - Surveillance active : fonction weibull (SSP : pas de longs répondeurs) - Olaparib : fonction log-logistique (SSP : longs répondeurs)	90 463€	
	Extrapolation effet relatif sur SG et SSP	Impact sur SG et patients en rémission	Pas de gain de SG Pas de patients en rémission	180 597 €	+613%
Utilité	Durée de traitement olaparib	TTD SOLO-1	Arrêt à 2 ans	10 371 €	-59%
	Désutilité liée aux EI	Utilité moyenne avec EI	Prise en compte des désutilités spécifiques pour chaque EI	25 420 €	+4%
Coûts	Coût	Hors test BRCA	Avec test BRCA	26 485 €	+5%
		%Traitements ultérieurs sur avis d'experts	Répartition observée dans SOLO-1	30 121 €	+19%
	Prix olaparib	■ €TTC	-5%	24 121 €	-5%
			-10%	22 914 €	-10%
			+5%	26 536 €	+5%

5.8.3. Incertitude liée aux données entrées dans le modèle

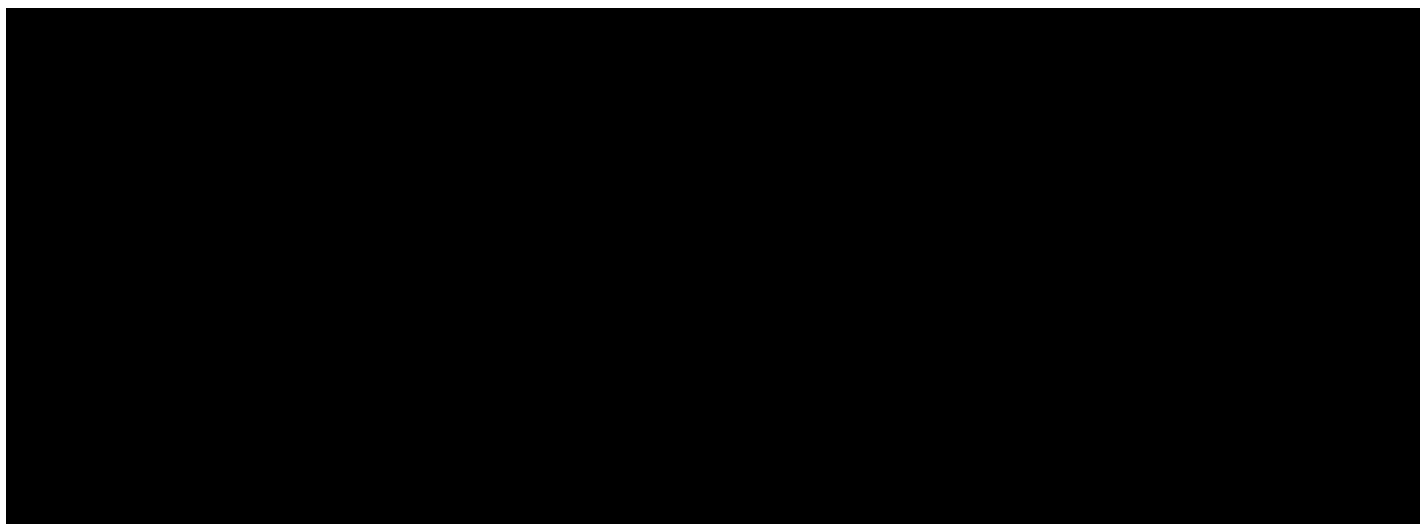
L'impact de l'incertitude paramétrique inhérente à l'estimation des variables d'efficacité, de coût unitaire et de score d'utilité, est exploré par des analyses de sensibilité déterministes et probabilistes.

► Analyse de sensibilité déterministe

Les tableaux ci-dessous reprennent les bornes hautes et basses des 10 variables qui ont le plus d'impact sur le RDCR dans les deux sous-populations d'intérêt. Le RDCR varie de -18% à +42% comparé aux résultats de l'analyse de référence.

Tableau 20 : Analyses de sensibilité déterministes

Analyse principale 25 329 023 €/QALY			RDCR associé à la		Pourcentage de variation du RDCR	
	Valeur de référence	Variation	valeur basse	valeur haute	min	Max
Surrisque de mortalité (BRCA+)	1,26	1,00 ; 3,42	23 838	35 951		
Impact d'olaparib sur la SG (IC95%)	-0,35	-0,57 ; -0,12	20 796	33 103		
Coût par mg d'olaparib (ET 10% à la moyenne)			20 829	30 285		
% inhibiteurs de PARP « Surveillance en routine »	0,48	0,40 ; 0,57	29 977	20 648		
Utilité SPP « Surveillance en routine » (IC95%)	0,75	0,73 ; 0,78	24 124	26 609		
% bévacicumab avec chimiothérapie sels de platine « Surveillance en routine » (IC95%)	0,23	0,17 ; 0,29	26 173	24 400		
Poids (ET 20% à la moyenne)	63	38,3 ; 87,7	24 406	26 252		
Utilité SPP olaparib (IC95%)	0,79	0,78 ; 0,80	26 231	24 497		
% chimiothérapie avec sels de platine olaparib (IC95%)	0,70	0,63 ; 0,76	24 529	26 080		
Incidence Anémie olaparib (IC95%)	0,0072	0,0008 ; 0,0204	24 981	26 049		

Figure 9 : Graphique de Tornado

► Analyses de sensibilité probabiliste

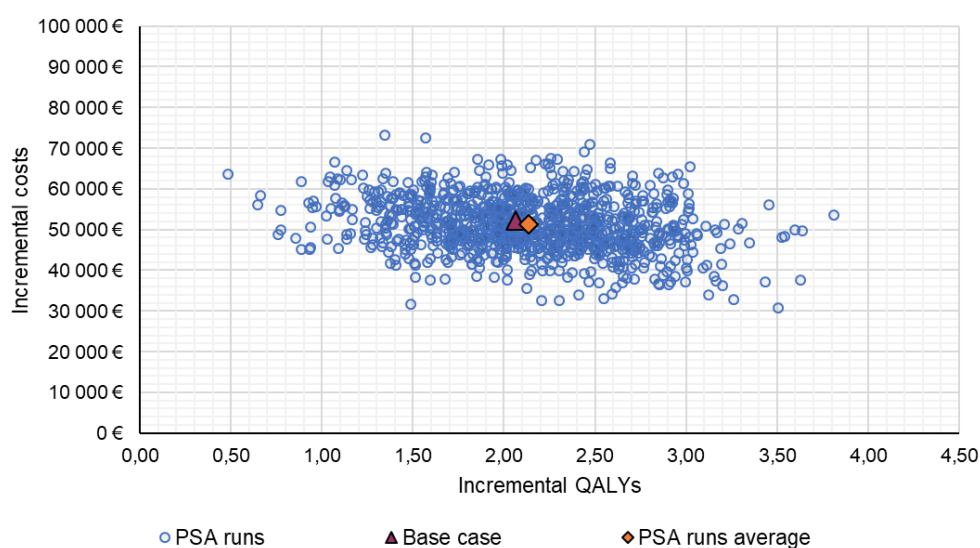
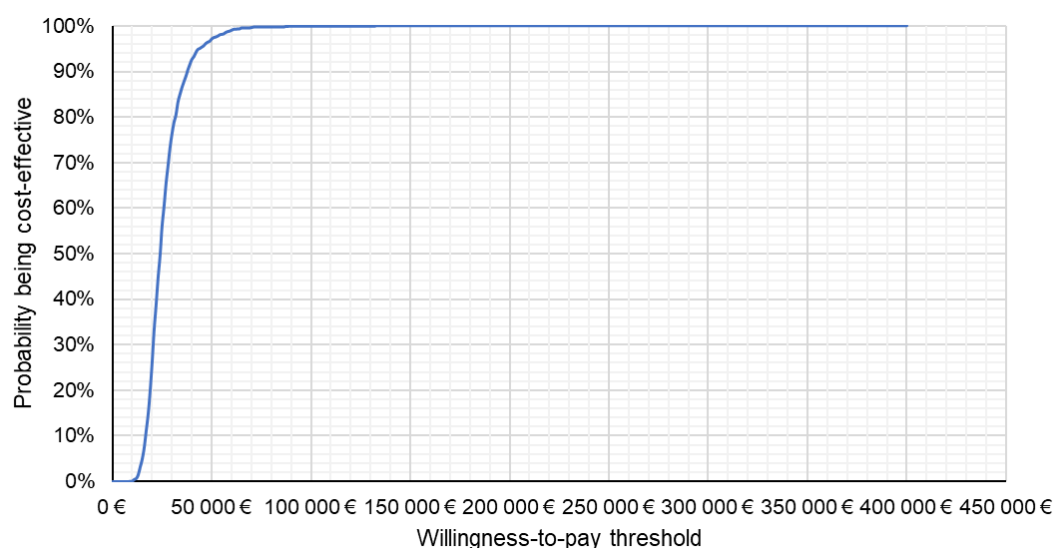
L'analyse de sensibilité probabiliste a été réalisée sur 1000 simulations.

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

- Les caractéristiques des patients à l'entrée du modèle (poids et surface corporelle) : loi normale.
- Les utilités : loi bêta
- La durée des événements indésirables : loi normale
- Les coûts : log-normale, hypothèse erreur standard = 30% de la valeur de référence
- Les paramètres des modèles de survie : loi normale multivariée
- Les HR issus de la méta-analyse : loi log-normale.

Le coût incrémental moyen obtenu est de 51 221€ et le nombre incrémental moyen d'AVG et de QALY de 3,26 et 2,13 respectivement. Le RDCR moyen obtenu est de 23 991 €/QALY.

L'analyse de sensibilité probabiliste montre que olaparib est efficiente à 97% avec un seuil de 50 000 € / QALY.

Figure 10 plan coût efficacité**Figure 11 Courbe d'acceptabilité**

5.9. Discussion et conclusion

5.9.1. Discussion par l'industriel des résultats

Les résultats de l'analyse de référence retenue par l'industriel suggèrent que le traitement par LYNPARZA est associé à un bénéfice substantiel pour la santé et qu'il répond à un besoin thérapeutique actuellement non couvert chez les patientes mutées *BRCA* en première ligne de traitement d'un cancer de l'ovaire. LYNPARZA est une alternative efficiente par rapport à la « surveillance en routine » avec un RDCR de 25 143 €/QALY.

5.9.2. Analyse et conclusion de la HAS

► Analyse des résultats

Considérant l'absence de données matures sur la survie globale et la réserve majeure sur la méthodologie d'extrapolation de la survie globale, la HAS conclut qu'il n'est pas possible de retenir une analyse de référence permettant d'estimer l'efficience d'olaparib.

Pour autant, les différentes analyses présentées par l'industriel peuvent être interprétées comme des analyses de seuil, présentant et discutant la valeur des RDCR en fonction des différences attendues de SG et de pourcentage de patientes sans progression à 7 ans, lorsque l'on fait varier les hypothèses du modèle. Cependant, tous les résultats issus de l'analyse de l'industriel sont fondés sur deux choix méthodologiques jugés non acceptable par la HAS et ayant une influence divergente sur le résultat : l'horizon temporel vie entière qui a pour conséquence de sous-estimer le RDCR et l'application d'une utilité post-progression en fonction du traitement, qui a pour conséquence de surestimer le RDCR.

L'analyse retenue par l'industriel repose sur des hypothèses très favorables à olaparib et non démontrées. Premièrement, elle postule un effet relatif direct sur la SG équivalent à celui observé sur le risque de seconde progression de la maladie ou du décès (HR = 0,50 ; IC95% [0,35 ; 0,72] ; $p < 0,0002$). Pour rappel, les deux médianes de SG ne sont pas atteintes dans l'essai et l'hypothèse d'équivalence entre la SG et la SSP2 n'est pas formellement démontrée. Deuxièmement, elle repose sur une différence des proportions de patientes n'ayant pas progressé à 7 ans très importante (43% dans le bras olaparib et 9% dans le bras surveillance active), avec une estimation de la proportion sous surveillance active qui semble sous-estimée (9% à 7 ans, alors que les données de SSP à 5 ans issues de la littérature sont de 19% et 32% dans les deux études comparables).

Deux analyses permettent de faire varier, toutes choses égales par ailleurs, la SG simulée et le taux de patientes qui ne progresseront pas après 7 ans dans le bras surveillance active.

- Lorsque le taux de patientes sans progression passe de 9% à 14% sous surveillance active, le RDCR augmente de 5% (26 532€/QALY).
- Lorsque la SG sous surveillance active est augmentée, avec un taux de SG à 10 ans passant de 30% à 39%, le RDCR augmente de 60% (40 445€/QALY). Cette analyse correspond à l'absence d'effet direct d'olaparib sur la SG mais maintient un effet indirect sur la SG via les patientes qui ne progresseront plus après 7 ans.

Enfin, lorsque l'on cumule l'absence d'un effet direct d'olaparib sur la SG et l'absence d'un effet indirect sur la SG, en maintenant la possibilité d'une progression après 7 ans dans les deux bras, cela se traduit par un RDCR de 180 597 €/QALY.

On observe que l'hypothèse de non-progression après 7 ans a finalement peu d'impact, puisque sa suppression se traduit par une augmentation du RDCR de 9% (27 507 €/QALY). Ceci s'explique par le fait que la suppression de cet impact indirect ne modifie pas le différentiel de SG à 10 ans qui reste à 12 points de pourcentage.

Tableau 21 : Résultats des différentes analyses réalisées par l'industriel sur vie entière

Hypothèses principales Horizon vie entière	Survies à 5 ans Survies à 10 ans	% patientes sans progression à 7 ans	RDCR
- Effet direct sur la SG entre 2 ans et 9,5 ans équivalent à l'effet sur SSP2. - SSP des 2 bras sur fonctions paramétriques différentes. - Plus de progression après 7 ans	O=67% P=56% O=42% P=30%	O= 43% P= 9%	25 329 €/QALY
- Effet direct sur la SG entre 2 ans et 9,5 ans équivalent à l'effet sur SSP2. - SSP des 2 bras sur fonction paramétrique exponentielle - Plus de progression après 7 ans	O=67% P=56% O=42% P=30%	O= 43% P= 14%	26 532 €/QALY
- Effet direct sur la SG entre 2 ans et 9,5 ans équivalent à l'effet sur SSP2. - SSP des 2 bras sur fonctions paramétriques différentes.	O=67% P=56% O=31% P=20%	NA	27 507 €/QALY

- Plus de progression après 7 ans			
- Pas d'effet direct sur la SG entre 2 ans et 9,5 ans.	O=67%	O= 43%	40 445 €/QALY
- SSP des 2 bras sur fonctions paramétriques différentes.	P=65%	P= 9%	
- Plus de progression après 7 ans	O=42%		
	P=39%		
- Pas d'effet direct sur la SG entre 2 ans et 9,5 ans.	O=67%	NA	180 597 €/QALY
- SSP des 2 bras sur fonctions paramétriques différentes.	P=65%		
- Possibilité de progression maintenue.	O=41%		
	P=39%		

► Conclusion

En l'état des connaissances, aucun effet direct sur la survie globale n'est démontré. Les analyses présentées par l'industriel sans effet direct sur la SG placent le RDCR d'olaparib versus surveillance active entre 40 000 €/QALY et 180 000 €/QALY.

6. 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. Dans le cas présent, les stratégies comparées, les données sources d'efficacité, l'estimation des coûts par patient et la plupart des paramètres modélisés sont identiques. Ces éléments ont été discutés dans le cadre de l'analyse critique de l'analyse coût-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.

6.1. Objectif de l'analyse proposée

L'objectif de l'étude est d'évaluer les conséquences budgétaires annuelles liées à l'introduction de LYNPARZA (olaparib) sur le marché français dans le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial avancé (stades FIGO III et IV) de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif avec mutation des gènes BRCA1/2 (germinale et/ou somatique) et qui sont en réponse partielle ou complète à une première ligne de chimiothérapie à base de platine.

Analyse HAS

L'objectif est conforme aux recommandations de la HAS.

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

► Perspective et horizon temporel

La perspective d'identification et de valorisation des coûts, adoptée dans cette analyse, est celle de l'Assurance Maladie (AM).

L'horizon temporel en analyse de référence est défini à 3 ans et les simulations réalisées portent sur la période 2020-2022. Cette durée de simulation, relativement courte, a été retenue en raison du dynamisme du marché des traitements du cancer de l'ovaire, pour lequel il est attendu de nouvelles options thérapeutiques à très court terme. Une analyse de sensibilité est proposée avec un horizon de 5 ans.

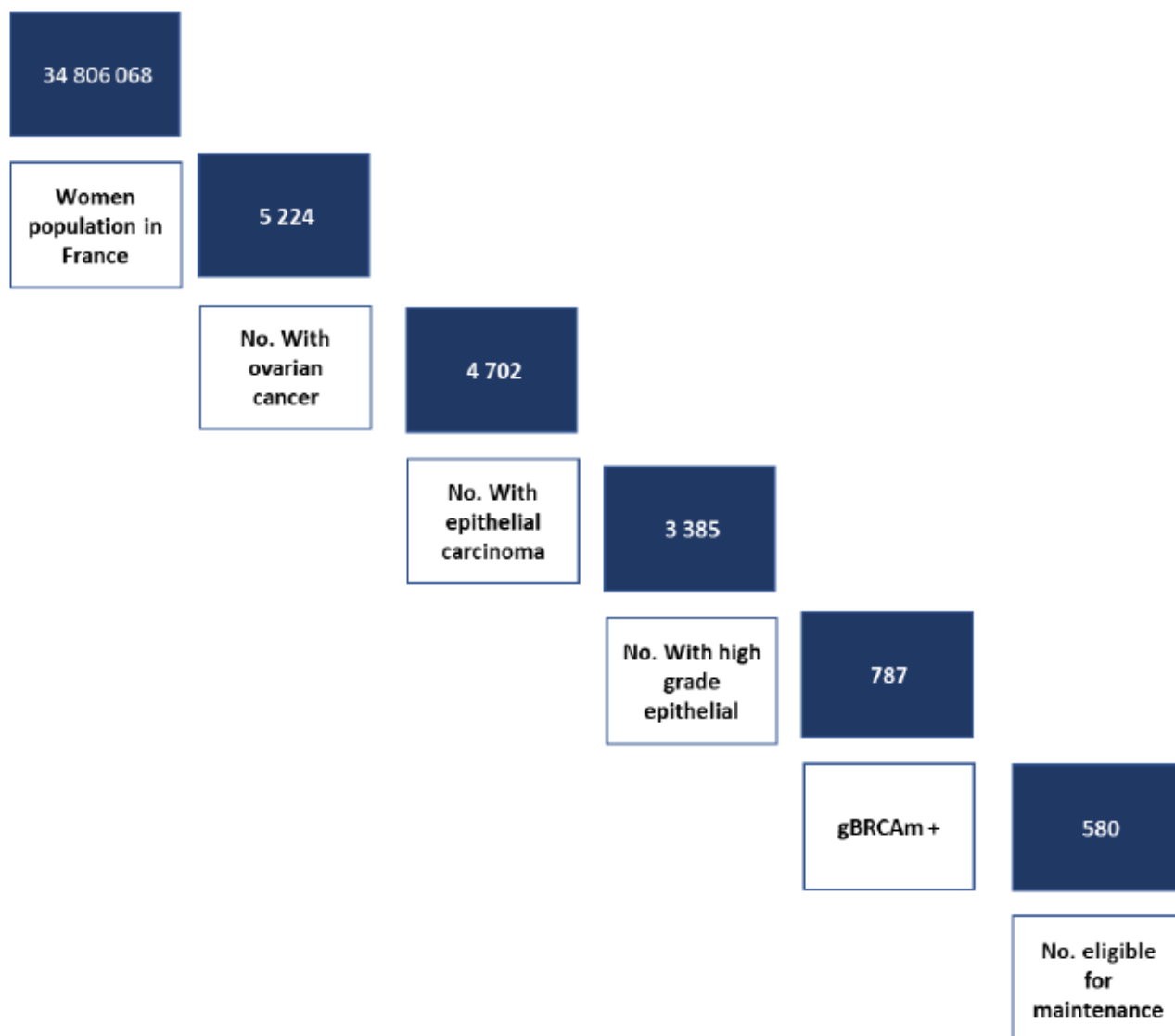
Analyse HAS

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

► Population d'analyse et population cible

La population d'analyse correspond aux femmes relevant du traitement du cancer de l'ovaire pour laquelle AstraZeneca France revendique un remboursement.

La population cible est estimée par l'industriel entre 356 et 580 patientes incidentes par an. L'analyse de référence est présentée selon l'estimation haute de 580 patientes. Deux analyses de sensibilité ont été conduites, l'une utilisant l'estimation basse de 356 patients, et l'autre utilisant des sources de données alternatives avec une estimation à 532 patientes incidentes.

Figure 12 : Méthode d'estimation de la population selon l'industriel

Sources :

Defossez et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Alsop et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. J Clin Oncol. 2012 ; 30 : 2654-63

Konstantinopoulos et al. Recombination Deficiency: Exploiting the Fundamental Vulnerability of Ovarian Cancer (2015).

Ledermann, J. A. et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. 24 Suppl 6, vi24-32 (2013).

HAS. Avis de la Commission de la Transparence de LYNPARZA 100 mg et 150, comprimés du 12 décembre 2018.

HAS. Avis de la Commission de la Transparence de ZEJULA (niraparib), novembre 2018

HAS. Guide ALD- Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou héma-topoïétique. Cancer de l'ovaire. (2010).

INCa Synthèse. Conduites à tenir initiales devant des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire. (2019).

INCa. Cancer de l'ovaire et inhibiteur de PARP : parcours des patientes en génétique oncologique. (2017)

Données du registre ESME

Le tableau ci-dessous reprend les différents paramètres épidémiologiques pour les 3 analyses réalisées :

	Analyse de référence 580 patientes	Analyse de scénario 356 patientes	Analyse de scénario 532 patientes
Cancer de l'ovaire d'origine épithéliale	90 %	90%	87,3%
Cancer épithélial de haut grade	72%	72%	85%
Diagnostic à un stade avancé	75%	75%	81%
BRCA muté	31%	19%	23%
En réponse complète ou partielle	73.7%	73.7%	73.7%

Analyse HAS

Le calcul de la population cible est correctement présenté, et les analyses de sensibilité permettent d'explorer l'incertitude autour de l'estimation.

► Scénarios comparés

L'olaparib est actuellement le seul traitement disposant d'une AMM dans l'indication évaluée dans le modèle. Cependant, le bévacizumab est prescrit hors AMM en pratique courante, en l'absence d'alternative thérapeutique, dans 42% des cas (cf. cohorte ESME).

Par ailleurs, la mise à disposition en 1^{re} ligne du niraparib (Zejula), un autre inhibiteur de PARP, est prise en compte dans le modèle à partir de [REDACTED]).

Les deux scénarios comparés dans l'analyse de référence sont :

- Scénario AVEC olaparib en 1^{re} ligne, comprenant l'olaparib, le bévacizumab, le niraparib et la surveillance en routine.
- Scénario SANS olaparib en 1^{re} ligne, comprenant le bévacizumab, le niraparib et la surveillance en routine.

Une analyse en scénario est rapportée, comparant le monde sans les inhibiteurs de PARP et le monde avec *olaparib* comme le seul représentant de la classe des inhibiteurs de PARP (compte tenu de la date incertaine de l'arrivée de *niraparib* sur le marché en traitement d'entretien de 1^{re} ligne).

- Scénario 2 AVEC olaparib en 1^{re} ligne, comprenant l'olaparib, bévacizumab et la surveillance en routine.
- Scénario 2 SANS olaparib (monde sans les inhibiteurs de PARP) : bévacizumab et la surveillance en routine.

Tableau 22 - Distribution des parts de marché patientes dans l'analyse de référence (HT=3 ans)

Ligne de traitement	2020	2021	2022
Scénario1 AVEC <i>olaparib</i>			
LYNPARZA	■	■	■
ZEJULA	■	■	■
AVASTIN	■	■	■
« Surveillance en routine »	■	■	■
Scénario1 SANS <i>olaparib</i>			
LYNPARZA	■	■	■
ZEJULA	■	■	■
AVASTIN	■	■	■
« Surveillance en routine »	■	■	■

Hypothèses retenues pour le Scénario 2

Tableau 23 - Distribution des parts de marché patientes en analyse en scénario (HT=3 ans)

Ligne de traitement	2020	2021	2022
Scénario2 AVEC les inhibiteurs de PARP			
LYNPARZA	■	■	■
ZEJULA	■	■	■
AVASTIN	■	■	■
« Surveillance en routine »	■	■	■
Scénario2 SANS les inhibiteurs de PARP			
LYNPARZA	■	■	■
ZEJULA	■	■	■
AVASTIN	■	■	■
« Surveillance en routine »	■	■	■

Analyse HAS

L'analyse de référence du laboratoire correspond au « scénario 1 » dans lequel Zejula est sur le marché, aussi bien dans le monde SANS que dans le monde AVEC olaparib. Ce scénario ne permet pas de se rendre compte de l'impact de l'arrivée des PARPi sur le marché, puisqu'aucune comparaison versus la prise en charge actuelle n'est présentée (c'est-à-dire un monde sans PARPi).

Afin de connaître l'impact de l'arrivée des PARPi de façon globale, le scénario privilégié par la HAS est le « scénario 2 », qui n'intègre pas Zejula.

Concernant les hypothèses de pénétration sur le marché, l'industriel estime que la [REDACTED]. Il justifie cette hypothèse

au regard des résultats de 2 enquêtes menées chez des professionnels de santé sur leurs intentions de prescription, qui semblaient [REDACTED]

Aucune analyse de sensibilité augmentant ce pourcentage de prescription n'a été conduite.

6.4. Mesure et valorisation des coûts

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

L'ensemble des coûts a été estimé en considérant l'hypothèse d'un taux de remboursement de 100 % sur la base des prix / tarifs en vigueur en avril 2019, et selon la perspective Assurance Maladie (hypothèse de prise en charge au titre de l'ALD n°30).

Le périmètre des coûts englobe : le coût total du traitement (coût d'acquisition, coût d'administration), les coûts de transports ; les coûts associés aux événements indésirables de grade 3-4.

Les coûts du test de dépistage de la mutation BRCA1/2 ont été intégrés en analyse de sensibilité, considérant qu'il est recommandé en routine.

Coûts des traitements de 1^{re} ligne non pris en compte dans l'évaluation de l'efficience

Par rapport à l'évaluation coût-résultat, l'analyse d'impact budgétaire intègre niraparib et bevacizumab en 1^{re} ligne.

- Pour niraparib, il est fait l'hypothèse d'une posologie moyenne de 200mg par jour¹⁹. Un prix similaire à celui d'olaparib sera pris en compte. En l'absence de données sur l'arrêt de traitement en 1^{re} ligne, la durée de traitement avec niraparib a été estimée sur le critère clinique TTD observé dans l'étude SOLO-1 pour olaparib.
- Pour bévacizumab, un poids moyen de 63kg a été retenu. Selon les recommandations cliniques de Saint Paul de Vence, la durée maximale est de 22 cycles en 1^{re} ligne. La durée de maintenance appliquée est de 16 cycles (soit 22 cycles – 6 cycles de traitement d'induction).

Coût d'acquisition de niraparib en 1^{re} ligne

Nom de Marque (dci)	Conditionnement	Posologie (mg)	Prix HT unitaire (€)	Prix TTC unitaire (€)	Coût d'une boîte	Source
ZEJULA (niraparib)	100mg (28 gels)	300mg par jour	2 265 €	2 442,85 €	2 443,88 €	BDM-IT
	100mg (56 gels)		4 530 €	4 755,42 €	4 756,45 €	
	100mg (84 gels)		6 795 €	7 067,98 €	7 068,01 €	
AVASTIN (bévacizumab)	25mg/mL (flc 16 mL)	15mg/kg, 6 cycles en assoc (ttes les 3 sem) puis en mono. jusqu'à progression (max mois 15)	868,061 €	886,29 €	887,32 €	BDM-IT
	25mg/mL (flc 4 mL)		235,895 €	240,85 €	241,88 €	

Coûts des traitements ultérieurs

La répartition des patientes entre les traitements des lignes ultérieures est issue d'avis d'experts, selon que les patientes aient reçu ou non olaparib en 1^{re} ligne. Pour les patientes traitées par

¹⁹ La posologie initiale est de 300mg par jour. La posologie retenue par l'industriel repose sur les arguments suivants : la posologie est souvent réduite pour cause de mauvaise tolérance ; la posologie de 300mg induit un surcoût par rapport à olaparib, la posologie la plus couramment utilisée dans l'essai clinique NOVA, en 2^e ligne était de 200mg.

niraparib et bevacizumab, il a été considéré que les patientes reçoivent respectivement les mêmes traitements dans les lignes ultérieures que les patientes ayant reçu olaparib et la « surveillance en routine ».

Tableau 24 Répartition des traitements ultérieurs simulée dans le modèle

	Olaparib et niraparib	Surveillance en routine et bevacizumab
% de patients recevant un PARPi	0%	48%
% de patientes recevant une chimiothérapie à base de platine	70%	80%
Dont % d'utilisation de bevacizumab	86%	22,5%
% de patientes recevant une chimiothérapie sans platine	30%	20%
Dont % d'utilisation de bevacizumab	100%	100%

Selon le traitement reçu, les coûts des traitements ultérieurs ne sont pas appliqués de la même façon :

- Pour les chimiothérapies ultérieures, un coût moyen pondéré par cycle tenant compte du nombre de cycles d'administration de chaque chimiothérapie a été calculé en distinguant les chimiothérapies à base de sels de platine et sans sels de platine. Les coûts sont appliqués pour chaque cycle du modèle à partir de la proportion de patientes en progression. Le modèle considère que les patientes reçoivent 3 lignes de chimiothérapie ultérieures.
- Pour les inhibiteurs de PARP, la proportion de patientes initiant un traitement par inhibiteur de PARP à chaque cycle du modèle est estimée à partir du critère clinique « temps jusqu'à l'administration d'une nouvelle ligne avec un inhibiteur de PARP » issu de l'essai SOLO-1. La durée de traitement est calculée via les données de temps sous traitement d'olaparib des essais Study-19 ou de SOLO-2.
- Pour le bevacizumab, le nombre de cycles pris en compte a été estimé à partir de la SSP des patientes en 2^e ligne et traitées par bevacizumab dans les 3 études cliniques présentées pour l'obtention de l'AMM : AVF4095g, GOG-0213, MO22224. Une moyenne de 15 cycles a été considérée.

6.5. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

Seuls les résultats du « scénario 2 » sont développés dans cette section. Dans cette analyse, olaparib est le seul représentant des PARPi.

► Populations rejointes simulées par le modèle

Pour une population cible incidente de 580 patientes, et dans le scénario 2 dans lequel olaparib est le seul PARPi sur le marché, la population rejointe est d'environ [REDACTED] patientes sur 3 ans.

La répartition des patientes dans le monde AVEC et le monde SANS olaparib est présentée dans le tableau ci-dessous.

Tableau 25 Population rejointe dans le scénario où olaparib est le seul PARPi (source : rapport technique d'AIB ; AstraZeneca, décembre 2019)

Population d'intérêt		Année 1	Année 2	Année 3
Population cible		580	582	584
Monde SANS olaparib				
Population rejointe	Olaparib	■	■	■
	Bevacizumab	■	■	■
	Surveillance active	■	■	■
Monde AVEC olaparib				
Population rejointe	Olaparib	■	■	■
	Bevacizumab	■	■	■
	Surveillance active	■	■	■

Analyse HAS

La présentation et le calcul de la population rejointe sont acceptables.

► **Coûts totaux et désagrégés par poste**

Les coûts totaux par poste sont présentés dans le tableau ci-dessous pour toutes les alternatives de traitements retenues dans les différents scénarios.

Tableau 26 Postes de coûts totaux par patiente dans l'analyse de référence à 3 ans (source : rapport technique d'AIB ; AstraZeneca, décembre 2019)

Poste de coût		LYNPARZA	« Surveillance en routine »	AVASTIN	ZEJULA
Première ligne du traitement d'entretien	Acquisition		0 €	46 267 €	102 577 €
	Administration	0 €	0 €	5 836 €	0 €
	Coût des Els	1 265 €	173 €	0 €	1 265 €
Deuxième ligne de chimiothérapie	A base de platine	28 343 €	13 668 €	7 004 €	28 343 €
	Sans platine	13 734 €	9 156 €	350 €	13 734 €
Thérapie ultérieure à base d'inhibiteurs de PARP	Acquisition et administration				
	Dont LYNPARZA				
Total					
Test BRCA		2 387 €			

Résultats dans le monde SANS olaparib (scenario 2, sans Zejula sur le marché)

Dans le scénario sans olaparib, le coût global de la prise en charge annuelle varie d'environ [REDACTED] d'€ entre 2020 et 2022, dont [REDACTED] % et [REDACTED] % respectivement qui correspondent aux coûts d'acquisition des traitements de 1^{re} ligne. La 3^e année, le coût d'olaparib dans les ligne ultérieure représente [REDACTED] % du coût total. Tous ces éléments sont repris dans les 2 tableaux ci-dessous.

Tableau 27 Synthèse des coûts totaux annuels pour le scénario sans LYNPARZA, par poste de coût pour la période 2020 – 2022 dans un monde où olaparib est le seul PARPi sur le marché (source : rapport technique d'AIB ; AstraZeneca, décembre 2019)

Poste de coût	2020	2021	2022	Total
Coût d'acquisition				
Coûts d'administration	1 421 945 €	1 426 211 €	1 430 490 €	4 278 647 €
Coûts des événements indésirables	58 302 €	58 477 €	58 652 €	175 431 €
Coûts des thérapies ultérieures par inhibiteurs de PARP				
Dont LYNPARZA				
Coût des thérapies ultérieures par chimiothérapie à base de platine	6 305 008 €	6 323 923 €	6 342 895 €	18 971 827 €
Coût des thérapies ultérieures par chimiothérapie sans platine	3 165 860 €	3 175 358 €	3 184 884 €	9 526 103 €
Coût du test BRCA	- €	- €	- €	- €
Coût total				

Tableau 28 Répartition en pourcentage des coûts totaux annuels pour le scénario sans LYNPARZA par poste de coût pour la période 2020 – 2022 dans un monde où l'olaparib est le seul PARPi sur le marché (source : rapport technique d'AIB ; AstraZeneca, décembre 2019)

Poste de coût	2020	2021	2022
Coût d'acquisition			
Dont LYNPARZA			
Coûts d'administration			
Coûts des événements indésirables			
Coûts des thérapies ultérieures par inhibiteurs de PARP			
Dont LYNPARZA			
Coût des thérapies ultérieures par chimiothérapie à base de platine			
Coût des thérapies ultérieures par chimiothérapie sans platine			
Coût du test <i>BRCA</i>			

Résultat dans le monde AVEC olaparib, (scénario 2, sans Zejula sur le marché)

Dans le scénario AVEC olaparib, le coût global de la prise en charge annuelle varie d'environ [REDACTED] d'€ entre 2020 et 2022, dont [REDACTED] % et [REDACTED] % respectivement qui correspondent aux coûts d'acquisition des traitements de 1^{re} ligne. La 3^e année, le coût d'olaparib dans les lignes ultérieures ne représente plus que [REDACTED] du coût d'acquisition. Tous ces éléments sont repris dans les 2 tableaux ci-dessous.

Tableau 29 Synthèse des coûts totaux annuels pour le scénario avec LYNPARZA, par poste de coût pour la période 2020 – 2022 dans un monde où l'olaparib est le seul PARPi sur le marché (source : rapport technique d'AIB ; AstraZeneca, décembre 2019)

Poste de coût	2020	2021	2022	Total
Coût d'acquisition				
Dont LYNPARZA				
Coûts d'administration	372 414 €	339 574 €	340 593 €	1 052 581 €
Coûts des événements indésirables	589 954 €	599 086 €	600 883 €	1 789 923 €
Coûts des thérapies ultérieures par inhibiteurs de PARP				
Dont LYNPARZA				
Coût des thérapies ultérieures par chimiothérapie à base de platine	14 228 194 €	14 395 033 €	14 438 218 €	43 061 446 €
Coût des thérapies ultérieures par chimiothérapie sans platine	6 847 343 €	6 945 756 €	6 966 593 €	20 759 691 €
Coût du test <i>BRCA</i>	6 059 998 €	6 078 178 €	6 096 413 €	18 234 589 €
Coût total				

Tableau 30 Répartition en pourcentage des coûts totaux annuels pour le scénario « avec LYNPARZA » par poste de coût pour la période 2020 – 2022 dans un monde où l'olaparib est le seul PARPi sur le marché (source : rapport technique d'AIB ; AstraZeneca, décembre 2019)

Poste de coût	2020	2021	2022
Coût d'acquisition			
Dont LYNPARZA			
Coûts d'administration			
Coûts des événements indésirables			
Coûts des thérapies ultérieures par inhibiteurs de PARP			
Dont LYNPARZA			
Coût des thérapies ultérieures par chimiothérapie à base de platine			
Coût des thérapies ultérieures par chimiothérapie sans platine			
Coût du test <i>BRCA</i>			

Analyse HAS

Les coûts désagrégés sont correctement présentés.

► Impact budgétaire

L'impact budgétaire cumulé d'olaparib dans le scénario où il est le seul représentant des PARPi sur le marché sur un horizon temporel de 3 ans est de [REDACTED] €. L'impact budgétaire sur les coûts d'acquisition de la 1^{re} ligne de traitement s'élève à environ [REDACTED], soit presque 70% de l'impact budgétaire total.

Tableau 31 Estimation de l'impact budgétaire relatif à l'inscription de LYNPARZA à 3 ans dans un monde où il est le seul PARPi sur le marché (source : rapport technique d'AIB ; AstraZeneca, décembre 2019)

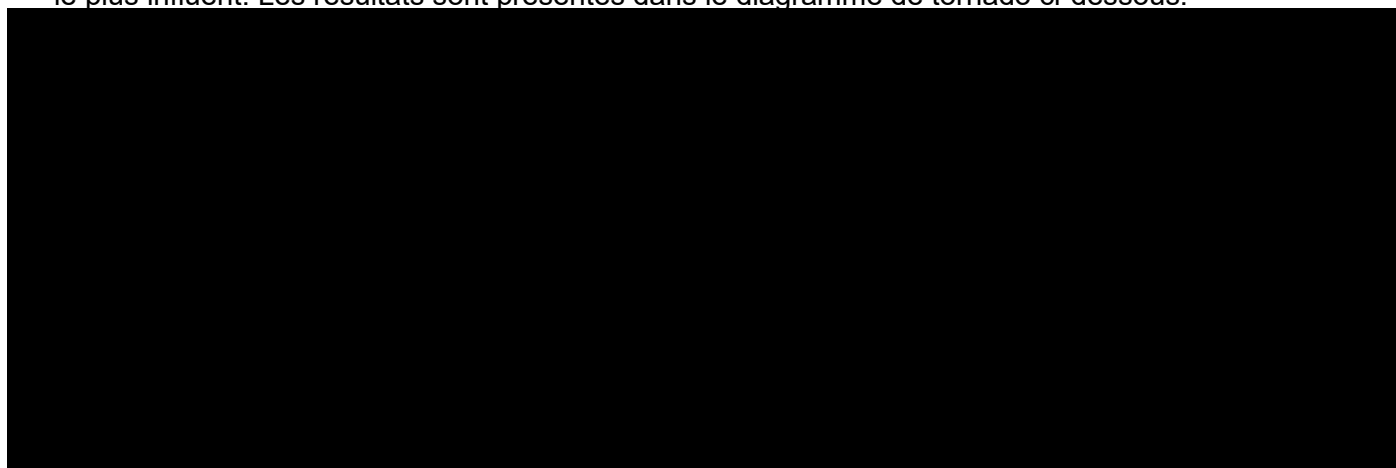
Impact budgétaire	Année 1	Année 2	Année 3
Scénario sans LYNPARZA			
Scénario avec LYNPARZA			
Impact budgétaire net			
Impact budgétaire cumulé			

Tableau 32 Impact budgétaire de LYNPARZA par poste de coût à 3 ans dans un monde où il est le seul PARPi sur le marché (source : rapport technique d'AIB ; AstraZeneca, décembre 2019)

Poste de coût	Année 1	Année 2	Année 3	Total
Coût d'acquisition				
Coûts d'administration	-1 049 531 €	-1 086 637 €	-1 089 897 €	-3 226 066 €
Coûts des événements indésirables	531 652 €	540 609 €	542 231 €	1 614 493 €
Coûts des thérapies ultérieures par inhibiteurs de PARP				
Coût des thérapies ultérieures par chimiothérapie à base de platine	7 923 186 €	8 071 110 €	8 095 323 €	24 089 619 €
Coût des thérapies ultérieures par chimiothérapie sans platine	3 681 482 €	3 770 397 €	3 781 709 €	11 233 588 €
Coût du test <i>BRCA</i>	6 059 998 €	6 078 178 €	6 096 413 €	18 234 589 €
Total				
Total (cumulé)				

6.6. Analyses de sensibilité du modèle d'impact budgétaire

Le laboratoire a réalisé des analyses de sensibilité déterministes. Le coût d'olaparib est le paramètre le plus influent. Les résultats sont présentés dans le diagramme de tornado ci-dessous.



Le laboratoire a également conduit de nombreuses analyses de sensibilité pour évaluer l'impact des hypothèses sur le calcul de la population cible, de l'horizon temporel et la répartition des traitements ultérieurs mais uniquement pour le scénario 1 considérant la présence de ZEJULA dans le monde avec et dans le monde sans olaparib.

Olaparib étant le premier inhibiteur de PARP à arriver sur le marché, ces scénarios ne permettent pas de se rendre compte de l'impact lié à l'arrivée de ces nouveaux traitements vs la prise en charge actuelle, sans aucun PARPi.

Seuls les résultats du scénario 1 sont présentés en complément, où ZEJULA arrive sur le marché en 2021 dans le monde avec et dans le monde sans. Les différents tableaux présentent les résultats sur la population et l'impact budgétaire.

Tableau 33 Estimation de la population rejointe dans le scenario avec Zejula

Population d'intérêt		Année 1	Année 2	Année 3
Population cible		580	582	584
Monde SANS olaparib				
Population rejointe	Olaparib	■	■	■
	Zejula	■	■	■
	Bevacizumab	■	■	■
	Surveillance active	■	■	■
Monde AVEC olaparib				
Population rejointe	Olaparib	■	■	■
	Zejula	■	■	■
	Bevacizumab	■	■	■
	Surveillance active	■	■	■

Détail des coûts totaux annuel pour chaque traitement scenario SANS puis AVEC

	LYNPARZA	« Surveillance en routine »	AVASTIN	ZEJULA
Année 1	- €			
Année 2	- €			
Année 3	- €			
Total	- €			

	LYNPARZA	« Surveillance en routine »	AVASTIN	ZEJULA
Année 1				
Année 2				
Année 3				
Total				

Tableau 34 Estimation de l'impact budgétaire relatif à l'inscription de LYNPARZA à 3 ans ; scénario avec ZEJULA

Impact budgétaire	Année 1	Année 2	Année 3
Scénario sans LYNPARZA			
Scénario avec LYNPARZA			
Impact budgétaire net			
Impact budgétaire cumulé			

Tableau 35 Impact budgétaire de LYNPARZA par poste de coût à 3 ans ; scénario avec Zejula

Poste de coût	Année 1	Année 2	Année 3	Total
Coût d'acquisition				
Coûts d'administration	-1 049 531 €	-1 086 637 €	-1 089 897 €	-3 226 066 €
Coûts des événements indésirables	480 969 €	464 357 €	440 257 €	1 385 584 €
Coûts des thérapies ultérieures par inhibiteurs de PARP				
Coût des thérapies ultérieures par chimiothérapie à base de platine	7 242 202 €	7 046 570 €	6 725 172 €	21 013 945 €
Coût des thérapies ultérieures par chimiothérapie sans platine	3 469 031 €	3 450 765 €	3 354 253 €	10 274 048 €
Coût du test <i>BRCA</i>	- €	- €	- €	- €

Analyse HAS

Si l'impact budgétaire des PARPi est estimé à [REDACTED] € avec olaparib comme unique représentant de cette classe, l'arrivée sur le marché de ZEJULA devrait conduire à une distribution des parts de marché entre ces deux produits.

L'analyse présentée dans le scénario 1, intégrant ZEJULA dans les deux scénarios AVEC et SANS ne permet pas d'estimer cette répartition et les résultats sont difficilement interprétables dans la mesure où la situation de référence (le monde SANS) intègre ZEJULA alors qu'il n'est pas encore sur le marché.

Les analyses de sensibilité relatives à la taille de la population et à l'horizon temporel ont été conduites selon l'hypothèse que Zejula serait sur le marché et ne peuvent donc pas être interprétées dans la situation actuelle.

7. Annexe 6 – Echange avec l'industriel

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

Analyse médico-économique de LYNPARZA (olaparib) en monothérapie en traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial avancé de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif avec mutation des gènes BRCA 1/2 (germinale et/ou somatique) et qui sont en réponse partielle ou complète à une première ligne de chimiothérapie à base de platine

Échange technique

Lors de cet échange technique, les auteurs sont invités à expliquer ou justifier certains choix, et faute d'arguments solides, à les modifier dans l'analyse de référence.

Les éléments en gras doivent être traités en priorité. Lorsque des modifications de l'analyse de référence sont demandées dans le modèle d'efficience, l'ensemble des analyses de sensibilité doivent être mises à jour ainsi que le modèle d'impact budgétaire le cas échéant. Le(s) rapport(s) technique(s) mis à jour suite à l'échange technique doit(ont) être fourni(s), en identifiant clairement les éléments modifiés, ainsi que le(s) modèle(s) Excel.

Tout dossier incomplet entraînera sa suspension.

Données de l'essai SOLO-1

- 1) Il semblerait que la figure 10 (TSST) ne correspond pas aux données présentées dans le tableau 12. En effet, la médiane observée sur la courbe KM serait proche de 15 mois contre 40,7 mois dans le tableau. Veuillez expliciter cette différence.

Données ESME

- 2) Il est attendu une véritable présentation des données issues du registre ESME pour la population de l'indication d'olaparib (n=266). Une discussion de ces données par rapport à celles des patientes de SOLO-1 est également attendue.
- 3) Est-il possible de connaître le suivi des patients en termes de consultations et d'acte biologiques et radiologiques via ESME ?
- 4) Les résultats en termes de TSST et TFST sont-ils désormais disponibles ?
- 5) Pouvez-vous discuter des spécificités, attendues ou connues, des femmes prises en charge dans un CLCC et des conditions de leur prise en charge par rapport à un établissement non CLCC.
- 6) Pouvez-vous discuter de l'impact attendu de différences observées sur les critères de sévérité (espérance de vie de plus de 16 semaines, ECOG et stade FIGO) sur le différentiel d'efficacité mesuré ?

Définition des populations

- 7) La définition de la population d'analyse correspond à celle de la demande de remboursement. Le libellé, ne précisant pas la place du produit par rapport à une prise antérieure de bevacizumab, laisse entendre que les patientes ayant reçu du bevacizumab pourraient être éligibles à un traitement par olaparib en entretien. Il est attendu une clarification quant à

l'utilisation d'olaparib après l'administration de bevacizumab lors de la cure de chimiothérapie. Sera-t-il utilisé en pratique chez ces patientes ?

- 8) Dans le cas où olaparib serait utilisé chez les patientes après un traitement par bevacizumab, pourriez-vous définir la proportion que représentent ces patientes par rapport à la totalité de la population de l'indication ?

Horizon temporel

- 9) Pourquoi le choix d'une durée de simulation de 30 ans a-t-il été fait dans les modèles déposés au Canada ?

Comparateurs

- 10) Une discussion rigoureuse est attendue sur la possibilité que bevacizumab soit sur la frontière d'efficience, ou non, à partir d'une présentation et d'une analyse des connaissances actuelles sur son efficacité et sur son coût.
- 11) Il est attendu que les comparateurs qui disposent de données cliniques et d'un prix soient intégrés dans l'analyse de référence.
Il sera présenté un tableau récapitulatif des molécules ou combinaison en cours de développement avancé (phase III) dans l'indication, ou dans une indication qui se recoupe (si les patientes non mutées sont incluses par exemple), rapportant les données d'efficacité et, le cas échéant, les prix (bevacizumab + olaparib, niraparib et veliparib entre autre).

Extrapolation des données

- 12) Il est attendu une analyse en scénario complète, y compris les analyses de sensibilité, qui adopte la méthodologie standard de modélisation et d'extrapolation des données de survie (SSP et SG), sans ajustement appliqué à la courbe de SG de la surveillance active.**

Explication de la question : Dès lors que l'on utilise un modèle de construction des fonctions de survie par morceau, la méthodologie de test de l'hypothèse de proportionnalité des risques doit être cohérente avec cette approche par morceau, c.-à-d. sur les données postérieures à 2 ans. En fonction du test de proportionnalité, une modélisation par les risques proportionnels ou une modélisation paramétrique pourra être appliquée.

Si une modélisation paramétrique est retenue (hypothèse de risques proportionnels rejetée), il est recommandé d'utiliser la même fonction dans les deux bras, sauf si des éléments permettent de supposer que les fonctions de risque ne suivent pas la même tendance (mécanisme d'action, etc.). La fonction retenue est paramétrée indépendamment dans les deux bras.

Le choix de la fonction paramétrique devra être davantage argumenté, en particulier en présentant les résultats simulés à différents points dans le temps, permettant une confrontation avec les données disponibles, en particulier les données ESME pour la surveillance de routine ou les bras comparateurs d'essais réalisés sur des populations suffisamment similaires. Les fonctions paramétriques testées doivent également être discutées sur la crédibilité de la fonction de risque quelles impliquent.

- 13) Considérant qu'aucune donnée n'est à ce jour disponible pour appuyer une quelconque hypothèse sur la tendance de l'effet relatif du produit sur la survie globale à moyen terme, il est attendu que l'évaluation de l'efficience soit réalisée selon plusieurs hypothèses clairement décrites, dont une hypothèse d'effet relatif nul à moyen terme.**

Merci de répondre aux questions ci-dessous qui portent sur l'approche retenue lors du dépôt initial du dossier :

Extrapolation de la survie sans progression (SSP) dans l'approche retenue dans le dossier déposé.

- 14) Il est attendu que la modélisation de la courbe de SSP suivent les standards rappelés ci-dessus :
- Test de la proportionnalité des risques sur le second morceau pour justifier le choix d'une modélisation par les risques proportionnels ou une modélisation paramétrique.
 - Si modélisation paramétrique, recours à une même fonction (sauf argumentation contraire) paramétrée indépendamment.
 - Explication détaillée des taux de survie simulés pour chacune des fonctions testées, avec mise en regard des données disponibles (registre, essais, cohorte).
- 15) Quels sont les éléments qui permettent de supposer qu'une patiente n'ayant pas progressé à 7 ans, ne connaîtra pas de progression tardive ?

Explication de la question : le calibrage de la SSP sur une fonction de SG repose sur l'hypothèse que les patientes décéderont d'une autre cause que leur maladie, sans avoir connu de progression de la maladie. Or, tous les arguments avancés dans le rapport portent sur la mortalité et non pas sur l'absence de progressions secondaires. Ainsi, d'après la source citée dans le rapport, les « réponders exceptionnels » sont définis comme des « survivants au long terme » puisqu'il s'agit de patientes toujours en vie à 5, 7 ou 10 ans mais pas forcément de patientes sans progression. Est-il possible que les patientes connaissent de nouvelles progressions qui ne conduisent pas à leur décès ?

- 16) Page 17 du rapport technique, il est indiqué que la médiane de SSP des patients sans traitement d'entretien est décrite dans la littérature entre 10 et 18 mois. Les références citées concernent-elle uniquement les patientes en réponses complète ou partielle à la chimiothérapie ? Si non, comment ces chiffres peuvent-ils être comparés à la population de l'essai ?

Explication de la question : si ces médianes concernent l'intégralité des patients traités, on pourrait imaginer qu'il s'agit d'une sous-estimation de la médiane des patients en réponse complète ou partielle. De plus, les courbes de KM (SG et SSP) issues du registre ESME (avec ou sans traitement d'entretien) montrent des résultats bien plus encourageants que ceux décrits dans le rapport technique pour les patients sans traitement d'entretien. Ces résultats de registres mettent également en évidence une différence non négligeable avec les résultats de SSP du bras comparateur de l'essai.

- 17) Les résultats de l'extrapolation de la SSP pour le bras « surveillance active » apparaissent bien plus pessimistes que ceux observés dans ESME. Comment justifiez-vous cette différence (médiane de 28,6 mois dans ESME contre 13 mois dans le modèle) ?

Explication de la question : même en considérant que la durée de la chimiothérapie n'est pas prise en compte dans la modélisation (environ 6 mois) on observe une différence de plus d'un an sur la médiane. Vous expliquez partiellement cette différence par l'utilisation de traitement en cours de développement dans ESME, alors que 146 patientes n'ont pas reçu de traitements d'entretien, les autres ayant reçu du bevacizumab (et aucune différence n'est observée). Il est attendu une discussion claire de ces arguments, et la présentation de données concrètes qui permettraient de lever les doutes quant à la validité des extrapolations.

Extrapolation de la survie globale (SG) dans l'approche retenue dans le dossier déposé.

- 18) Comment vos experts interprètent-ils par l'allure en plateau observé à partir de 3 ans sur la courbe de Kaplan-Meier pour le bras « surveillance en routine » ?
- 19) Puisque les données TSST sont disponibles dans SOLO1, pourquoi ne pas avoir travaillé avec ce critère, plutôt que d'appliquer la relation TSST/SG au critère SSP2 ?

- 20) La méthode appliquée pour construire les courbes de survie globale n'est pas claire et les différentes étapes doivent être précisées (p.ex. à quoi correspond la fonction log-logistique citée à plusieurs reprises alors que l'on a une exponentielle pour la SG ? Quelle utilisation du test de proportionnalité dans l'approche, etc.).
- 21) Pouvez-vous mieux expliquer en quoi consiste l'analyse de sensibilité considérant l'absence de différence sur la SG entre les deux bras ? Pouvez-vous présenter les courbes simulées de SSP et de SG correspondantes ?

Validation du modèle

- 22) L'étape de validation des simulations par le modèle est très insuffisante. Il est attendu une présentation développée de la validation externe du modèle, notamment il est attendu une comparaison et une discussion des résultats sortis du modèle par rapport aux données d'ESME pour le bras surveillance active.

Explication de la question : les résultats en termes de survie sans progression et globale décrits dans ESME apparaissent bien meilleurs que ceux de l'essai SOLO-1 et donc ceux finalement modélisés. Même en prenant en compte le temps pendant lequel les patientes reçoivent la chimiothérapie (environ 6mois), la différence reste importante.

Traitement des EI

- 23) Il est attendu une justification du seuil de 5% choisi, qui conduit à exclure beaucoup d'EI. Merci de préciser la fréquence totale d'EI de grade ≥ 3 simulés par rapport à la fréquence totale d'EI de grade ≥ 3 observés dans l'essai.
- 24) Il est attendu que la récurrence des EI soit prise en compte.

Mesure et valorisation de la qualité de vie

- 25) Merci de préciser le nombre de patientes ayant répondu au questionnaire EQ-5D-5L à chaque temps.

Mesure et valorisation des coûts

- 26) Pourquoi avoir valorisé les coûts hospitaliers avec l'ENCC 2016 alors que les coûts 2017 sont disponibles ?
- 27) A propos du choix des formes comprimés/gélules, pourquoi affirmez-vous que « Aucun impact sur les coûts finaux n'est attendu pour cette hypothèse compte tenu de des prix équivalents », alors que les prix au mg sont différents selon le conditionnement ? Il est attendu que la forme des comprimés à 100mg d'olaparib soit prise en compte dans le calcul du coût d'acquisition (conditionnement le plus cher), sauf argument contraire.
En pratique, ne peut-on pas envisager un transfert des prescriptions des gélules dosées à 50mg vers une prescription de comprimés qui diminuerait les prises des patients ?
- 28) Il semblerait que la section 6.7.5.5 du rapport technique soit manquante. Merci de la compléter.
- 29) Pour estimer le coût du test, comment se fait la décision en pratique réelle sur le type de séquençage à réaliser ? Existe-t-il des données qui confirment que le test BRCA est effectivement réalisé en routine ?

Résultats et analyse de sensibilité

- 30) Les résultats doivent être présentés en rappelant systématiquement à quelle hypothèse sur la survie globale ils correspondent en termes de différence de taux de survie simulés entre les deux bras à 5 ans et 10 ans, ainsi qu'à quel taux de patientes guéries.
- 31) Les résultats en termes de différentiel de QALY et de différentiel de coût à 2 ans seront présentés.

- 32) D'après les résultats de l'analyse de référence, le modèle prédit une SSP médiane quasiment égale à la SG médiane chez les patients traités par olaparib. Ce résultat semble peu probable au vu des connaissances actuelles. Il est attendu une discussion détaillée sur ce point. Si des modifications sont apportées à l'analyse de référence, il est attendu une discussion sur les nouveaux résultats obtenus.

Analyses de scénario

- 33) Une analyse de scénario considérant la répartition des traitements post-progression observée dans l'essai SOLO1 est attendue.
- 34) Pour rappel, un scénario complet (incluant les résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste et déterministe) est attendu sur les extrapolations (questions 13 et 14).
-

Impact budgétaire

Population cible

- 35) Pouvez-vous vérifier le pourcentage de 96% de patientes en réponse complète ou partielle après chimiothérapie ?

Comparateur

- 36) Pourquoi la combinaison bevacizumab + olaparib n'a-t-elle pas été prise en compte, alors qu'elle en est au même stade de développement que le traitement par niraparib ? (publication de 1^{ers} résultats de l'étude PAOLA-1)

Parts de marché

- 37) Sur quoi repose l'estimation d'un volume maximal de prescription de PARPi de 80% dans les 3 premières années ?
- 38) La date d'AMM du niraparib n'étant pas encore connu, il est probable qu'olaparib soit seul sur le marché en 2020. Il est attendu en analyse de référence l'hypothèse qu'olaparib sera le seul PARPi sur le marché en 2020, puis que niraparib arrivera progressivement à partir de mi-2021 (date indiquée pour le remboursement dans le rapport technique).
- 39) Merci de nous communiquer les résultats de l'étude IPSOS. L'annexe 3 ne décrit que brièvement la méthode de recueil des données mais ne donne aucun résultat.
- 40) Dans l'analyse de référence, les parts de marché du monde « sans olaparib » ne correspondent pas aux données décrites dans ESME où 42% des patients reçoivent un traitement d'entretien par bevacizumab (section 2.5.1). C'est d'ailleurs cette hypothèse qui est faite dans l'analyse dans le scénario sans niraparib. Il est attendu la prise en compte des parts de marché tel que décrits dans ESME (et dans le scénario sans niraparib).
- 41) Il est attendu une modification des parts de marché du scénario « sans niraparib », où olaparib prendrait toutes les parts de marché des PARPi. Actuellement, cette analyse fait l'hypothèse que si niraparib n'arrive pas sur le marché, olaparib perdrait des parts de marché dans le temps au bénéfice de la surveillance active. Ce scénario ne semble pas plausible.

La répartition telle que présentée dans le tableau ci-dessous est attendue (à la place de celles présentées dans le tableau 6 du rapport technique) :

Traitements dans le monde <u>avec olaparib</u>	2020	2021	2022
LYNPARZA	■	■	■
ZEJULA	■	■	■
AVASTIN	■	■	■
Surveillance active	■	■	■

Valorisation des coûts

42) Il est attendu que le coût des comprimés à 100mg soit pris en compte, sauf argument contraire.

Traitements post-progression

43) Il est attendu la présentation d'un scénario avec la répartition des traitements post-progression issue de l'essai clinique SOLO-1.

Présentation des résultats

44) Il est attendu que le coût de LYNPARZA en entretien à partir de la 2^e ligne soit mis en évidence.

Documents support de l'analyse critique

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

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

- Rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (dépôt le 12/07/2019) ;
- Rapport technique « Rapport technique de l'analyse d'efficience de LYNPARZA dans l'indication : En monothérapie traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial avancé (stades FIGO III et IV) de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif avec mutation des gènes BRCA1/2 (germinale et/ou somatique) et qui sont en réponse partielle ou complète à une première ligne de chimiothérapie à base de platine ». (version 12 juillet 2019) ;

Version électronique du modèle d'efficience au format Excel (version 12 juillet 2019)

- Rapport technique « Rapport technique de l'analyse de l'impact budgétaire de LYNPARZA ». (version 1.0. du 12 juillet 2019).

Version électronique du modèle d'impact budgétaire au format Excel (version 12 juillet 2019).

- Rapports technique de l'analyse de l'efficience et de l'analyse d'impact budgétaire, versions actualisées du 24 décembre 2019 ;

Versions électroniques des modèles économiques au format Excel, versions actualisées du 24 décembre 2019 ;

- Réponses aux questions techniques adressées le 24 décembre 2019.

Bibliographie

HAS. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. Saint-Denis la Plaine 2011: HAS.

Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf

~



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

N° ISBN : 978-2-11-155632-4