



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS D'EFFICIENCE

Kisqali (ribociclib)

Dans le traitement du cancer du sein RH+/HER2- au stade localement avancé ou métastatique et en association avec un inhibiteur de l'aromatase comme traitement initial à base d'hormonothérapie chez les femmes en pré ou périménopause (en association avec un agoniste de l'hormone de libération de la lutéinostimuline [LH-RH]).

Novartis

Date de validation par la CEESP : 13 octobre 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 et historique	5
1.1.2. Revendications de l'industriel	6
1.1.1. Autres indications et extensions à venir	6
1.1.2. Contribution d'association(s) de patients ou d'usagers	6
1.2. Sur l'analyse de l'efficience	6
1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique	7
1.2.2. En ce qui concerne l'efficience	8
1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire	8
1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique	8
1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire	9
1.4. Conclusion de la commission	9
1.5. Données complémentaires attendues	10
2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	11
3. Annexe 1 – Contexte de la demande	13
3.1. Contexte administratif	13
3.2. Contexte clinique	14
1. Annexe 2 – Synthèse de l'analyse critique de l'étude d'efficience	15
2. Annexe 3 - Synthèse des résultats et des principales sources d'incertitude de l'efficience	24
3. Annexe 4 – Synthèse de l'analyse critique de l'analyse d'impact budgétaire	28
4. Annexe 5 - Synthèse des résultats et des principales sources d'incertitude de l'analyse d'impact budgétaire	33
5. Annexe 6 – Analyse critique détaillée de l'étude d'efficience	36
5.1. Objectif de l'étude d'efficience	36
5.2. Choix structurants	36
5.2.1. Analyse économique et le choix du critère de résultat	36
5.2.2. Perspective	36
5.2.3. Horizon temporel et actualisation	36
5.2.4. Population d'analyse	37
5.2.5. Stratégies comparées	39
5.3. Modélisation	41
5.3.1. Population simulée	41
5.3.2. Structure du modèle	43
5.3.3. Prise en compte de la dimension temporelle	44
5.3.4. Estimation de la proportion de patients dans les états du modèle	46
5.3.5. Estimation de l'occurrence des événements intercurrents	53
5.4. Mesure et valorisation des états de santé	58
5.4.1. Sources de données et mesure de la qualité de vie	58
5.4.2. Valorisation des états de santé et estimation des utilités et des désutilités	59
5.4.3. Utilités et perte de qualité de vie intégrées dans le modèle	62
5.4.4. Valeurs d'utilités intégrées dans l'analyse complémentaire	64
5.4.5. Comparaison avec des données de la littérature	65
5.5. Mesure et valorisation des coûts	68
5.5.1. Coûts pris en compte	68

5.5.2. Mesure, valorisation et calcul des coûts	68
5.6. Validation de la modélisation.....	77
5.7. Résultats présentés par l'industriel	79
5.7.1. Résultats de l'analyse sur la population de remboursement.....	79
5.7.2. Résultats de l'analyse de coût.....	80
5.7.3. Résultats de santé.....	80
5.7.4. Résultats de l'analyse complémentaire sur la population de l'essai.....	80
5.8. Analyse de l'incertitude.....	82
5.8.1. Analyses de sensibilité déterministes.....	82
5.8.2. Analyses de sensibilité probabilistes.....	86
5.9. Discussion et conclusion	90
5.9.1. Discussion par l'industriel des résultats.....	90
5.9.2. Analyse et conclusion de la HAS.....	90
6. Annexe 7 – Analyse critique détaillée du modèle d'impact budgétaire	91
6.1. Objectif de l'analyse proposée	91
6.2. Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire.....	91
6.3. Le modèle d'AIB et ses hypothèses.....	95
6.4. Mesure et valorisation des coûts.....	98
6.5. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire.....	102
6.6. Analyses de sensibilité du modèle d'impact budgétaire	104
7. Annexe 8 – Échange avec l'industriel	108
Documents support de l'analyse critique.....	118
Bibliographie	119

1. Avis de la CEESP

1.1. Sur le contexte

1.1.1. Indication et historique

L'évaluation économique proposée s'inscrit dans le cadre d'une demande de réévaluation de l'amélioration du service médical rendu (ASMR) de ribociclib, à la demande du laboratoire, dans un périmètre restreint par rapport à l'AMM, à savoir chez les femmes non ménopausées ayant un cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2-, en association à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (létrozole ou anastrozole) et à un agoniste de la LH-RH comme traitement initial à base d'hormonothérapie, en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme. Cette évaluation économique proposée se fonde sur les nouveaux résultats de l'étude pivot MONALEESA-7 obtenus lors de l'analyse finale des données de survie globale (*cut off du 30 novembre 2018*).

- Kisqali (ribociclib) a obtenu une AMM en 2017 dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2- mais uniquement en association à un inhibiteur de l'aromatase comme traitement initial à base d'hormonothérapie (1^{re} ligne) et **chez les femmes ménopausées**.
- Dans son avis d'inscription en date du 31 janvier 2018, la Commission de la Transparence (CT) a restreint le périmètre du remboursement de ribociclib en limitant l'association de ribociclib au létrozole (et non à tout inhibiteur de l'aromatase) chez les femmes ménopausées non prétraitées pour le stade avancé de la maladie et n'ayant pas reçu un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (létrozole ou anastrozole) dans le cadre d'un traitement adjuvant dans les 12 mois précédents et en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme. La CT a conclu que ribociclib en association au létrozole apportait un service médical rendu (SMR) important et pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique. Dans les autres situations incluses dans le libellé de l'AMM, le SMR a été considéré comme insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.
- Suite à la décision de la Commission Européenne du 17 décembre 2018, l'AMM de ribociclib a été modifiée de la façon suivante : « chez les femmes dans le traitement du cancer du sein au stade localement avancé ou métastatique, avec récepteurs hormonaux (RH) positifs et récepteurs du facteur de croissance épidermique humain 2 (human epidermal growth factor receptor 2 [HER2]) négatifs en association avec un inhibiteur de l'aromatase ou avec *le fulvestrant*, comme traitement initial à base d'hormonothérapie, ou chez les femmes traitées antérieurement par hormonothérapie. *Chez les femmes en pré/périménopause, l'hormonothérapie doit être associée à un agoniste de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (luteinising hormone releasing hormone, LHRH) »*.
- **Dans son avis du 4 septembre 2019¹**, la CT a conclu que chez les femmes non ménopausées ayant un cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2-, en association à un inhibiteur de l'aromatase et à un agoniste de la LH-RH comme traitement initial à base d'hormonothérapie, le service médical rendu par ribociclib était :
 - important en association à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien, le létrozole ou l'anastrozole, en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme ;
 - insuffisant en association à l'inhibiteur de l'aromatase stéroïdien, l'exemestane, ou en

¹ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à ribociclib en date du 4 septembre 2019. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17601_KISQALI_IA_chez_femme_non_m%C3%A9nopaus%C3%A9e_PIC_EI_Avis3_CT17601.pdf

cas d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.

La CT a considéré que l'association de ribociclib au létrozole ou à l'anastrozole n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique du cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2-, chez la femme non ménopausée sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme. **La CT a indiqué dans son avis du 4 septembre 2019 qu'elle réévaluerait ribociclib sur la base des résultats de survie globale de l'essai clinique MONALEESA-7 (portant sur des femmes non ménopausées) dès que le rapport d'étude clinique actualisé serait disponible.**

1.1.2. Revendications de l'industriel

Pour cette indication, l'industriel revendique :

- une amélioration du service médical rendu importante (ASMR III) ;
- un prix² de [REDACTED] € TTC (boîte de 63 comprimés pelliculés de 200 mg) ;
- un RDCR de ribociclib + IANS vs IANS de 194 362 €/QALY et de ribociclib+IANS vs tamoxifène de 109 873 €/QALY pour un horizon temporel de 15 ans au prix revendiqué ;
- un impact budgétaire de [REDACTED] d'euros sur 5 ans ;
- un chiffre d'affaires revendiqué, toutes indications confondues, de [REDACTED] d'euros en deuxième année pleine de commercialisation, dont [REDACTED] d'euros dans l'indication des femmes pré-péri ménopausées atteintes d'un cancer du sein métastatique.

Le laboratoire ne revendique pas de modification de la population cible (estimée entre 710 et 1130) dans l'avis CT du 4 septembre 2019.

1.1.1. Autres indications et extensions à venir

Ribociclib a été initialement commercialisé et a obtenu une AMM chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein au stade localement avancé ou métastatique, avec récepteurs hormonaux (RH) positifs et récepteurs du facteur de croissance épidermique humain 2 (human epidermal growth factor receptor 2 [HER2]) négatif.

L'industriel déclare trois études cliniques en cours : un essai clinique portant sur le cancer du sein au stade localement avancé ou métastatique RH+/HER2 et deux essais cliniques portant sur le cancer du sein au stade précoce, RH+/HER2-.

1.1.2. Contribution d'association(s) de patients ou d'usagers

Aucune contribution d'association de patients n'a été transmise lors de l'examen du dossier par la CEESP.

1.2. Sur l'analyse de l'efficience

L'objectif de l'analyse économique déposée est d'analyser l'efficience de ribociclib en association à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (létrozole ou l'anastrozole) et à un agoniste de la LH-RH en 1^{re} ligne du traitement des patientes pré ou péri-ménopausées ayant un cancer du sein RH+/HER2- au stade localement avancé ou métastatique en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme.

² Le prix revendiqué est également de [REDACTED] € TTC (200 mg, boîte de 42 comprimés) ou de [REDACTED] € (200mg, boîte de 21 comprimés) selon la présentation et le conditionnement du produit.

1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat de ribociclib + IANS pour la population d'analyse spécifiée par l'industriel n'est pas acceptable. Elle soulève notamment une réserve majeure invalidant les résultats de la frontière d'efficience présentée dans le rapport. Six réserves importantes et sept réserves mineures sont également identifiées.

La réserve majeure porte sur la méthode utilisée dans l'évaluation déposée pour comparer l'association ribociclib + IANS au tamoxifène en termes de survie et de qualité de vie. Cette méthode n'est pas acceptable car :

- les patientes du sous-bras ribociclib + IANS n'ont jamais été comparées à celles du sous-bras placebo+tamoxifène dans l'essai MONALEESA-7 ;
- l'inclusion du tamoxifène dans la population d'analyse en considérant une comparaison de ribociclib au tamoxifène issue d'une régression statistique n'est pas acceptable. En effet, cette comparaison ne repose ni sur une comparaison directe fondée sur des données randomisées, ni sur des résultats de méta-analyses (fondées également sur des données randomisées). L'ajustement proposé *via* un modèle de Cox ne permet pas de pallier l'absence d'une comparaison directe et randomisée entre ribociclib + IANS et tamoxifène.

Les 6 réserves importantes sont :

- la portée très limitée des stratégies comparées dans la prise en charge de la pathologie selon la sous-indication étudiée :
 - intégration non robuste de données portant sur tamoxifène (comparateur pertinent pour les patientes non ménopausées) ;
 - limites liées à l'utilisation des IANS : absence d'AMM pour les patientes non ménopausées de certains IANS (létrozole) ou périmètre très limité de la prise en charge des IANS (anastrozole) ;
- la transposabilité de la population simulée par rapport à la population française en question fondée uniquement sur l'avis de deux experts ;
- l'adoption d'une hypothèse non conservatrice sur les conséquences des EI dans le modèle (coûts et utilités) et l'absence d'analyse de sensibilité en scénario ou *a minima* d'une discussion concernant l'impact des EI sur le RDCR au-delà du 1^{er} cycle du modèle ;
- les limites affectant l'analyse des utilités (exemples : absence de nouvelles données sur les instruments de qualité de vie actualisant les résultats de l'étude MONALEESA-7 évalués par la CT en septembre 2019 et argumentation insuffisante de l'utilisation d'un modèle statistique (i.e. modèle GEE) pour ajuster les valeurs d'utilités correspondant aux divers états de santé et n'aboutissant pas à un choix conservateur) ;
- les résultats de la frontière d'efficience fondés sur l'intégration non acceptable de la comparaison ribociclib + IANS vs tamoxifène (cf. spécification de la population d'analyse). Dans le rapport technique, une erreur a été détectée dans le calcul du RDCR de ribociclib + IANS vs IANS (total des coûts actualisés de ribociclib + IANS) ;
- l'absence de discussion sur la portée très limitée de l'analyse de l'incertitude (déterministe et probabiliste) fondée sur une variabilité arbitraire de la majorité des paramètres inclus dans le modèle.

Les 7 réserves mineures sont :

- l'absence de comparaison des nouvelles données sur les EI présentées dans ce dossier de réévaluation par rapport à celles évaluées par la CT en septembre 2019 ;
- l'exclusion des EI de grades 1-2 représentant au moins 20% du total des EI et l'absence de discussion (ou d'analyses de sensibilité en scénarios) sur l'impact de ces EI sur les coûts et les pertes de qualité de vie ;
- l'absence de description du design, des caractéristiques et des limites de l'étude IPSOS utilisée dans la modélisation des traitements post-progression ;

- la sous-estimation des coûts d'acquisition des traitements (lors de l'extrapolation de la durée sous traitement) discutée uniquement dans le cas des IANS et non de ribociclib ;
- les erreurs de calcul dans l'estimation des coûts de fin de vie (i.e. formules de calcul) ;
- les erreurs dans la prise en compte des valeurs d'utilité externes issues de l'étude de Peasgood et al. 2010 ;
- l'absence de présentation des paramètres associés aux distributions des variables incluses dans l'analyse de sensibilité probabiliste dans le rapport.

La sous-analyse coût-résultat exploratoire comparant uniquement ribociclib + IANS à IANS est la seule analyse compatible avec la sous-indication étudiée. Ses résultats sont néanmoins sujets aux réserves mentionnées ci-dessus.

1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

L'analyse de référence proposée par l'industriel ne permet pas de démontrer l'efficience de ribociclib en association à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (létrozole ou l'anastrozole) et à un agoniste de la LH-RH dans la sous-indication de l'AMM en raison des limites résumées dans la réserve majeure portant sur la comparaison ribociclib + IANS *versus* tamoxifène.

La sous-analyse exploratoire de l'essai MONALEESA-7 comparant ribociclib + IANS à IANS est compatible avec la sous-indication de l'AMM (i.e. population de remboursement) et aboutit à un RDCR égal à 194 362 €/QALY. Cependant, en l'absence de tamoxifène, **seul comparateur pertinent dans la sous-indication des patientes non ménopausées**, la portée de cette sous-analyse est très limitée et incertaine. En effet :

- le létrozole dispose d'une AMM chez les femmes non ménopausées *dans une indication restreinte chez les patientes préalablement traitées par des antioestrogènes* (excluant donc les patientes diagnostiquées d'emblée au stade avancé) et *pour lesquelles une ménopause artificielle est obtenue* ; l'anastrozole ne dispose pas d'une AMM chez les femmes non ménopausées ;
- les résultats d'efficacité proviennent d'analyses exploratoires de sous-groupes.

1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

Les comparateurs retenus dans l'analyse de l'impact budgétaire sont pertinents au regard de la pratique en France mais ne sont pas cohérents avec les comparateurs retenus dans l'analyse de l'efficience. L'étude de l'impact budgétaire proposée par l'industriel est informative sur le poids des coûts d'acquisition de ribociclib et de gestion des événements indésirables dans les dépenses financées par la collectivité pour la prise en charge du cancer de sein RH+/HER2- dans la sous-indication étudiée.

Concernant les choix méthodologiques strictement liés à l'impact budgétaire, l'analyse de l'industriel est sujette à trois réserves importantes et une réserve mineure.

Les réserves importantes portent sur :

- l'absence d'intégration des traitements post-progression dans l'analyse de référence de l'impact budgétaire. Cette modélisation n'est pas concordante avec celle de l'efficience qui intègre les traitements post-progression dans la modélisation des coûts ;
- l'absence d'argumentation des parts de marché associées notamment à la 1^{re} ligne de traitement :
 - parts de marché des IANS supérieures à celles du tamoxifène alors que les IANS sont des hormonothérapies non remboursées et ne disposent pas d'AMM dans l'indication étudiée ;
 - répartition égale entre les IANS (anastrozole et létrozole) dont les indications ne sont pas superposables ;
- l'absence de discussion sur la pertinence très limitée de l'analyse de l'incertitude (déterministe et probabiliste) fondée sur une variabilité arbitraire des paramètres ($\pm 10\%$).

La réserve mineure concerne l'absence d'analyse de sensibilité portant sur l'hypothèse d'absence de décès (renseignant sur les sorties annuelles du modèle d'impact budgétaire) non testée dans les analyses de sensibilité en scénario.

1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire

A titre purement informatif et selon les hypothèses retenues par l'industriel, l'introduction sur le marché de ribociclib au prix revendiqué [REDACTED] € TTC (boîte de 63 comprimés pelliculés de 200 mg), engendre des dépenses supplémentaires cumulée sur 5 ans de [REDACTED] €. Les postes de coût ayant un impact sur l'augmentation des dépenses suite à l'introduction de ribociclib sur le marché sont notamment les coûts d'acquisition de ribociclib et des traitements associés : [REDACTED] € (soit 70% de l'impact budgétaire), et les coûts des événements indésirables : [REDACTED] € (soit 19% de l'impact budgétaire).

Les coûts d'acquisition imputables à ribociclib seul dans l'impact budgétaire représentent environ 60% de l'impact budgétaire lié à son introduction sur le marché.

L'impact budgétaire cumulé sur 5 ans est sous-estimé. Le poids de cette sous-estimation dépend notamment de la variabilité de la population cible et des proportions de patientes recevant un traitement de 2^e ligne. Par exemple, l'impact budgétaire cumulé sur 5 ans augmente de [REDACTED] € si la proportion des patientes en 2^e ligne varie de 50% à 100%.

1.4. Conclusion de la commission

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

- L'efficience de l'association de ribociclib à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (IANS) et à un agoniste de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (luteinising hormone releasing hormone, LHRH) n'est pas démontrée, en raison notamment de l'absence de comparaisons robustes (survie et qualité de vie) de ribociclib + IANS *versus* tamoxifène.
- L'analyse exploratoire comparant seulement la sous-population ribociclib + IANS (létrazole ou anastrozole) à IANS est compatible avec la sous-indication de l'AMM étudiée et avec la population de remboursement. Elle est associée à un RDCR égal à 194 362 €/QALY au prix revendiqué de [REDACTED] TTC (boîte de 63 comprimés pelliculés de 200 mg). Néanmoins, la portée de cette sous-analyse est très limitée et incertaine en raison de :
 - o l'absence de prise en compte de tamoxifène dans le panier des comparateurs. Tamoxifène est en effet aujourd'hui le seul comparateur pertinent dans le traitement du cancer du sein au stade localement avancé ou métastatique RH+/HER2 chez les patientes non ménopausées ;
 - o l'absence de données documentant l'utilisation des IANS dans la sous-indication de l'AMM étudiée. Ceci augmente l'incertitude sur la transposabilité de cette sous-population par rapport à la population française en question ;
 - o l'utilisation de bornes arbitraires caractérisant la variabilité pour la majorité des paramètres inclus dans le modèle. Ceci affecte la robustesse de l'exploration de l'incertitude sur les résultats de l'évaluation.
- L'impact budgétaire estimé est retenu à titre informatif pour illustrer le poids des coûts d'acquisition de ribociclib et de gestion des événements indésirables dans les dépenses financées par la collectivité pour la prise en charge du cancer de sein du sein RH+/HER2- dans la sous-indication étudiée. L'impact budgétaire cumulé sur 5 ans relatif à l'introduction de ribociclib dans la prise en charge du cancer du cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2 est égal à [REDACTED] € au prix revendiqué (soit [REDACTED] € TTC par boîte de 63 comprimés pelliculés de 200 mg). Il est principalement porté par les coûts d'acquisition de ribociclib + IANS ([REDACTED] € soit 70% de l'impact budgétaire) et les coûts de gestion des événements indésirables ([REDACTED] € soit 19% de l'impact budgétaire).

1.5. Données complémentaires attendues

Des données d'efficacité et d'utilité relatives à la comparaison de ribociclib + IANS aux comparateur(s) pertinent(s) (ex. tamoxifène) sont attendues.

2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

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

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

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

Libellé de la réserve	-	+	++
Population d'analyse			
Inclusion non acceptable des résultats d'une comparaison de ribociclib + IANS vs tamoxifène ne reposant ni sur une comparaison directe fondée sur des données randomisées, ni sur des méta-analyses d'essais cliniques.			+
Stratégies comparées			
Portée très limitée du panier des stratégies comparées dans la prise en charge de la pathologie selon la sous-indication étudiée : - Intégration non robuste des données sur tamoxifène qui est le comparateur pertinent pour les patients non ménopausées (cf. population d'analyse). - Limites liées à l'utilisation des IANS : absence d'AMM pour les patientes non ménopausées (létrozole) ou périmètre très limité de la prise en charge des IANS (anastrozole).		+	
Modélisation			
Argumentation de la transposabilité de la population simulée par rapport à la population française en question fondée uniquement sur l'avis de deux experts.		+	
Adoption d'une hypothèse non conservatrice sur les conséquences des EI dans le modèle (coûts et utilités) et absence d'analyse de sensibilité en scénario ou a minima de discussion concernant l'impact des EI sur le RDCR au-delà du 1 ^{er} cycle du modèle.		+	
Absence de description du design, des caractéristiques et des limites de l'étude IPSOS utilisée dans la modélisation des traitements post-progression.	+		
Absence de comparaison des nouvelles données sur les EI présentées dans ce dossier de réévaluation par rapport à celles évaluées par la CT en septembre 2019.	+		
Exclusion des EI de grades 1 - 2 représentant au moins 20 % du total des EI et absence de discussion (ou d'analyses de sensibilité en scénarios) sur l'impact de ces EI sur les coûts et les pertes de qualité de vie.	+		
Utilités			
- Absence de nouvelles données sur les instruments de qualité de vie actualisant les résultats de l'étude MONALEESA-7 évaluées par la CT en septembre 2019. - Argumentation insuffisante de l'utilisation d'un modèle statistique (i.e. modèle GEE) pour ajuster les valeurs d'utilité correspondant aux divers états de santé et n'aboutissant pas à un choix conservateur. - Analyses de sensibilité (déterministe et probabiliste) fondées sur une variabilité arbitraire (+/-10 %) des utilités associées aux états de santé (i.e. non-utilisation des intervalles de confiance estimés pour les utilités ajustées au même titre que les utilités brutes).		+	
Erreurs dans la prise en compte des valeurs d'utilités externes issues de l'étude de Peasgood et al. 2010.	+		
Coûts			
La sous-estimation des coûts d'acquisition des traitements (lors de l'extrapolation de la durée sous traitement) discutée uniquement dans le cas des IANS et non de ribociclib.	+		
Erreurs de calcul dans l'estimation des coûts de fin de vie (i.e. formule de calcul).	+		
Résultats			
Résultats de la frontière d'efficience affectés par l'intégration non acceptable de la comparaison ribociclib + IANS vs tamoxifène (cf. spécification de la population d'analyse) et erreur dans le		+	

calcul du RDCR ribociclib + IANS vs IANS (total des coûts actualisés de ribociclib + IANS. Ce dernier ne correspond à la somme des postes de coûts (cf. rapport technique, tableau 90).			
Analyses de sensibilité (déterministes et probabilistes)³			
Absence de discussion sur la pertinence très limitée de l'analyse de l'incertitude (déterministe et probabiliste) fondée sur une variabilité arbitraire des paramètres (+/- 10 %).		+	
Absence de présentation des paramètres associés aux distributions des variables incluses dans l'analyse de sensibilité probabiliste dans le rapport.	+		

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

Libellé de la réserve	-	+	++
Modèle de l'analyse d'impact budgétaire			
Non intégration des traitements post-progression dans l'analyse de référence de l'impact budgétaire. Cette modélisation n'est pas concordante avec celle de l'efficience qui intègre les traitements post-progression dans la modélisation des coûts.		+	
Parts de marché			
Absence d'argumentation des parts de marché associées à la première ligne de traitement : - Parts de marché des IANS supérieures à celles du tamoxifène alors que les IANS sont des hormonothérapies non remboursées et ne disposant pas d'AMM dans l'indication étudiée - Répartition égale entre les IANS (anastrozole et létrozole) dont les indications ne sont pas superposables		+	
Analyses de sensibilité			
Absence de discussion sur la pertinence limitée de l'analyse de l'incertitude fondée sur une variabilité arbitraire des paramètres (+/- 10%).		+	
Absence d'une analyse de sensibilité portant sur l'hypothèse d'absence de décès (renseignant sur les sorties annuelles du modèle d'impact budgétaire) non testée dans les analyses de sensibilité en scénario.	+		

³ Au-delà de la critique invalidant l'utilisation du tamoxifène dans l'analyse de la frontière d'efficience et des limites de l'analyse de sensibilité identifiées dans les réserves, d'un point de vue technique, les analyses de sensibilité deux à deux portant sur les figures de Tornado au même titre que les courbes d'acceptabilité ne sont pas pertinentes. En particulier, une courbe d'acceptabilité multi-options devrait être présentée. Cette règle est valable pour une future comparaison dans laquelle l'industriel comparerait au moins trois stratégies pertinentes dans la prise en charge de la pathologie pour les patientes non ménopausées atteintes d'un cancer de sein RH+/HER2- au stade localement avancé ou métastatique en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme.

3. Annexe 1 – Contexte de la demande

3.1. Contexte administratif

Objet	Description
Traitement	Ribociclib 200mg, comprimé pelliculé Boite 21 comprimés (CIP : 34009 301 093 3 5) Boite 42 comprimés (CIP : 34009 301 093 4 2) Boite 63 comprimés (CIP : 34009 301 093 5 9) En association à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (IANS) et à un agoniste de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (luteinising hormone releasing hormone (LH-RH)).
Laboratoire	Novartis.
Domaine thérapeutique	Oncologie (cancer du sein).
Motif de l'examen	Réévaluation.
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17). Collectivités (CSP L.5123-2).
Indication de l'AMM	Ribociclib est indiqué chez les femmes dans le traitement du cancer du sein au stade localement avancé ou métastatique, avec récepteurs hormonaux (RH) positifs et récepteurs du facteur de croissance épidermique humain 2 (human epidermal growth factor receptor 2 [HER2]) négatifs en association à un inhibiteur de l'aromatase ou au fulvestrant comme traitement initial à base d'hormonothérapie, ou chez les femmes traitées antérieurement par hormonothérapie. Chez les femmes en pré/pérимénopause, l'hormonothérapie doit être associée à un agoniste de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (luteinising hormone releasing hormone, LHRH).
Sous-indication demandée au remboursement	Sous-indication relative aux femmes non ménopausées : « Chez les femmes en pré/pérимénopause, l'hormonothérapie doit être associée à un agoniste de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (luteinising hormone releasing hormone, LHRH) ».
SMR revendiqué	NA
ASMR revendiquée	III
Statut particulier	Médicament soumis à prescription hospitalière. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
ATU	NA
Prix revendiqué	Ribociclib 200 mg, gélule (flacon de 21) = [REDACTED] € PPTTC Ribociclib 200 mg, gélule (flacon de 42) = [REDACTED] € PPTTC Ribociclib 200 mg, gélule (flacon de 63) = [REDACTED] € PPTTC
Estimations (industriel) - Population cible - Dépense moyenne/patient - Montants remboursables	La population cible de ribociclib dans son indication chez les femmes en pré-pérимénopause est comprise entre 710 et 1130 patientes. Le montant annuel moyen remboursé relatif à l'intégration de ribociclib s'élève à environ [REDACTED] d'euros en 2020, [REDACTED] en 2021, [REDACTED] d'euros en 2022 et [REDACTED] d'euros en 2023, soit une dépense annuelle moyenne par patient d'environ [REDACTED] en 2020, [REDACTED] € en 2021, [REDACTED] en 2022 et de [REDACTED] en 2023.
Prise en charge à l'étranger	Ribociclib a fait l'objet d'une évaluation de prise en charge dans les pays suivants : Espagne, Allemagne et Angleterre. En Italie, l'évaluation de la prise en charge est en cours.

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

3.2. Contexte clinique

Objet	Description
Mécanisme d'action du produit évalué	Ribociclib est une substance active de la classe des inhibiteurs des kinases cycline-dépendantes 4 et 6 (CDK 4/6). Les kinases jouent un rôle important dans les voies de signalisation conduisant à la progression du cycle cellulaire et à la prolifération cellulaire.
Pathologie Concernée	Avec une incidence estimée à 58 459 nouveaux cas par an en 2018, le cancer du sein est la maladie tumorale la plus fréquente chez la femme (31,2%) et serait à l'origine de 18,2 % des décès féminins liés à un cancer. Le cancer du sein RH+/HER2- au stade localement avancé ou métastatique reste une maladie incurable avec un taux de survie à 5 ans d'environ 23,3%.
Prise en charge Thérapeutique	En l'absence de métastases viscérales symptomatiques menaçant le pronostic vital à court terme et chez les femmes non ménopausées, le tamoxifène est une option de 1 ^{re} ligne, chez les femmes non prétraitées par un antioestrogène au stade avancé, selon les recommandations. D'autres hormonothérapies peuvent également être utilisées au stade avancé, selon la situation clinique et les traitements antérieurement reçus par la patiente, notamment les inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdiens (létrozole ou l'anastrozole), l'exemestane et le fulvestrant (avec un niveau de preuve « avis d'expert » selon l'ESMO ⁴), mais ceux-ci ne disposent pas d'une AMM chez les femmes non ménopausées, y compris en association à un agoniste LH-RH pour les inhibiteurs de l'aromatase. Faute de données suffisantes, l'utilisation des inhibiteurs de CDK 4/6 palbociclib (IBRANCE) et abémaciclib (VERZENIOS) n'est à ce jour pas recommandée par la CT chez les femmes non ménopausées.
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	Ribociclib est un nouveau traitement dans la prise en charge du cancer du sein au stade localement avancé ou métastatique, positif aux récepteurs hormonaux et négatif aux récepteurs HER2 de 1 ^{re} ligne en association avec un inhibiteur de l'aromatase chez les femmes en pré-ménopause et un agoniste LHRH (goséréline).

⁴ Recommandation de niveau de preuve le plus faible selon la grille ESMO adaptée de l'Infectious Diseases Society of America-United States Public Health Service Grading System

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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP
Objectif	
L'évaluation économique a pour objectif d'analyser le ratio coût-utilité et coût-efficacité de ribociclib dans la prise en charge des femmes en pré ou péri-ménopause ayant un cancer du sein RH+/HER2- au stade localement avancé ou métastatique en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme.	L'objectif est conforme à la demande de remboursement, cohérent avec la sous-indication de l'AMM relative aux femmes non ménopausées et la demande de la CT de réévaluer ribociclib sur la base des résultats de survie globale de l'essai clinique MONALEESA-7 (avis CT du 4 septembre 2019).
Choix structurants	
Type d'analyse : ACU complétée d'une ACE avec années de vie gagnées comme critère de résultat.	Conforme.
Perspective : collective. <u>Analyse en scénario</u> : aucune.	Conforme.
Horizon temporel : vie entière, fixé à 15 ans. <u>Analyse en scénario</u> : 5, 10 et 20 ans.	Le choix d'un horizon temporel de 15 ans est acceptable conformément aux recommandations de la HAS et compte tenu des données épidémiologiques disponibles.
Actualisation : 4%. <u>Analyse en scénario</u> : 2% et 6%.	Conforme.
Population d'analyse : ribociclib en association à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (IANS) et à un agoniste de la LH-RH comme traitement initial à base d'hormonothérapie chez les femmes non ménopausées ayant un cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2-, sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme. <i>Population d'analyse complémentaire</i> : population de l'essai MONALEESA-7.	Le design de la population d'analyse n'est pas complètement superposable à la sous-population de l'essai MONALEESA-7 qui correspond à la sous-indication de l'AMM : - la spécification de la sous-population de l'essai MONALEESA-7 comparant ribociclib + IANS à IANS est conforme à la sous-indication de l'AMM et la population de remboursement ; - la spécification <i>a posteriori</i> d'une sous-population comparant ribociclib + IANS vs tamoxifène pose problème puisque les patients du sous-bras ribociclib + IANS n'ont jamais été comparés au sous-bras placebo + tamoxifène et l'ajustement statistique proposé (modèle de Cox ajusté sur les covariables) ne permet pas de pallier l'absence d'une comparaison directe et randomisée ribociclib + IANS vs tamoxifène. Seule la comparaison de l'association ribociclib + IANS à un IANS peut être retenue comme une population d'analyse à titre exploratoire.
Options comparées - <u>Intervention</u> : ribociclib en association à un IANS (anastrozole ou létrozole) et à un agoniste de la LH-RH. - <u>Comparateurs</u> :	Tamoxifène est le seul comparateur pertinent dans la sous-indication évaluée. Toutefois, il ne peut pas être intégré dans la population d'analyse fondée sur les données actuelles de l'industriel (cf. population d'analyse). La portée des IANS comme comparateurs de ribociclib + IANS est limitée :

- IANS (anastrozole ou létrozole) - Tamoxifène Le choix des comparateurs se fonde sur les recommandations de la CT, les recommandations internationales (ex. ESMO). <u>Prise en compte des traitements ultérieurs (en 2^e ligne de traitement post-progression) :</u> Distribution des traitements en 2^e ligne issue des données d'une étude de marché (IPSOS). <u>Analyse de sensibilité sur la variabilité des paramètres :</u> impact de la distribution des traitements post-progression sur les coûts uniquement <u>Analyse complémentaire :</u> population de l'essai MONALEESA-7.	- les données d'efficacité portant sur létrozole ou anastrozole proviennent d'analyses exploratoires de sous-groupes ; - létrozole dispose d'une AMM chez les femmes non ménopausées dans une indication restreinte chez les patientes préalablement traitées par des antioestrogènes et l'anastrozole ne dispose pas d'une AMM chez les femmes non ménopausées ; - l'absence de données françaises en vie réelle renseignant sur la fréquence d'utilisation des IANS est notée par l'industriel dans le cadre de la sous-indication analysée. Le périmètre des comparateurs pertinents est : i) fortement réduit à cause de la non-pertinence statistique de l'intégration du tamoxifène dans les stratégies comparées ; ii) incertain à cause du périmètre très limité de la prise en charge de la pathologie par des IANS (ex. anastrozole).
Modélisation	
Population simulée - Les caractéristiques démographiques de la population simulée sont fondées sur l'essai clinique MONALEESA-7 (âge moyen à l'entrée du modèle : 43 ans ; surface corporelle : 1,75 m², poids moyen : 67,74 kg). - La population de l'essai MONALEESA-7 est représentative de la population française. Selon un expert sollicité par l'industriel, la population de l'essai présentait plus de patientes métastatiques d'emblée (40,2 %) par rapport aux patientes françaises qui seraient plutôt de l'ordre de 30 - 35%.	L'absence de données françaises en vie réelle chez les patientes non-ménopausées atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2 ne permet pas de confirmer la représentativité de la population simulée à la population française dans la prise en charge de la pathologie étudiée. L'avis d'experts est insuffisant pour pallier l'incertitude sur la représentativité de la population simulée (surtout lorsqu'il s'agit d'un seul expert).
Structure du modèle Modèle de survie partitionnée de type « aire sous la courbe » à 3 états de santé mutuellement exclusifs : - Survie sans progression (SSP) ; - Survie post-progression (SPP) ; - Décès.	La structure du modèle est acceptable.
Événements intercurrents - <i>Durée de traitement</i> : modélisée à partir des données de MONALEESA-7 (courbe de Kaplan Meier mesurant le temps entre la randomisation et l'arrêt de traitement ou le décès) puis extrapolée. - <i>Arrêt de traitement</i> : induit par la toxicité liée aux événements indésirables - <i>EI</i> : taux d'EI de grades 3 - 4 extraits à partir de l'essai MONALEESA-7.	Le choix des événements intercurrents pris en compte dans le modèle est acceptable compte tenu des connaissances actuelles sur l'évolution de la pathologie et sa modélisation. Les critiques spécifiques sont développées dans l'extrapolation des durées sous-traitement, l'estimation de la répartition des traitements post-progression et l'estimation des fréquences des EI.

- L'impact des EI a été pris en compte une seule fois au cours du 1^{er} cycle du modèle. - Traitements post-progression - Traitements administrés après progression décrits dans l'étude de marché (IPSOS). - Répartition des traitements post-progression identique quel que soit le traitement de 1^{re} ligne. - Coûts des traitements post-progression appliqués une seule fois au cours du 1^{er} cycle du modèle.	
Gestion de la dimension temporelle - Durée de simulation : 15 ans - Cycles : cycle mensuel de 28 jours (une correction de demi-cycle est utilisée dans le modèle). Méthode d'extrapolation - Le choix des extrapolations est réalisé selon l'algorithme de Latimer (DSU, NICE, 2011). - L'extrapolation des courbes de survie est réalisée après avoir testé l'hypothèse de proportionnalité des risques. - Le meilleur ajustement de la distribution de survie choisie est principalement fondé sur le critère BIC et sur la comparaison aux données externes disponibles.	- La durée de simulation (15 ans) est acceptable même s'il existe une incertitude sur la survie entre 10 et 15 ans. - La durée des cycles (28 jours) est acceptable au regard des cycles d'administration des traitements étudiés. - La méthodologie des étapes d'extrapolation de la SSP et SPP est claire. Par exemple, l'hypothèse de proportionnalité des risques est testée pour chaque comparateur, pour la SSP et la SG ; les résultats de ces tests sont présentés dans le rapport. - Le choix du critère BIC pour sélectionner la meilleure distribution en cas de conclusion différente des scores AIC et AICc est discutable. Toutefois, le test de plusieurs distributions dans les analyses de sensibilité en scénario permet d'atténuer l'incertitude sur le choix de ce critère.
Méthode d'estimation des proportions de patients par état - % SSP : estimation directe par la méthode de l'aire sous la courbe. - % SPP : estimation indirecte par %SG - %SSP. - % décès : estimation avec aire sous la courbe de survie globale (1 - %SG).	Conforme.
Sources et synthèse de données pour estimer la SG et SSP - L'étude M-7 est un essai clinique de phase III évaluant l'efficacité d'un inhibiteur CDK4/6 en association à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (IANS) et à un agoniste LHRH. La population incluait des patientes pré-ménopausées atteintes d'un cancer de sein localement avancé ou métastatique. - L'actualisation des données d'efficacité (notamment la survie globale) et de tolérance à 34 mois de suivi (<i>cut-off</i> du 30/11/2018) soit 15 mois de suivi supplémentaires par rapport au <i>cut-off</i> du 20/08/2017 (suivi de 19,2 mois).	- L'essai MONALEESA-7 est bien approprié au type de la population étudiée (patientes non ménopausées). - Les résultats de la deuxième analyse intermédiaire de la survie portant sur la sous-population de l'essai MONALEESA-7 (ribociclib + IANS) vs IANS demeurent exploratoires (aucune méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha n'était prévue au protocole). - Un bénéfice de ribociclib + IANS sur le décès a été démontré mais demeure non quantifié (médiane de SG de non atteinte pour l'essai et pour la sous-population de l'AMM).

- <i>Population de l'essai MONALEESA-7</i> : diminution du risque de décès de 29 % dans le bras ribociclib comparativement au groupe placebo (HR = 0,712 ; 95 % IC = [0,535 ; 0,948] ; p=00973. - <i>Population du remboursement</i> : diminution du risque de décès de 30% dans le bras ribociclib comparativement au groupe placebo (HR = 0,699 ; 95 % IC = [0,501-0,976].												
Méthode d'extrapolation des courbes de survie (SG et SSP) <table><tr><th></th><th>Analyse de référence</th><th>Analyse de sensibilité</th></tr><tr><td>SSP</td><td>Distribution Log-normale pour les bras comparés</td><td>Gamma généralisée, RCS Log-normale, Exponentielle, Log-logistique</td></tr><tr><td>SG</td><td>Distribution Weibull pour les bras comparés</td><td>Gompertz, Log-logistique, RCS Weibull, RCS Log-logistique</td></tr></table> <i>Analyse complémentaire</i> : population de l'essai MONALEESA-7				Analyse de référence	Analyse de sensibilité	SSP	Distribution Log-normale pour les bras comparés	Gamma généralisée, RCS Log-normale, Exponentielle, Log-logistique	SG	Distribution Weibull pour les bras comparés	Gompertz, Log-logistique, RCS Weibull, RCS Log-logistique	- Le choix du critère du BIC pour sélectionner la meilleure distribution en cas de conclusion différente des scores AIC et AICc est discutable. Toutefois, le test de 4 distributions d'extrapolation dans les analyses de sensibilité en scénario permet d'atténuer l'incertitude sur le choix de ce critère. - D'une manière générale, les estimations de la SSP et la SG de ribociclib+ IANS vs IANS sont acceptables.
	Analyse de référence	Analyse de sensibilité										
SSP	Distribution Log-normale pour les bras comparés	Gamma généralisée, RCS Log-normale, Exponentielle, Log-logistique										
SG	Distribution Weibull pour les bras comparés	Gompertz, Log-logistique, RCS Weibull, RCS Log-logistique										
Extrapolation de la durée sous traitement - Délai entre la date de randomisation et l'arrêt de traitement (ou le décès) - Durée de traitement observée dans l'essai MONALEESA-7. - Extrapolation en suivant la même méthodologie de l'extrapolation de la survie. <table><tr><th></th><th>Analyse de référence</th><th>Analyse de sensibilité</th></tr><tr><td>ribociclib</td><td>Log-normale</td><td>Gamma généralisée, RCS Weibull, log-logistique, Gompertz</td></tr><tr><td>IANS</td><td>Gompertz</td><td>Exponentielle, RCS weibull, log-logistique, Gamma généralisée</td></tr></table>				Analyse de référence	Analyse de sensibilité	ribociclib	Log-normale	Gamma généralisée, RCS Weibull, log-logistique, Gompertz	IANS	Gompertz	Exponentielle, RCS weibull, log-logistique, Gamma généralisée	- Le choix conservateur consistant à sélectionner une distribution pour que l'extrapolation de la durée sous traitement d'IANS ne sous-estime pas les coûts d'acquisition d'IANS n'a pas été appliqué à ribociclib + IANS → la courbe Kaplan-Meier de la SSP de ribociclib + IANS était également supérieure à celle de la durée de sous traitement de ribociclib + IANS. ➔ Incertitude sur la portée conservatrice de la définition de la durée sous traitement retenue puisqu'elle risquerait de sous-estimer les coûts d'acquisition de ribociclib + IANS. ➔ Absence d'analyse de sensibilité testant une éventuelle sur-estimation des coûts d'acquisition de ribociclib + IANS sur le RDCR.
	Analyse de référence	Analyse de sensibilité										
ribociclib	Log-normale	Gamma généralisée, RCS Weibull, log-logistique, Gompertz										
IANS	Gompertz	Exponentielle, RCS weibull, log-logistique, Gamma généralisée										

Goséréline	Weibull	RCS Weibull, RCS lognormal, Gompertz, Gamma généralisée																																																																														
Analyse complémentaire : population de l'essai MONALEESA-7																																																																																
Estimation des répartitions des traitements post-progression Source après l'échange technique : données en vie réelle (étude de marché IPSOS). <table><tr><th>Traitement</th><th colspan="3">Ribociclib IANS/tamoxifène +</th><th colspan="3">IANS/tamoxifène</th></tr><tr><th></th><th>2^e ligne (%)</th><th>3^e Ligne (%)</th><th>4^e Ligne (%)</th><th>2^e ligne (%)</th><th>3^e ligne (%)</th><th>4^e ligne (%)</th></tr><tr><td>Ribociclib + IANS</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td></tr><tr><td>Fulvestrant</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td></tr><tr><td>Afinitor</td><td>4</td><td>4</td><td>4</td><td>4</td><td>4</td><td>4</td></tr><tr><td>Ibrance+létrozole</td><td>6</td><td>6</td><td>6</td><td>6</td><td>6</td><td>6</td></tr><tr><td>Ibrance+Fulvestrant</td><td>3</td><td>3</td><td>3</td><td>3</td><td>3</td><td>3</td></tr><tr><td>Ibrance</td><td>6</td><td>6</td><td>6</td><td>5</td><td>5</td><td>5</td></tr><tr><td>Verzenio</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td></tr><tr><td>Thérapie endocrinienne</td><td>15</td><td>15</td><td>15</td><td>15</td><td>15</td><td>15</td></tr><tr><td>Chimiothérapie</td><td>62</td><td>62</td><td>62</td><td>61</td><td>61</td><td>61</td></tr></table>			Traitement	Ribociclib IANS/tamoxifène +			IANS/tamoxifène				2 ^e ligne (%)	3 ^e Ligne (%)	4 ^e Ligne (%)	2 ^e ligne (%)	3 ^e ligne (%)	4 ^e ligne (%)	Ribociclib + IANS	0	0	0	2	2	2	Fulvestrant	1	1	1	1	1	1	Afinitor	4	4	4	4	4	4	Ibrance+létrozole	6	6	6	6	6	6	Ibrance+Fulvestrant	3	3	3	3	3	3	Ibrance	6	6	6	5	5	5	Verzenio	2	2	2	2	2	2	Thérapie endocrinienne	15	15	15	15	15	15	Chimiothérapie	62	62	62	61	61	61	Design de l'étude de marché non explicité mais la répartition des traitements post-progression est, le cas échéant, acceptable en l'absence d'autres données.
Traitement	Ribociclib IANS/tamoxifène +			IANS/tamoxifène																																																																												
	2 ^e ligne (%)	3 ^e Ligne (%)	4 ^e Ligne (%)	2 ^e ligne (%)	3 ^e ligne (%)	4 ^e ligne (%)																																																																										
Ribociclib + IANS	0	0	0	2	2	2																																																																										
Fulvestrant	1	1	1	1	1	1																																																																										
Afinitor	4	4	4	4	4	4																																																																										
Ibrance+létrozole	6	6	6	6	6	6																																																																										
Ibrance+Fulvestrant	3	3	3	3	3	3																																																																										
Ibrance	6	6	6	5	5	5																																																																										
Verzenio	2	2	2	2	2	2																																																																										
Thérapie endocrinienne	15	15	15	15	15	15																																																																										
Chimiothérapie	62	62	62	61	61	61																																																																										
Estimation des fréquences d'événements indésirables (EI) - EI toutes causes de grades 3 - 4 reportés dans l'essai clinique MONALEESA-7. - Les EI dont l'incidence est >= 5 % pour tous les comparateurs d'intérêt : plus de 74% et 83% des EI totaux de grades 3-4 de l'essai M-7 pour le bras ribociclib + IANS et le bras Ribociclib + IANS/tamoxifène, contre 37,7% des EI totaux de grades 3-4 de l'essai pour le bras placebo + IANS/tamoxifène. Analyse complémentaire : population de l'analyse MONALEESA-7.			- L'exclusion des EI de grades 1 - 2 est discutable (presque 20% des EI observés pour ribociclib + IANS). - La prise en compte des EI uniquement au premier cycle du modèle est une hypothèse de simplification de la modélisation non conservatrice qui n'a pas été justifiée par l'industriel. Ribociclib présente le taux des EI de grade>=3 le plus élevé : au moins un EI de grade ≥ 3 a été observé chez 80,6% des patientes dans le groupe ribociclib et 34,7% des patientes dans le groupe monothérapie.																																																																													
Validation - Validation interne - Vérification de la cohérence des relations et des éventuelles erreurs du modèle.			Absence de comparaison à d'autres modèles dans la littérature puisque la majorité des études publiées ont porté sur des patientes ménopausées. L'absence de ce type de comparaisons est le cas échéant acceptable en raison de l'absence d'évaluations économiques sur les patientes non ménopausées.																																																																													

- Validation externe - Survie globale issue des données ESME dans l'étude de Jacquet et al : patientes initiant un traitement de cancer du sein métastatique HER2-/RH+ entre janvier 2008 et décembre 2014 dans un centre participant au programme ESME. - Essai MONALEESA-7 : données du bras tamoxifène + analogue LHRH comparées aux données prédites du modèle. - Données de l'étude de Kijin et al (2000) : médiane de survie du bras tamoxifène.	- Les exemples proposés pour la validation externe de la SG ne sont pas robustes. Les types de populations comparées sont hétérogènes.												
Identification, mesure et valorisation des résultats de santé													
- Source - Essai clinique MONALEESA-7 pour les utilités. - Littérature pour l'impact des EI sur les utilités (désutilités) intégrées lors du premier cycle du modèle. - Mesure et valorisation - Recueil de EQ-5D-5L à l'inclusion et toutes les 8 semaines pendant les 18 premiers mois et toutes les 12 semaines ensuite jusqu'à progression de la maladie, au décès, et à l'arrêt du traitement. - EQ-5D-5L convertis en états de santé EQ-5D-3L (Van Hout et al, 2012) et valorisés selon les tarifs français de 2013. (Chevalier et al. 2013). - Estimation - Mapping EQ-5D-5L en EQ-5D-3L et utilisation des tarifs français de 2013. - Les utilités par état de santé intégrées dans l'analyse de référence sont estimées selon un modèle statistique multivarié (GEE, Generalized Estimating Equation) ajusté sur des covariables pré-spécifiées (ex. état pré-progression, état pré-progression sous-traitement, état post-progression). - Désutilités : les désutilités associées aux EI sont multipliées par leurs durées afin d'obtenir des décréments de QALY. Valeurs d'utilités sans ajustement via un modèle statistique <table><tr><th></th><th>SSP</th><th>SPP</th></tr><tr><td>Ribociclib + IANS</td><td>0,744</td><td>0,655</td></tr><tr><td>Placebo + Tamoxifène</td><td>0,778</td><td>0,722</td></tr><tr><td>Placebo + IANS</td><td>0,750</td><td>0,640</td></tr></table>		SSP	SPP	Ribociclib + IANS	0,744	0,655	Placebo + Tamoxifène	0,778	0,722	Placebo + IANS	0,750	0,640	- Dans le cadre de ce dossier de réévaluation, aucune nouvelle donnée sur les indicateurs de qualité de vie n'a été fournie pour l'actualisation des résultats de l'étude MONALEESA-7. - Les arguments du choix d'un modèle statistique (i.e. modèle GEE) pour ajuster les valeurs d'utilités sur des covariables n'est pas convaincant et ce d'autant plus que les estimations brutes conduisent à un scénario conservateur. - Choix des utilités (sans distinction des traitements) dans le modèle statistique explicité uniquement en fonction de la significativité de toutes les co-variables du modèle. - Estimation de l'état de la phase terminale peu robuste (nombre très faible d'observations) → intérêt d'utilisation des estimations brutes. - Intégration erronée des données externes d'utilités externes (Peasgood et al, 2010) dans les analyses de sensibilité). - Impact des désutilités liées aux EI 1-2 non intégré même dans des analyses de sensibilité en scénario. - Compte tenu du profil de tolérance de ribociclib, l'intégration des désutilités une seule fois au cours du 1^{er} cycle du modèle risquerait de surestimer l'impact de la qualité de vie de ribociclib + IANS.
	SSP	SPP											
Ribociclib + IANS	0,744	0,655											
Placebo + Tamoxifène	0,778	0,722											
Placebo + IANS	0,750	0,640											

Valeurs d'utilités utilisée dans l'analyse de référence (après ajustement statistique (modèle GEE))		
	Analyse de référence	
SSP	0,7597 [0,7451 ; 0,7743]	
SPP	0,6708 [0,6379 ; 0,7037]	
Phase terminale (dans les 84 jours précédant le décès)	-0,1818 [-0,3428 ; -0,0208]	
<i>Analyse en scénarios sur les utilités</i> : Analyse sur 2 spécifications du modèle GEE + données identifiées par une recherche ad-hoc + valeurs d'utilités brutes. <i>Analyses complémentaires</i> : population de l'essai MONALEESA-7.		

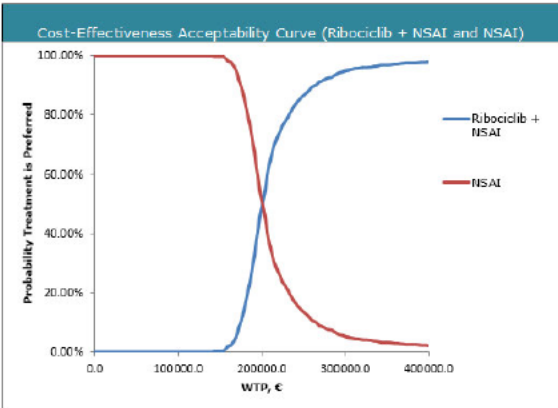
Identification, mesure et valorisation des coûts																						
Coûts pris en compte - Les coûts d'acquisition. - Les coûts d'administration. - Les coûts de suivi du patient (ex. consultations médicales, examens biologiques), - Les coûts de gestion des EI. - Les coûts de transport. - Les coûts de traitement post-progression. - Les coûts liés au décès (i.e. soins palliatifs). Synthèse des données de coûts <table><tr><th></th><th>Coûts</th><th>Sources, hypothèses</th></tr><tr><td colspan="3">Coût d'acquisition/administration en (PPTC) – coût par mois de traitement traitements (1^{re} Ligne)</td></tr><tr><td>Ribociclib (Par mois de traitement)</td><td>██████ €</td><td rowspan="5"> - Prix revendiqué - Prix publiés (BdM-IT) - Posologie issue des RCP - Durée de traitement </td></tr><tr><td>Goséréline</td><td>117,23 €</td></tr><tr><td>Tamoxifène</td><td>6,54 €</td></tr><tr><td>Anastrozole</td><td>30,73 €</td></tr><tr><td>Létrozole</td><td>40,95 €</td></tr><tr><td colspan="2">Coût d'administration</td><td></td></tr></table>			Coûts	Sources, hypothèses	Coût d'acquisition/administration en (PPTC) – coût par mois de traitement traitements (1 ^{re} Ligne)			Ribociclib (Par mois de traitement)	██████ €	- Prix revendiqué - Prix publiés (BdM-IT) - Posologie issue des RCP - Durée de traitement	Goséréline	117,23 €	Tamoxifène	6,54 €	Anastrozole	30,73 €	Létrozole	40,95 €	Coût d'administration			- Les coûts identifiés et les méthodes de leur valorisation sont acceptables. - Erreurs identifiées dans l'estimation des coûts de fin vie. - L'industriel retient l'hypothèse d'une répartition homogène des traitements post-progression quel que soit le traitement de 1^{re} ligne. Ceci implique une prise d'un traitement post-progression quelle que soit la classe thérapeutique du traitement de 1^{re} ligne pour une grande partie des patientes. Ces éléments ne sont pas suffisamment explicités. - La portée de l'analyse de sensibilité en scénario sur les coûts post-progression est très limitée (fondée sur une variabilité arbitraire des coûts post-progression +/- 10 %).
	Coûts	Sources, hypothèses																				
Coût d'acquisition/administration en (PPTC) – coût par mois de traitement traitements (1 ^{re} Ligne)																						
Ribociclib (Par mois de traitement)	██████ €	- Prix revendiqué - Prix publiés (BdM-IT) - Posologie issue des RCP - Durée de traitement																				
Goséréline	117,23 €																					
Tamoxifène	6,54 €																					
Anastrozole	30,73 €																					
Létrozole	40,95 €																					
Coût d'administration																						

Administration par voie intraveineuse	462 €	GHM 28Z07Z « Chimiothérapie en séances » de l'ENC MCO 2017 pondéré de la part public/privé des séjours.
Administration par voie orale	Pas de coûts d'administration (seul un honoraire de dispensation 1,02 € par boîte est pris en compte dans l'administration des traitements par voie orale)	
Administration par voie sous-cutanée (SC) ou intramusculaire (IM)	7,39 € lors d'un cycle (en 2019)	Avis d'expert, IRDES 2011.
Coût de suivi des patients		
Coûts de consultation	Les détails sur les coûts unitaires sont donnés dans l'analyse critique	Avis experts, Améli (Activité et prescriptions des médecins en 2017, Honoraires des professionnels de santé en 2017, table nationale de biologie), CNAMTS (Table Nationale de Biologie. 2019).
Coûts des examens biologiques	Les détails sur les coûts unitaires sont donnés dans l'analyse critique	Avis experts, RCP, Ameli (Table Nationale de Codage de biologie de l'Assurance Maladie
Coûts des actes techniques	Les détails sur les coûts unitaires sont donnés dans l'analyse critique	Avis experts, CCAM (septembre 2019)
Coûts de gestion des EI (1^{er} cycle uniquement)		
Ribociclib + IANS + goséréline	15 773 € (TTC)	Essai clinique M-7, EI grades 3 - 4, >5 %, aideaucodage.fr, ENC 2017 Coût pondéré des GHM associés aux EIs d'intérêt (+ coût de transport)
IANS	582 € (TTC)	
Coûts de transport		
Coûts appliqués pour tous les patients ayant un EI de grade 3-4	50,84 € pour un aller-retour intégré dans le coût de chaque EI	Rapports de la Cour des Comptes (2012, 2019), IRDES (2011)
Coûts d'acquisition des traitements post-progression - coût par mois de traitement traitements (2^e ligne)		
Abemaciclib	2 813,23 €	Prix publiés (BdM-IT)

Palbociclib	2 572,38 €	Posologie issue des RCP Durée de traitement	
Exemestane	46,42 €		
Everolimus	1 283,94 €		
Fulvestrant	198,73 €		
Capecitabine	196,22 €		
Paclitaxel	Intégré au GHM 328Z07Z		
Bevacizumab			
Docétaxel			
Coût des soins de fin de vie	7 403 € en 2018	Calcul, ENC (2017), ATIH (2007), Santé Publique France (2017)	
Analyse de l'incertitude			
<i>Analyses déterministes</i> - Variabilité des paramètres (ex. actualisation, utilité pour chaque état de santé). - Analyses de scénarios (ex. horizon temporel, distribution d'extrapolation pour la survie globale ou sans progression, modèles des utilités). - Analyse sur trois scénarios de variation des prix [REDACTED] %). <i>Analyses de sensibilité probabiliste</i> - Nombre de simulations (1000 itérations). - Choix des distributions statistiques associées aux paramètres inclus dans les analyses de sensibilité déterministes (cf. analyse critique). - Courbe d'acceptabilité coût-efficacité (cf. annexe 3).			- Le choix arbitraire des bornes inférieures et supérieures de la majorité des variables incluses dans les analyses de sensibilité limite fortement la pertinence de l'analyse de l'incertitude. Au lieu d'utiliser une variation de +/- 10% sur les utilités, leurs intervalles de confiance (IC) auraient pu être utilisés. - Les paramètres des distributions choisies dans l'analyse probabiliste ne sont pas fournis dans le rapport technique. - La description des paramètres d'extrapolation mentionnés dans l'analyse probabiliste n'est pas fournie. - Au-delà de la critique invalidant l'utilisation du tamoxifène, et d'un point de vue méthodologique, la présentation de 2 courbes d'acceptabilité portant sur des comparaisons deux à deux n'est pas pertinente. Une courbe d'acceptabilité multi-options devrait être présentée.

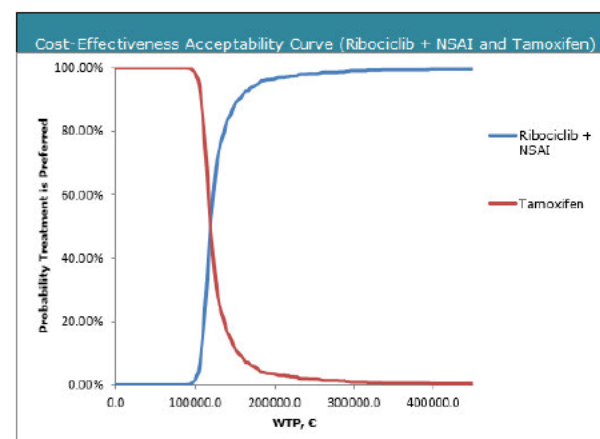
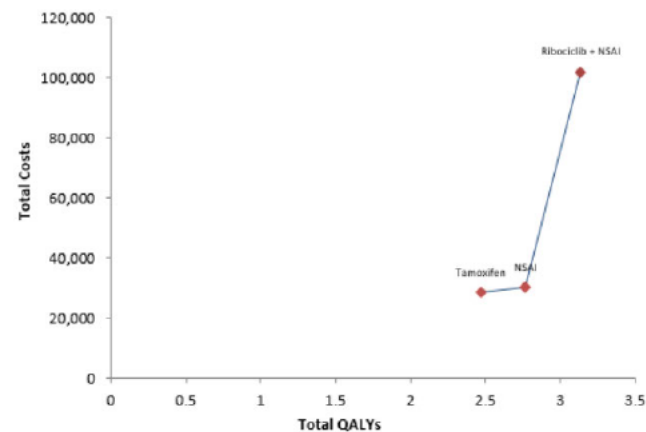
2. Annexe 3 - Synthèse des résultats et des principales sources d'incertitude de l'efficience

Les résultats présentés ci-dessous sont à interpréter dans le cadre strict des choix méthodologiques présentés dans l'analyse critique (annexe 6).

Analyse de référence						Analyse de sensibilité probabiliste (ASP)	
Sur un horizon temporel de 15 ans : - le RDCR de ribociclib + IANS vs IANS pour la population de remboursement est de 194 362 €/QALY et de 109 873 €/QALY pour ribociclib+IANS vs tamoxifène ; - l'association de ribociclib à un IANS est associée à un gain de 0,37 QALY et 0,67 QALY respectivement par rapport à la prise en charge par IANS et tamoxifènes seuls ; - en termes de coûts totaux, l'association de ribociclib à un IANS est associée à un surcoût de 71 609 € et 73 280 € par rapport à la stratégie IANS et tamoxifène.						- <i>Ribociclib + IANS vs IANS</i> est coût-efficace dans 80 % des cas si la disposition à payer est supérieure à 250 000 €/QALY. Courbe d'acceptabilité Source : rapport technique de l'industriel – Avril 2020	
						- <i>Ribociclib + IANS vs tamoxifène</i> est coût-efficace dans 80 % des cas si la disposition à payer supérieure à 150 000 €/QALY.	
	Coûts totaux	AVGs	QALYs	RDCR			
				€/AVG	€/QALY		
Ribociclib + IANS	101 761	4,28	3,14	-	-		
IANS	30 152	3,85	2,77	168 850	194 362		
Tamoxifène	28 481	3,54	2,47	99 508	109 873		

IANS : Inhibiteur de l'Aromatase Non Stéroïdien ; AVG : Années de vies gagnées ; RDCR : Ratio Différentiel Coût Résultat ; QALY : Quality-adjusted life years

Frontière d'efficience



Analyse de sensibilité : analyses en scénario

- *Ribociclib + IANS vs IANS* : les principaux scénarios affectant la variabilité du RDCR sont : l'horizon temporel, l'extrapolation de la survie globale par une distribution Gumpertz et les utilités brutes issues de MMONALEESA-7 sans ajustement par un modèle statistique (modèle GEE).
- *ribociclib+IANS vs tamoxifène* : en plus des scénarios précédents, l'extrapolation de la survie globale par une RCS Weibull affecte la variabilité du RDCR.

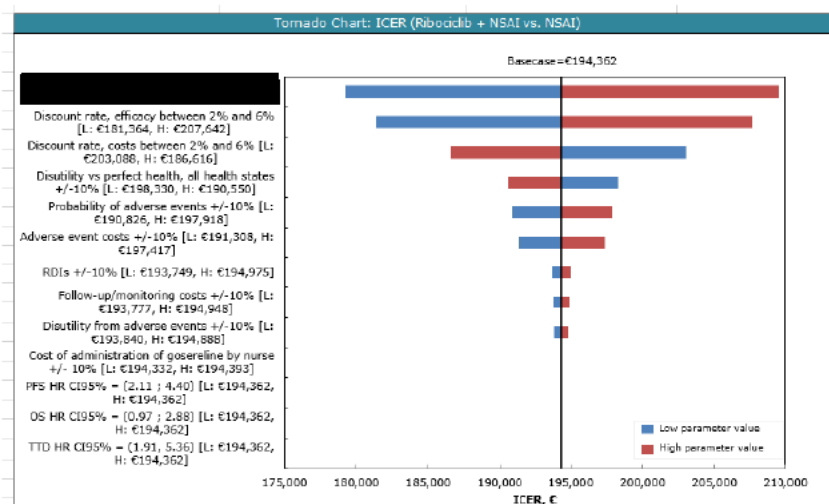
ribociclib+IANS vs IANS

Analyse de scénario	RDCR (en €/QALY)	Variation par rapport à l'analyse de référence (en %)
Analyse principale	194 362	
Horizon temporel de 5 ans	219 215	12,79
OS – Gompertz	219 739	13,06
Utilités issues de ML-7 sans ajustement par un modèle statistique (GEE)	197 954	1,8

Analyse de sensibilité déterministe : analyse sur la variabilité des paramètres

- *ribociclib + IANS vs IANS* : les paramètres dont la variation impacte le plus la valeur du RDCR sont : le coût d'acquisition de ribociclib, le taux d'actualisation, les utilités des états de santé ainsi que l'incidence des EI.

Diagramme de Tornado - Source : rapport technique de l'industriel – Juillet 2020



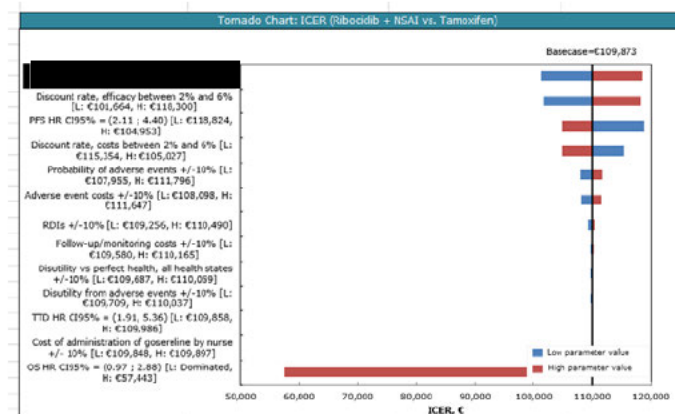
- *ribociclib+IANS vs tamoxifène*

Analyse de scénario	RDCR (en €/QALY)	Variation par rapport à l'analyse de référence (en %)
Analyse principale	109 873	
Horizon temporel de 5 ans	133 485	21,49
SG – Gompertz	403 846	267,56
SG -RCS Weibull	132 222	20,34
Utilités issues de ML-7 sans ajustement par un modèle statistique	161 586	47

- *ribociclib + IANS vs tamoxifène* : le paramètre dont la variation impacte le plus la valeur est le HR de la SG. Lorsque celui-ci varie entre 0,97 et 2,88, le RDCR observé varie entre 57 433 €/QALY et ribociclib + IANS dominé.

Un HR=0,97 implique que tamoxifène est plus efficace et moins cher que ribociclib+ IANS. Les autres paramètres sont le taux d'actualisation, le coût d'acquisition de ribociclib ainsi que la variation du HR de la PFS.

Diagramme de Tornado Source : rapport technique de l'industriel – Juillet 2020



Impact de la variation du prix du ribociclib sur le RDCR (ribociclib+IANS) vs IANS

Prix de ribociclib	RDCR (en €/QALY)	Variation vs. AR (en %)
██████████ (€)	208 871	+ 7,46
██████████ (€)	194 362	NA
██████████ (€)	179 854	-7,46
██████████ (€)	165 346	-14 ,93

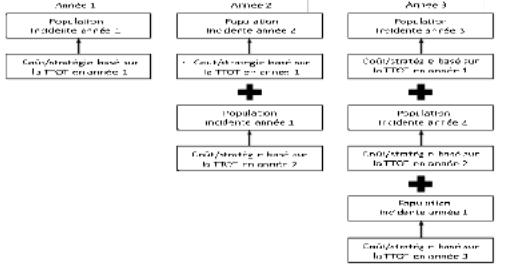
Impact de la variation du prix du ribociclib sur le RDCR (ribociclib+IANS) vs tamoxifène

Prix de ribociclib	RDCR (en €/QALY)	Variation vs. AR (en %)
██████████ (€)	117 887	7,29
██████████ (€)	109 873	NA

		€)	101 858	-7,29
		€)	93 844	-14,59

3. Annexe 4 – Synthèse de l'analyse critique de l'analyse d'impact budgétaire

Évaluation déposée par l'industriel		Analyse critique SEESP																					
Objectif																							
Évaluer l'impact de ribociclib sur les dépenses de l'Assurance Maladie à un horizon de 5 ans en France (2020 à 2024) pour la prise en charge de femmes en pré ou péri-ménopause ayant un cancer du sein RH+/HER2- au stade localement avancé ou métastatique et en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique.		L'objectif est cohérent avec la demande de remboursement et la sous-indication de l'AMM faisant l'objet d'une réévaluation par la CT.																					
Choix structurants																							
Perspective : Assurance Maladie Obligatoire Horizon temporel : 5 ans (2020 – 2024). Actualisation : Aucune.		Conforme. Le choix d'un horizon temporel de 5 ans est recevable.																					
Population Cible																							
- Population cible de ribociclib +IANS : - 210 à 500 patientes éligibles à une hormonothérapie au stade métastatique d'emblée ; - 500 à 630 patientes éligibles à une hormonothérapie de 1^{re} ligne au stade métastatique à la suite d'une rechute tardive ou précoce d'une hormonothérapie adjuvante. - Population totale éligible : entre 710 et 1130 - Patients : population concernée par l'indication <table><tr><th></th><th>2020</th><th>2021</th><th>2022</th><th>2023</th></tr><tr><td>Population cible</td><td>926</td><td>928</td><td>931</td><td>934</td></tr><tr><td>Borne inférieure</td><td>714</td><td>716</td><td>719</td><td>721</td></tr><tr><td>Borne supérieure</td><td>1137</td><td>1140</td><td>1144</td><td>1147</td></tr></table>			2020	2021	2022	2023	Population cible	926	928	931	934	Borne inférieure	714	716	719	721	Borne supérieure	1137	1140	1144	1147	Acceptable (avis CT, 9 Septembre, 2019).	
	2020	2021	2022	2023																			
Population cible	926	928	931	934																			
Borne inférieure	714	716	719	721																			
Borne supérieure	1137	1140	1144	1147																			
Modèle AIB																							
Le modèle d'impact budgétaire (MIB) repose sur une approche incidente.		- L'approche adoptée pour le calcul de l'impact budgétaire est acceptable. - Le MIB repose sur une hypothèse simplifiant la structure du modèle : absence de décès. Il est regrettable que cette hypothèse (renseignant sur les sorties annuelles du modèle) ne soit pas testée dans les analyses de sensibilité en scénario.																					

 Les inputs du modèle sont : - le nombre de patients incidents traités chaque année pour chaque stratégie thérapeutique et estimé à partir des parts de marché ; - les coûts liés aux traitements (les coûts d'acquisition des traitements ; les coûts d'administration des traitements ; les coûts de suivi de traitements ; les coûts des effets indésirables liés aux traitements) ; - les durées sous traitement.	
Scénarios d'interventions comparés Deux scénarios ont été comparés : - Scénario sans introduction de ribociclib + IANS sur le marché : ○ sont disponibles : IANS (anastrozole ou Létrozole), Inhibiteur de la liaison de l'estradiol avec ses récepteurs (tamoxifène) ; - Scénario avec introduction de ribociclib + IANS sur le marché : ○ sont disponibles : IANS (anastrozole ou létrozole), Inhibiteur de la liaison de l'estradiol avec ses récepteurs (Tamoxifène) et ribociclib + IANS (létrozole ou anastrozole).	Les options thérapeutiques intégrées dans les scénarios de l'AIB sont identiques à celles incluses dans l'analyse de l'efficience et soulèvent les mêmes interrogations quant à l'intégration des données actuelles portant sur le tamoxifène (notamment l'utilisation de l'extrapolation de la durée sous traitement de tamoxifène extraite à partir du modèle Cox utilisé dans la spécification de la population d'analyse du modèle de l'efficience).
Parts de marché Sources - Traitements pré-progression : estimation de l'industriel fondée sur l'article de Saux et al, 2019 et hypothèses. - Traitements post-progression : estimation de l'industriel fondée sur une étude de marché (IPSOS, 2019).	- Le rationnel des parts de marché associées à la première ligne de traitement n'est pas explicité : ○ Les parts de marché des IANS sont plus importantes que celles du tamoxifène alors que les IANS sont des hormonothérapies non remboursées et ne disposant pas d'AMM dans l'indication étudiée, et que le tamoxifène est un comparateur pertinent et remboursé ;

Traitements pré-progression

Comparateur	2020	2021	2022	2023	2024
Sans introduction de ribociclib (%)					
Ribociclib + IANS	0	0	0	0	0
Letrozole + Gosereline	39	39	39	39	39
Anastrozole + Gosereline	39	39	39	39	39
Tamoxifène + Gosereline	23	23	23	23	23
Avec introduction ribociclib (%)					
Ribociclib + IANS					
Letrozole + Gosereline					
Anastrozole + Gosereline					
Tamoxifène + Gosereline					

Traitements post-progression

Sans introduction de ribociclib (%)					
Comparateur	2020	2021	2022	2023	2024
Ribociclib + IANS	0	0	0	0	0
Létrozole + IANS	3	3	3	3	3
Anastrozole + IANS	3	3	3	3	3
Tamoxifène + IANS	5	5	5	5	5
Fulvestrant	1	1	1	1	1
Palbociclib + Fulvestrant	4	4	4	4	4
Exemestane	5	5	5	5	5
Everolimus + Exemestane	4	4	4	4	4
Palbociclib + Letrozole	6	6	6	6	6
Chimiothérapies	62	62	62	62	62
Abemaciclib	2	2	2	2	2
Palbociclib	6	6	6	6	6
Après introduction de ribociclib (%)					
Comparateur	2020	2021	2022	2023	2024

- La répartition égale entre les IANS (anastrozole et létrozole) n'est pas justifiée ;
- L'évolution du rythme de diffusion de l'introduction de ribociclib n'est pas argumentée.

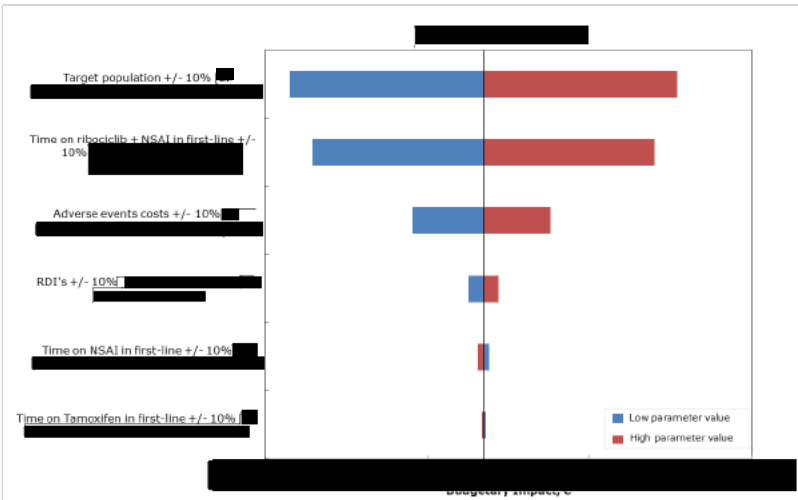
Ribociclib + IANS	■	■	■	■	■
Létrozole + IANS	■	■	■	■	■
Anastrozole + IANS	■	■	■	■	■
Tamoxifène + IANS	■	■	■	■	■
Fulvestrant	■	■	■	■	■
Palbociclib + Fulvestrant	■	■	■	■	■
Exemestane	■	■	■	■	■
Everolimus + Exemestane	■	■	■	■	■
Palbociclib + Letrozole	■	■	■	■	■
Chimiothérapies	■	■	■	■	■
Abemaciclib	■	■	■	■	■
Palbociclib	■	■	■	■	■

Intégration des données cliniques	
<u>Durée sous traitement</u> : cf. analyse de l'efficience (durée sous traitement pour les stratégies comparées). <u>Tolérance</u> : - Effets indésirables de grades 3 – 4 de l'étude MONALEESA-7. - Les EI dont l'incidence est $\geq 5\%$ pour tous les comparateurs d'intérêt.	- Les données cliniques utilisées dans le calcul des coûts liés à la pathologie dans l'AIB sont issues de l'analyse de l'efficience et soulèvent les mêmes commentaires que ceux de l'analyse de l'efficience. - Concernant la tolérance, la critique de l'exclusion des EI de grades 1-2 reste valable dans le cas de l'analyse de l'impact budgétaire.
Identification, mesure et valorisation des coûts	
- Les postes de coûts inclus dans l'AIB sont : - o les coûts d'acquisition des traitements ; - o les coûts d'administration des traitements ; - o les coûts de suivi des patients ; - o les coûts de transport des patients ; - o les coûts des événements indésirables. - Les coûts de soins de fin de vie ne sont pas pris en compte dans le modèle car ils sont liés à la progression de la maladie.	- La valorisation des coûts hospitalier repose sur les tarifs des GHM, conformément à la perspective retenue dans l'AIB. - Les coûts de transport n'ont pas été intégrés dans les coûts de suivi médical. Il est regrettable qu'une analyse de sensibilité en scénario sur cette hypothèse n'ait pas été réalisée. - Les limites liées à l'estimation de la durée sous traitement, la répartition des traitements ultérieurs, les fréquences d'EI et l'estimation de la SSP (utilisée pour la durée d'application des coûts de suivi) ne sont pas rappelées ici mais s'appliquent aux estimations de coûts implémentées dans l'AIB.

- Des ajustements ont été faits pour assurer la cohérence avec la perspective de l'assurance maladie (ex. valorisation des consultations et des coûts hospitaliers, prise en compte seulement des coûts de transport remboursés par l'assurance maladie).	
Analyse de l'incertitude	
Analyses de sensibilité conduites : - variation arbitraire de +/- 10% sur les variables du modèle ; - prix de ribociclib (TTC): -10%, -20%, 10% ; - analyses de sensibilité en scénario : rythme de diffusion de de ribociclib, parts de marché.	Il est difficile d'apprécier la qualité des analyses de sensibilité à cause de la définition des limites inférieure et supérieure des paramètres en fonction de valeurs arbitraires.

4. Annexe 5 - Synthèse des résultats et des principales sources d'incertitude de l'analyse d'impact budgétaire

Les résultats présentés ci-dessous sont à interpréter dans le cadre strict des choix méthodologiques présentés en annexe 7.

Analyse de référence						Analyse de sensibilité
- La population cible cumulée sur 5 ans a été estimée à 4 655 patients (soit 931 patients par an). - La population rejointe cumulée sur 5 après introduction de ribociclib a été estimée à [REDACTED]. - L'impact budgétaire cumulé sur 5 ans de l'introduction de ribociclib est estimé à [REDACTED] €. - L'impact budgétaire est essentiellement porté par le coût d'acquisition de ribociclib qui représente environ 60% de l'impact budgétaire. - La gestion des EI représente environ 19% de l'impact budgétaire.						- Les paramètres testés entrainant la plus forte variation sur l'impact budgétaire sont : la taille de la population cible et le prix d'acquisition de ribociclib.
Diagramme de Tornado - Rapport technique de l'industriel - Juillet 2020						
						
- En baissant le PPTTC de ribociclib de 20%, l'impact budgétaire cumulé sur 5 ans diminue [REDACTED] €, soit une baisse de 15% de l'AIB. - La variation des proportions des patientes recevant un traitement de 2^e ligne affecte fortement la variabilité de l'impact budgétaire.						

Postes de coûts	2020	2021	2022	2023	2024
Sans ribociclib					
Acquisition	1 625 190	2 344 467	2 351 501	2 358 555	2 365 631
Administration	101 535	143 808	144 240	144 673	145 107
Gestion des EI	526 136	527 714	529 298	530 885	532 478
Suivi médical	464 328	685 082	687 137	689 199	691 266
Coûts totaux	2 717 189	3 701 072	3 712 175	3 723 312	3 734 482
Avec ribociclib					
acquisition	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
administration	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Gestion des EI	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Suivi médical	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Coûts totaux	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Impact budgétaire	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

	Δ prix ribo- ciclib	2020	2021	2022	2023	2024
	AR					
	$\Delta = \blacksquare\%$					
	$\Delta = \blacksquare\%$					
	$\Delta = \blacksquare\%$					
	$\Delta = \blacksquare\%$					
<u>Abréviations</u> : Δ : variation						
	Hypothèses	2020	2021	2022	2023	2024
	AR					
	Diffusion lente de ri- bociclib					
	Diffusion ra- pide de r bo- ciclib					
	50% des pa- tientes reçoivent un trt de 2 ^e ligne					
	100% des patientes re- çoivent un trt de 2 ^e ligne					

5. Annexe 6 – Analyse critique détaillée de l'étude d'efficacité

5.1. Objectif de l'étude d'efficacité

La soumission a pour objectif d'analyser l'efficacité en termes de ratio coût-utilité et coût-efficacité de ribociclib + IANS dans la prise en charge des femmes en pré ou péri-ménopause ayant un cancer du sein RH+/HER2- au stade localement avancé ou métastatique en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme.

Analyse HAS

L'objectif de l'étude est cohérent avec la demande de remboursement et la sous-indication de l'AMM.

5.2. Choix structurants

5.2.1. Analyse économique et le choix du critère de résultat

L'analyse de référence repose sur une analyse coût-utilité fondée sur la durée de vie ajustée sur la qualité (QALY) comme critère de résultat. Une analyse de type coût-efficacité, reposant sur un critère de résultats exprimés en années de vie gagnées, a été réalisée.

Analyse de la HAS

Le choix d'une analyse de référence de type coût-utilité et d'une analyse coût-efficacité prenant l'année de vie gagnée comme critère de résultat est conforme aux recommandations méthodologiques de la HAS.

5.2.2. Perspective

La perspective retenue pour l'évaluation de l'efficacité est collective. La valorisation des coûts repose sur l'identification de l'ensemble des ressources consommées par la production des interventions étudiées, quel qu'en soit le financeur (ex. Assurance maladie, patients). Le cancer du sein étant une Affection Longue Durée (ALD), le reste à charge des patients n'est pas considéré. Les conséquences de la maladie pour l'entourage du patient ne sont pas intégrées en raison de l'absence de données.

Analyse de la HAS

La perspective adoptée est acceptable dans le cadre de ce dossier.

5.2.3. Horizon temporel et actualisation

Le modèle repose sur un horizon temporel de 15 ans (après échange technique). Le cancer du sein RH+/HER2- au stade localement avancé ou métastatique est une maladie incurable avec un taux de survie à 5 ans d'environ 23,3%. Plusieurs horizons temporels (5, 10, 20 et 30 ans) ont été également considérés dans les analyses de sensibilité en scénario.

Les coûts et les résultats ont été actualisés au taux de 4 %. Des taux de 2,5% et 6% ont été considérés dans le cadre des analyses de sensibilité.

Analyse de la HAS

La HAS recommande de considérer un horizon temporel suffisamment long pour intégrer l'ensemble des différentiels de coûts et de résultats attendus.

Après échange technique, le choix d'un horizon temporel de 15 ans a été retenu en tenant compte des éléments suivants :

- il n'existe pas de données disponibles de long terme qui permettent de justifier le choix d'un horizon temporel plus long (ex. le choix initial de l'industriel d'un horizon de 30 ans). Le cancer du sein RH+/HER2- au stade localement avancé ou métastatique reste une maladie incurable avec un taux de survie à 5 ans d'environ 23,3% (avis CT, 4 septembre 2019) ;

- selon l'extrapolation initiale de l'industriel (avant échange technique), un pourcentage très faible de patientes de la cohorte est encore en vie dans le modèle à 15 ans, sauf pour ribociclib. Cependant, ce constat n'invalide pas le choix d'un horizon supérieur à 15 ans car ces proportions de survie globale reposent sur des hypothèses d'extrapolation faites par l'industriel et non sur des données réelles de survie (ex. données de mortalité issues d'une cohorte ou d'un registre) ;

Le choix de l'horizon temporel est testé en analyse de sensibilité pour évaluer l'impact sur les résultats compte tenu de la durée de suivi de l'étude et de l'incertitude affectant les données extrapolées ;

Les taux d'actualisation retenus sont conformes au guide HAS au moment du dépôt de l'évaluation économique.

5.2.4. Population d'analyse

La population de l'analyse est en adéquation à la demande de remboursement, c'est-à-dire la sous-indication de l'AMM de ribociclib + IANS portant sur les patientes non ménopausées atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2- sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme. Le design de la population de l'analyse utilisé par l'industriel se fonde sur :

- l'utilisation des données d'efficacité provenant de la sous-population ribociclib + IANS et placebo + IANS de l'essai clinique MONALEESA-7^a ;
- l'intégration du tamoxifène, comparateur pertinent dans la prise en charge de la sous-indication étudiée dans la population d'analyse en effectuant un ajustement statistique permettant d'estimer des HR indispensables à la comparaison de ribociclib+IANS et du bras placebo+tamoxifène. **En raison de l'absence de randomisation entre ribociclib+IANS et placebo + tamoxifène**, l'industriel a utilisé un modèle de Cox afin d'ajuster les caractéristiques à l'inclusion des patientes pour prendre en compte les facteurs pronostiques aux traitements ribociclib + IANS vs placebo+ tamoxifène. Les facteurs d'ajustement considérés, en plus de la classe de traitement étaient l'âge, l'ethnicité, le statut de novo du diagnostic, la chimiothérapie, les opérations, la radiothérapie, les sites de métastases, l'état viscéral, le score ECOG, l'absence d'hormonothérapie précédent le traitement et les métastases osseuses. Les HR obtenus à partir du modèle de Cox sont ainsi utilisés pour la comparaison ribociclib + IANS avec placebo + tamoxifène. Ces HR reposent sur la validité de l'hypothèse des risques proportionnels de la survie sans progression et de la survie globale.

^a L'essai MONALEESA-7 compare ribociclib+IANS ou ribociclib+tamoxifène à IANS + placebo ou placebo + tamoxifène. Les patientes étaient stratifiées en fonction de l'hormonothérapie associée (IANS ou tamoxifène).

L'analyse de la population de l'essai MONALEESA-7 (ribociclib + IANS/tamoxifène vs IANS/tamoxifène) est présentée dans le cadre d'une analyse complémentaire.

Analyse de la HAS

La population d'analyse considérée par l'industriel n'est pas identique à celle de la sous-population de l'essai MONALEESA-7 qui correspond à la sous-indication l'AMM pour laquelle l'industriel revendique une ASMR III.

La comparaison ribociclib + IANS vs IANS relative à la sous-population de l'essai MONALEESA-7 est bien conforme à la sous-indication de l'AMM et à la population de remboursement.

Cependant :

- La comparaison ribociclib+IANS vs tamoxifène pose problème puisque les patientes du sous-bras ribociclib+IANS n'ont jamais été comparées à celles du sous-bras placebo+tamoxifène (cf. design de l'étude MONALEESA-7 et pré-spécification des sous-populations d'analyse dans le dossier clinique). L'essai était stratifié sur les hormonothérapies (IANS, tamoxifène) et les deux sous-populations de l'essai étaient : ribociclib + IANS vs placebo+IANS et ribociclib + tamoxifène vs placebo + tamoxifène. La sous population ribociclib+tamoxifène vs placebo+tamoxifène ne peut pas être considérée dans l'analyse car l'association de ribociclib au tamoxifène ne fait pas partie de l'AMM, seule l'association à un inhibiteur de l'aromatase est autorisée ;

- la tentative d'inclure le tamoxifène dans la population d'analyse en considérant une comparaison artificielle de ribociclib au tamoxifène n'est pas acceptable. En effet, cette comparaison ne repose ni sur **une comparaison directe fondée sur des données randomisées, ni (a minima) sur des résultats de méta-analyses (fondées sur des données randomisées)**. L'ajustement proposé par l'industriel via un modèle statistique (i.e. modèle de Cox) ne permet pas de pallier l'absence d'une **comparaison directe et randomisée** entre ribociclib+IANS et placebo+tamoxifène. La disponibilité de données de méta-analyses robustes aurait certainement permis une comparaison indirecte ne rompant pas la randomisation entre ribociclib + IANS et tamoxifène, mais ces méta-analyses ne pouvaient pas être robustes en raison de la très forte hétérogénéité des populations (ménopausées et non ménopausées)^a identifiées dans la littérature et la spécificité de la sous-indication étudiée (portant sur les femmes non ménopausées) ;

- Au-delà des éléments précédents, et à titre secondaire, l'ajustement proposé par l'industriel pour estimer l'HR de la survie globale de ribociclib +IANS vs placebo+ tamoxifène ne vérifie pas l'hypothèse de risques proportionnels qui a été cependant retenue par l'industriel.

Compte tenu de ce qui précède :

- la spécification de la population d'analyse intégrant les données portant sur tamoxifène n'est pas acceptable ;
- La comparaison de l'association ribociclib + IANS aux IANS pourrait être retenue uniquement comme une population d'analyse à titre exploratoire. Cette sous-population a été spécifiée dans le protocole de l'analyse

^a L'essai MONALEESA-7 est le premier essai randomisé portant sur des patientes non ménopausées dans indication de l'AMM analysée dans cette évaluation économique

statistique de l'essai MONALEESA-7, aucune méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha n'était prévue au protocole ;

- L'évaluation économique complémentaire porte sur l'analyse de la population de l'essai MONALEESA-7. Cette population repose sur le comparateur mixte ribociclib + IANS /tamoxifène. **Cette population d'analyse n'est non seulement pas superposable à la population de l'AMM mais peu pertinente dans le cadre de l'évaluation économique puisque : 1) elle intègre ribociclib + tamoxifène ; 2) elle intègre le comparateur mixte (IANS ou tamoxifène) or l'essai était stratifié sur IANS et tamoxifène.**

5.2.5. Stratégies comparées

L'intervention étudiée est ribociclib 600 mg (3 comprimés pelliculés de 200 mg) de ribociclib une fois par jour pendant 21 jours consécutifs suivis d'une interruption du traitement pendant 7 jours, constituant un cycle complet de 28 jours en association à IANS et un agoniste de la LH-RH.

600 mg (3 comprimés pelliculés de 200 mg) de ribociclib une fois par jour pendant 21 jours consécutifs suivis d'une interruption du traitement pendant 7 jours, constituant un cycle complet de 28 jours.

Le **tableau 1** identifie les stratégies incluses et non incluses dans l'évaluation de l'efficience. Les stratégies thérapeutiques incluses dans l'évaluation de l'efficience sont des **hormono-thérapies** :

- IANS (anastrozole et létrozole) ;
- Tamoxifène.

Les stratégies exclues étaient :

- Exemestane ;
- Fulvestrant ;
- IAN + Everolimus ;
- Palbociclib + létrozole ;
- Abemaciclib + fulvestrant.

Les données de la sous-population ribociclib + IANS vs IANS de l'essai MONALEEZA-7 sont utilisées pour obtenir les données d'efficacité de ribociclib + IANS et des IANS. Pour pallier l'absence de randomisation entre ribociclib + IANS et placebo + tamoxifène, un modèle statistique (modèle de Cox multivarié) a été utilisé (cf. **paragraphe population d'analyse**).

Selon l'industriel, au-delà de l'essai MONALEESA-7, aucune donnée spécifique à l'utilisation de ces traitements n'a été identifiée. Il n'existe pas non plus de données d'utilisation de l'association ribociclib + IANS en France. Par ailleurs, pour l'ensemble des patientes ayant un cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2- ménopausées et non ménopausées, la base ESME n'a à ce jour pas publié de données d'utilisation des inhibiteurs de CDK4/6.

Tableau 1 : Alternatives thérapeutiques retenues en analyse de référence. Source : rapport technique de l'industriel - Juillet 2020.

Traitements à considérer parmi les comparateurs	Recommandations par des sociétés savantes	Remboursement en France	Prise en compte dans l'analyse d'efficience ?	Prise en compte dans l'AIB ?
Létrozole	Oui	Non	Oui	Oui
Anastrozole	Oui	Non	Oui	Oui
Exemestane	Oui	Non	Non Justification : pas de remboursement en France et pas de données d'efficacité chez la femme non ménopausée.	Non
Tamoxifène	Oui	Oui	Oui	Oui
Fulvestrant	Oui	Non	Non Justification : pas de remboursement en France et pas de données d'efficacité chez la femme non ménopausée (BOLERO-2 réalisée chez les femmes ménopausées)	Non
IA+Everolimus	Oui	Non	Non Justification : - pas de remboursement en France ; - absence de données d'efficacité chez la femme non ménopausée (BOLERO-2 réalisée chez des femmes ménopausées).	Non
Palbociclib+létrozole	Oui	Non (avis CT du 20/03/2019)	Non. Justification : - refus de prise en charge chez les femmes non ménopausées par la CT ; - absence de données chez la femme non ménopausée (PALOMA-2 réalisée avec 100 % de femmes ménopausées en 1 ^{re} ligne).	Non
Abemaciclib+fulvestrant	Oui	Non (avis CT du 12/12/2018) ⁷	Non. Justification : - refus de prise en charge chez les femmes non ménopausées par la CT ; - réseau déconnecté ; - pas de données uniquement chez les femmes non ménopausées et en 1 ^{re} ligne (MONARCH-2 majoritairement chez des femmes ménopausées).	Non

Abréviations : AIB : Analyse d'impact budgétaire, CT : Commission de Transparence, IA : inhibiteurs de l'aromatase, ESMO : European Society Medicines Agency

Analyse de la HAS

La méthode de sélection des comparateurs est clairement présentée suite à l'échange technique.

Les arguments d'exclusion des comparateurs (fulvestrant, l'exemestane, IAN+everolimus, palbociclib+létrozole et Abemaciclib+fulvestrant) mentionnés dans le **tableau 1** sont recevables.

Tamoxifène est le seul comparateur pertinent dans l'indication évaluée. Toutefois, il ne pouvait pas être intégré dans la population d'analyse fondée sur les données actuelles de l'industriel (cf. **analyse critique de la population d'analyse**). Par ailleurs, la portée des IANS (létrozole ou anastrozole) comme comparateurs de ribociclib + IANS est limitée par les considérations suivantes :

- létrozole ou anastrozole proviennent d'analyses exploratoires de sous-groupes (cf. analyse critique de la population d'analyse) ;
- létrozole dispose d'une AMM chez les femmes non ménopausées dans une indication restreinte chez les patientes préalablement traitées par des antiestrogènes (excluant donc les patientes diagnostiquées d'emblée au stade avancé) et pour lesquelles une ménopause artificielle est obtenue ; et l'anastrozole ne dispose pas d'une AMM chez les femmes non ménopausées^a ;
- l'absence de données françaises en vie réelle fournies par l'industriel renseignant sur l'utilisation des IANS (inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdien) tels que létrozole ou anastrozole) dans le cadre de la sous-indication analysée.

Compte tenu de ce qui précède, **le périmètre des comparateurs pertinents** est fortement :

- réduit à cause de la non-pertinence statistique d'inclure tamoxifène dans les stratégies comparées (absence de comparaison directe ou indirecte robuste de ribociclib en association aux IANS ou au tamoxifène, cf. **population d'analyse**) ;
- incertain à cause de l'absence d'AMM de certains IANS (létrozole) ou du périmètre très limité de la prise en charge des IANS (anastrozole).

5.3. Modélisation

5.3.1. Population simulée

Description de la population simulée

Les caractéristiques de la population simulée à l'entrée du modèle reposent sur celles des patientes de l'essai MONALEESA-7 (**tableau 2**). Selon l'industriel :

^a Avis CT juillet 2020

- aucune donnée française n'a été publiée dans la population du remboursement, soit chez les femmes pré-ménopausées françaises atteintes d'un cancer du sein à un stade localement avancé ou métastatique ;
- aucune donnée de pratique réelle n'est disponible chez les patientes en pré-ménopause atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2. Selon l'industriel, il n'a pas été possible de collecter de données de la base ESME (Épidémio-Stratégie Médico-Economique) sur la population de l'indication étudiée.

Tableau 2 : Sélection de caractéristiques des patientes - Essai clinique MONALEESA-7 - Population du remboursement – Source : rapport technique de l'industriel - Juillet 2020

Caractéristiques	Ribociclib+IANS	Placebo+IANS
Age moyen (minimum-maximum)	42,2 (25-58)	43,6(29-58)
Type de cancers du sein		
RH+/HER2-	248 (100 %)	247 (100 %)
Grade histologique – n (%)		
Bien différencié (bas grade)	22 (8,9)	20 (8,1)
Moyennement différencié	108 (43,5)	108 (43,7)
Peu différencié	70 (28,2)	66 (26,7)
Indifférencié	1 (0,4)	2 (0,8)
Inconnu	47 (19,0)	51 (20,6)
Manquant	Non renseigné	Non renseigné
Stade de la maladie au diagnostic initial – N (%)		
0	3 (1,2)	1 (0,4)
I	22 (8,9)	26 (10,5)
II	81 (32,7)	77 (31,2)
III	59 (23,8)	60 (24,3)
IV	79 (31,9)	71 (28,7)
Inconnu	4 (1,6)	12 (4,9)

Analyse de la représentativité de la population simulée

L'industriel mentionne l'absence de données de pratique réelle chez les patientes en pré-ménopause atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2. Un expert clinique sollicité par l'industriel (au cours de la période d'échange technique) affirme que les caractéristiques de l'étude de MONALEESA-7 sont représentatives de celles des françaises pré/péri-ménopausées atteintes du cancer du sein HR+/HER2.

Analyse de la HAS

La faible taille de l'échantillon de patientes françaises (n=18) de l'essai MONALEESA-7 rend la comparaison de leurs caractéristiques avec celles de la population simulée peu pertinente.

L'absence de données françaises de pratique réelle chez les patientes en pré-ménopause atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2 ne permet pas de confirmer la représentativité de la population simulée à la population dans la prise en charge de la pathologie étudiée. L'avis d'un expert est insuffisant pour explorer l'incertitude sur la représentativité de toutes caractéristiques de la population simulée par rapport à la population française en question.

5.3.2. Structure du modèle

► Type de modèle et états modélisés

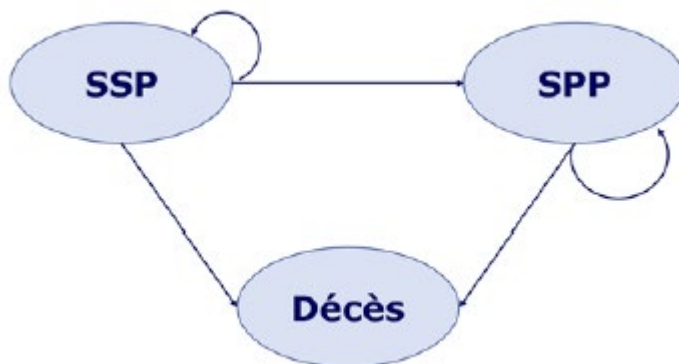
Type de modèle

Un modèle de cohorte de type « aire sous la courbe » est proposé.

États du modèle

Trois états de santé distincts et mutuellement exclusifs sont définis : « survie sans progression » (SSP), « progression » (PP) et « décès » (cf. **Figure 1**).

Figure 1 : Structure du modèle. Source : rapport technique de l'industriel - Juillet 2020



Les patientes rentrent dans le modèle au moment de l'initiation du traitement dans l'état pré-progression. La distribution des patientes au cours du temps dans les 3 états de santé est estimée à partir des courbes de survie globale (SG) et de survie sans progression (SSP) extrapolées. A chaque instant t, la proportion de patients dans l'état de santé (SPP) correspond à la différence entre la SG et la SSP : $SPP(t) = SG(t) - SSP(t)$. La proportion de patients dans l'état de santé décès correspond à la différence entre la totalité des patients et les patients en survie globale.

► Événements intercurrents du modèle

Les événements intercurrents du modèle sont les effets indésirables et les arrêts de traitement.

Événements indésirables

Les événements indésirables (EI) pris en compte dans le modèle sont les EI toutes causes de grades 3 – 4 et ayant une incidence d'au moins 5 % pour l'association ribociclib+IANS et tous les comparateurs d'intérêt (i.e. IANS, tamoxifène). Selon l'industriel, les EI de grades 1 - 2 n'ont pas été pris en compte, car ils ne sont pas associés à un coût élevé ou à une baisse de qualité de vie importante.

Les taux d'incidence des EI de grades 3 - 4 sont estimés en se fondant sur les données de l'essai MONALEESA-7. L'analyse de référence (population de remboursement) porte sur la sous-population ribociclib + IANS vs IANS et un sous-groupe de l'essai MONALEESA-7 relatif au tamoxifène. L'analyse complémentaire porte sur la population de l'essai MONALEESA-7.

L'impact en termes de désutilité et de coût est pris en compte au cours du 1^{er} cycle du modèle.

Arrêts de traitement

Le traitement est poursuivi jusqu'à l'arrêt tel qu'observé et modélisé (cf. section **estimation d'occurrence des événements**).

Analyse de la HAS

Type de modèle

Le choix d'un modèle de type aire sous la courbe est acceptable.

Description des états du modèle

Les états du modèle sont clairement définis et cohérents avec l'histoire naturelle de la maladie et les critères d'évaluation de survie l'étude clinique MONALEESA-7.

Arrêts de traitement

La méthode retenue dans l'analyse de référence risquerait de favoriser la sous-estimation des coûts d'acquisition de ribociclib (cf. section analyse critique de la section **Estimation d'occurrence des événements intercurrents**). L'impact de cette méthode sur le RDCR demeure inconnu. Aucune analyse de sensibilité en scénario n'a été proposée à ce propos.

Seuls les EI toutes causes de grades 3 - 4 ayant une fréquence ≥ 5 % ont été intégrés au cours du 1^{er} cycle du modèle. Cette hypothèse simplifiant la modélisation du modèle n'est pas conservatrice (cf. section analyse critique de la section **Estimation d'occurrence des événements intercurrents**).

5.3.3. Prise en compte de la dimension temporelle

Durée de simulation

La durée de simulation correspond à l'horizon temporel. Elle est fixée à 15 ans dans l'analyse de référence.

Durée des cycles du modèle

La durée d'un cycle dans le modèle est 28 jours, permettant de considérer les différentes fréquences d'administration des traitements pris en compte dans l'analyse. Une correction de demi-cycle est appliquée.

Méthodes d'extrapolation des données disponibles

Les données de SSP et de SG des stratégies comparées ont été extrapolées en se fondant sur l'algorithme de Latimer (DSU NICE, 2013). Le choix de la méthode d'extrapolation repose sur :

- la vérification de l'hypothèse des risques proportionnels sur les données de l'essai MONALEESA-7 (test de non-proportionnalité, courbes de log risques cumulés et examen des résidus de Schoenfeld) ;
- l'estimation de modèles paramétriques d'extrapolation (dépendants ou indépendants selon la vérification de l'hypothèse des risques proportionnels) en retenant les modèles présentant les meilleurs ajustements sur la base des critères AIC, AICc et BIC ;
- l'inspection visuelle et évaluation de la pertinence clinique des extrapolations ;
- la validation à partir de données externes de long terme afin d'identifier le meilleur modèle lorsque celles-ci sont disponibles.

Les distributions paramétriques suivantes ont été prises en compte : la distribution exponentielle ; la distribution de Weibull ; la distribution Log-logistique ; la distribution Log-normale ; la distribution de Gompertz ; la distribution Gamma généralisée et la distribution Spline cubique restreinte (RCS).

Après échange technique, l'industriel a confirmé que l'analyse de l'extrapolation de la survie dans l'analyse de référence repose sur une hypothèse considérant qu'il n'y a pas de différence de survie globale entre les traitements au-delà de la fin de la période d'analyse.

Analyse de la HAS

La durée de simulation

Une durée de simulation de 15 ans est acceptable (cf. analyse horizon temporel).

La durée des cycles

La durée des cycles (28 jours) est cohérente au regard des posologies des traitements étudiés.

Les méthodes d'extrapolation

La description des étapes de l'extrapolation de la survie est claire.

La vérification de l'hypothèse de proportionnalité repose sur une méthodologie acceptable : examen visuel à l'aide des courbes de survie et du logarithme de risque cumulé (log-cumulative hazard plot). Le test statistique de non-proportionnalité des risques est réalisé pour chaque comparateur pour la SSP et la SG de sous-indication de l'AMM.

En cas de conclusion différente sur les critères d'ajustement AIC, AICc^a et BIC l'industriel utilise le critère d'ajustement BIC parmi les critères de sélection de la meilleure distribution d'extrapolation de la survie. En effet, le BIC pénalise les modèles avec un plus grand nombre de paramètres à estimer et permettrait d'éviter l'incertitude induite en queue de distribution et optimiser les projections de survie à long terme. Cependant, l'usage de ce critère d'ajustement statistique pour sélectionner le meilleur ajustement est discutable (Burnham et Anderson, 2004, Yang, 2005). Par exemple, Burnham et Anderson affirment que l'AIC et l'AICc possèdent certains avantages théoriques

^a AICc : critère d'information d'Akaike corrigé

sur le BIC : 1) l'AIC et AICc sont dérivés des principes de la théorie de l'information au contraire du BIC ; 2) les hypothèses sous-tendant la dérivation du BIC sont discutables ; 3) certaines de leurs simulations suggèrent que l'AICc serait en pratique plus performant que le BIC. Il est possible qu'un critère de sélection fondé sur les critères AIC et AICc soit plus conservateur que celui fondé sur le BIC mais la décision de tester (après l'échange technique) 4 distributions (en plus de celle l'analyse de référence) dans les analyses de sensibilité en scénario est recevable.

5.3.4. Estimation de la proportion de patients dans les états du modèle

Les proportions de patients dans chacun des trois états modélisés, à chaque instant de la simulation, ont été estimées à partir des aires sous les courbes de SSP et de SG.

- La proportion de patients dans l'état SSP (% SSP) est estimée directement par la méthode de l'aire sous la courbe. Les courbes de SSP de ribociclib + IANS et IANS sont construites à l'aide de la courbe de Kaplan-Meier de ribociclib + IANS (données individuelles observées dans la sous-population ribociclib+IANS vs IANS). La courbe de SSP de tamoxifène est obtenue après avoir réalisé un modèle de Cox multivarié permettant d'estimer l'HR ribociclib + IANS vs placebo + tamoxifène.
- La proportion de patients vivants (% vivants) est estimée directement par la méthode de l'aire sous la courbe. Les courbes de SG pour ribociclib + IANS et IANS sont construites à l'aide des courbes de Kaplan-Meier (données individuelles observées dans la population d'analyse extraite de l'essai clinique MONALEESA-7) et ensuite par extrapolation selon la méthode décrite ci-avant. La courbe de SG de tamoxifène est obtenue après avoir réalisé un ajustement statistique (modèle de Cox) ribociclib + IANS vs IANS\ tamoxifène permettant d'estimer l'HR comparant ribociclib + IANS à tamoxifène et ensuite par extrapolation selon la méthode décrite ci-avant.
- La proportion de patients dans l'état SPP (% SPP) est estimée indirectement à partir de la courbe de survie sans progression et de la courbe de SG.

$$\% PP = (\% \text{ vivant}) - (\% SPP)$$
- La proportion de patients dans l'état de santé « décès » est estimée à partir du calcul de l'aire sous la courbe de survie globale $\% \text{ Décès} = 1 - (\% \text{ vivants})$.

► Sources de données

Les données d'efficacité mobilisées dans le modèle sont extraites de l'essai MONALEESA-7. Les données de la population d'analyse (population de remboursement) sont extraites de la sous-population analysant ribociclib en association à un IANS seulement. L'analyse complémentaire repose sur la population ITT FAS (*Full Analysis Set*) de l'essai MONALEESA-7.

MONALEESA-7 est un essai clinique de phase III multicentrique ayant inclus 672 patients, dont 18 patientes françaises dans 8 centres investigateurs. Les principales caractéristiques et résultats sont présentés dans le **tableau 3**.

Tableau 3 : Caractéristiques et résultats de l'essai MONALEESA-7. Source : rapport technique de l'industriel -Rapport technique de l'industriel - Juillet 2020

Méthodologie		
Population d'étude	Femmes péri-ménopausées atteintes d'un cancer du sein avancé présentant des récepteurs hormonaux positifs et des récepteurs HER2 négatifs et n'ayant pas été traitées par hormonothérapie pour leur maladie au stade avancé.	
Schéma expérimental	Patients non ménopausées avec cancer du sein avancé HR+/HER2- Patients naïves de traitement par hormonothérapie pour leur maladie au stade avancé R a n d o m i s a t i o n Ribociclib 600 mg (J1 à J21 par cycle de 28 jours) + goseréline en implant SC (3,6 mg à J1) + tamoxifène (20 mg per os 1 fois par jour) OU un inhibiteur de l'aromatase per os (20 mg par jour de létrozole ou 1 mg par jour d'anastrozole) (N=335) OU Placebo (J1 à J21 par cycle de 28 jours) + goseréline en implant SC (3,6 mg à J1) + tamoxifène (20 mg per os 1 fois par jour) OU un inhibiteur de l'aromatase per os (20 mg par jour de létrozole ou 1 mg par jour d'anastrozole) (N=337) Arrêt du traitement suite à une toxicité Arrêt du traitement suite à une progression Evaluation continue de l'efficacité Survie Survie	
Critère de jugement principal	Le critère de jugement principal est la survie sans progression (SSP), définie par le délai entre la date de randomisation et la date d'observation d'une progression de la maladie évaluée par l'investigateur ou du décès de la patiente (toutes causes confondues).	
Critère de jugement secondaire clé	Le critère de jugement secondaire clé est la survie globale (OS) définie par le délai entre la date de randomisation et la date de décès de la patiente (toutes causes confondues).	
Résultats		
Cut-off des analyses ^a	L'analyse de la survie globale présentée dans ce dossier a été réalisée à la date d'extraction de la base de données du 30 novembre 2018. A cette date, 192 décès avaient été rapportés. La limite de significativité du critère secondaire ayant été dépassée lors de cette analyse (seuil de significativité : p=0,01018), cette dernière est considérée comme l'analyse finale de la survie globale, comme prévu dans le protocole.	
Survie sans progression (SSP)	Population totale -Essai MONALEESA-7	
		Ribociclib + IANS/tamoxifène
		Placebo + IANS/tamoxifène
	HR [IC ₉₅]	0,553 [0,441 ; 0,694]
	Médiane de SSP (mois)	23,8
		13,0
	Population de la sous-indication de l'AMM	
		Ribociclib + IANS
	Placebo + IANS	
	HR [IC ₉₅]	0,569, IC ₉₅ [0,436 ; 0,743]
	Médiane de SSP (mois)	27,5 mois
		18,3 mois
Survie globale	Population totale -Essai MONALEESA-7	
		Ribociclib + IANS/ tamoxifène
		Placebo + IANS/ tamoxifène

^a Aucune différence en termes de survie globale (critère secondaire hiérarchisé) n'a été mise en évidence par les résultats issus du premier cut-off (20 Août 2017).

	HR, [IC ₉₅]	0.712 [0,535, 0,948]	
	Médiane de SG (mois)	Non atteinte	40,9 mois ; IC95%= [37,8 ; NA]
	Population de la sous-indication de l'AMM		
		Ribociclib + IANS	Placebo + IANS
	HR, [IC ₉₅]	0,699 [0,501 ; 0,976]	
	Médiane de SG (mois)	Non atteinte	40,7 mois ; IC95%= [37,4 ; NA]

Abréviations : NA : non atteinte

Estimation des probabilités de la survie sans progression : population d'analyse principale (sous-population de l'AMM)

L'estimation de la proportion de patients en SSP pour IANS et ribociclib + IANS repose sur l'utilisation de données individuelles du sous-groupe de l'AMM (sous-population de l'essai clinique MONALEESA-7 comparant ribociclib + IANS à IANS). Concernant tamoxifène, la proportion de patients en SSP pour tamoxifène repose sur le HR de la SSP (HR=0,33, IC₉₅ = [0,23 ; 0,47] obtenu à partir du modèle de Cox ajusté ribociclib + IANS à placebo + tamoxifène.

L'estimation des probabilités de la SSP est fondée sur les courbes de Kaplan Meier jusqu'à la médiane de la SSP dans l'essai (12,93 mois) et sur des extrapolations au-delà de cette date de suivi.

L'hypothèse de non-proportionnalité des risques est vérifiée pour ribociclib + IANS vs IANS et ribociclib + IANS vs placebo + tamoxifène (examen visuel des courbes de Kaplan Meier, transformations log sur les courbes de risques cumulés de la survie sans progression, résidus de Shoenfeld, p-value du test de non-proportionnalité supérieure à 5%).

La meilleure distribution sélectionnée selon l'AIC, l'AICc et le BIC est la distribution Log-normale. Les 5 meilleures distributions paramétriques selon le BIC et les ajustements aux courbes Kaplan Meier sont les distributions Log-normale, Gamma Généralisée, RCS Log-normale, Exponentielle et Logistique (cf. **Figures 2-3**). Les distributions Gamma Généralisée, RCS Log-normale, Exponentielle et Logistique sont considérées dans les analyses de sensibilité en scénario.

Figure 2 : Critères AIC, AICc et BIC des distributions paramétriques de la SSP- Analyse principale - Source : rapport technique de l'industriel - Juillet 2020.

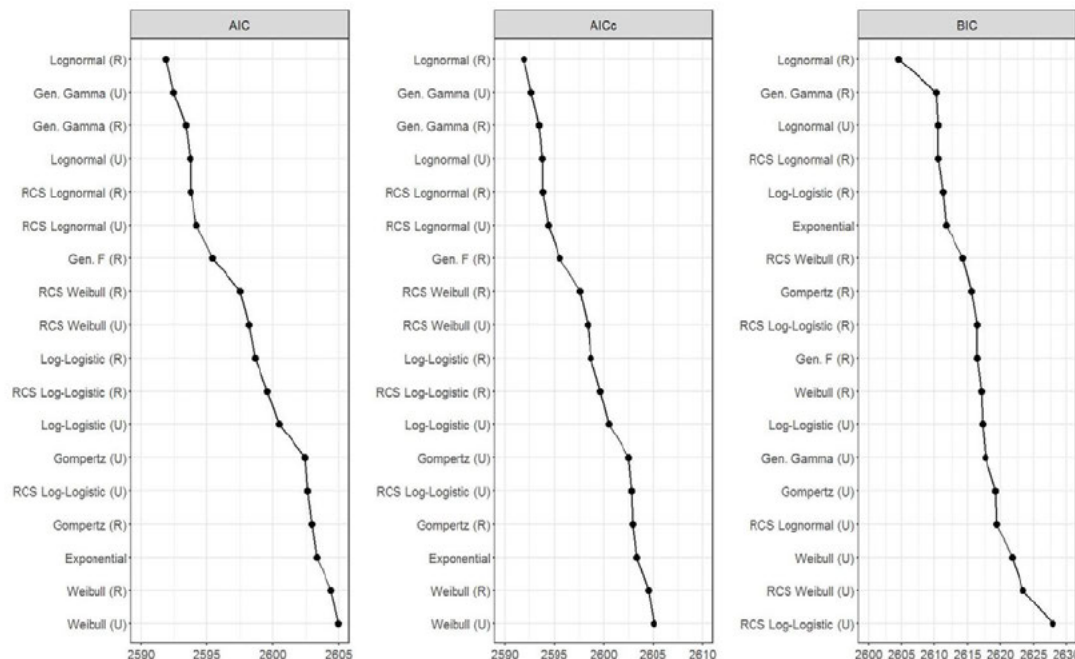
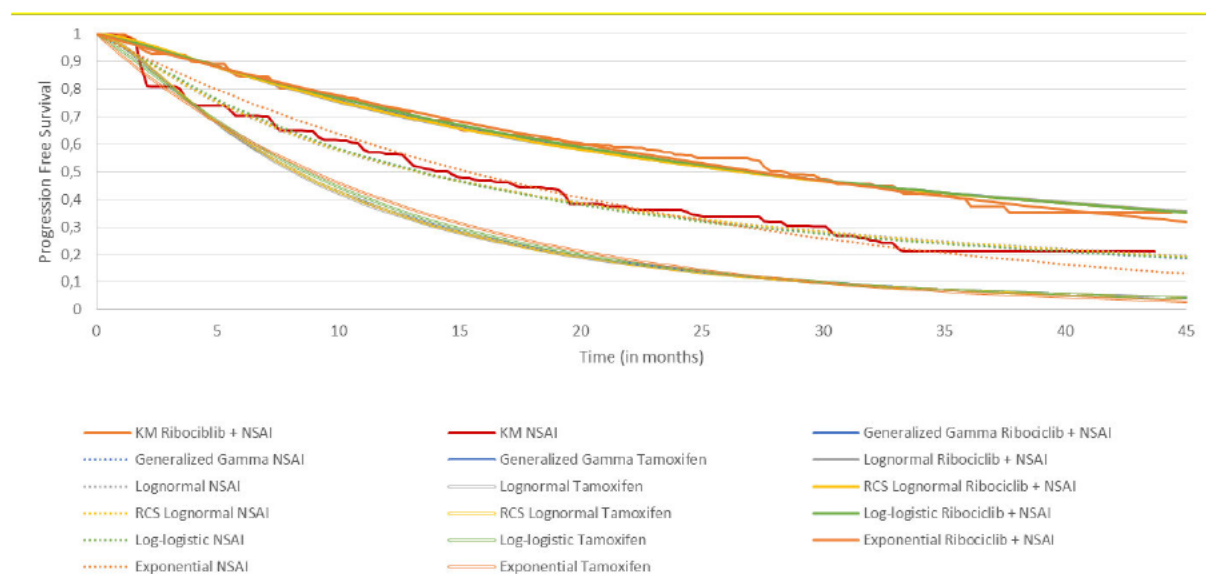


Figure 3 : Ajustement des meilleures distributions paramétriques aux courbes Kaplan-Meier de la SSP- Analyse principale - Source : rapport technique de l'industriel - Juillet 2020



Analyse complémentaire (population de l'essai MONALEESA-7)

L'hypothèse des risques proportionnels a été vérifiée sur 96% du suivi de l'essai clinique. Pour les 2 bras (ribociclib + IANS et placebo + IANS/tamoxifène), la meilleure distribution choisie selon l'AIC, l'AICc et le BIC est la distribution Log-Normale. Les 5 meilleures distributions paramétriques pour la SSP selon le BIC sont Log-normale, Gamma généralisée, RCS Log-normale, Exponentielle et Log-logistique. Les distributions Gamma généralisée, RCS Log-normale, Exponentielle et Log-logistique ont été testées dans les analyses de sensibilité en scénario.

Estimation des probabilités associées à la SG : population d'analyse principale (sous-indication de l'AMM)

L'estimation de la proportion de patients en SG pour IANS et ribociclib + IANS repose sur l'utilisation de données individuelles de la sous-indication de l'AMM (sous-population de l'essai clinique MONALEESA-7 comparant ribociclib + IANS à IANS). Concernant tamoxifène, la proportion de patients en SG pour tamoxifène repose sur le HR de la survie globale (HR=, IC₉₅=0,60 [0,35 ; 1,03] obtenu à partir du modèle de Cox ajusté (ribociclib + IANS vs placebo + tamoxifène).

L'estimation des probabilités de la SG est fondée sur les courbes de Kaplan Meier jusqu'à la médiane de suivi de la SG dans l'essai (17,28 mois) et sur des extrapolations au-delà de cette date de suivi.

L'hypothèse de non-proportionnalité des risques est vérifiée pour ribociclib + IANS vs IANS (examen visuel des courbes de Kaplan Meier, transformations log sur les courbes de risques cumulés de la SG, résidus de Schonefeld, p-value du test de non-proportionnalité supérieure à 5%). Concernant IANS+ placebo et tamoxifène, l'hypothèse de proportionnalité des risques n'est pas vérifiée.

La meilleure distribution choisie selon l'AIC, l'AICc et le BIC est la distribution Weibull (rang AIC =3, rangAICc = 3, rangBIC = 3). Les cinq meilleures distributions paramétriques selon le BIC et les ajustements courbes Kaplan Meier sont les distributions Weibull, Gompertz, Log-logistique, RCS Weibull et RCS Log-logistique (cf. **Figures 4-5**). Les distributions Gompertz, Log-logistique, RCS Weibull et RCS Log-logistique sont considérées dans les analyses de sensibilité en scénario.

Figure 4 : Critères AIC, AICc et BIC des distributions paramétriques de la SG - Analyse principale
- Source : rapport technique de l'industriel - Juillet 2020.

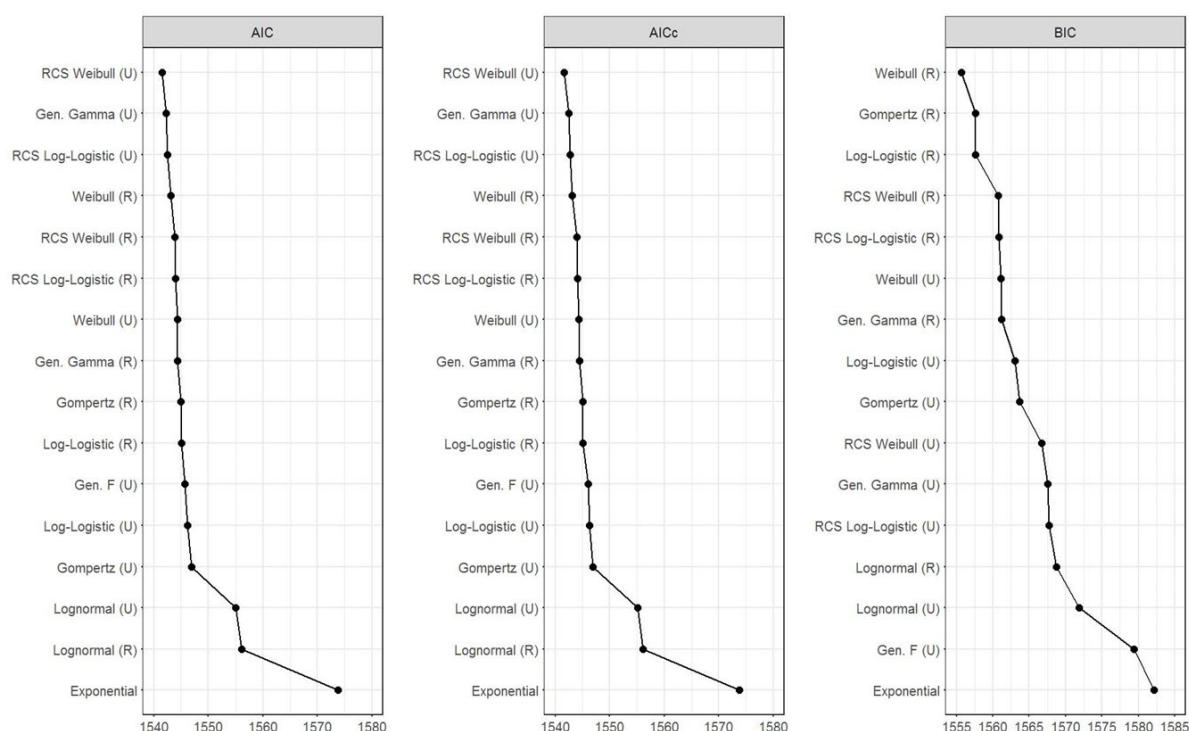
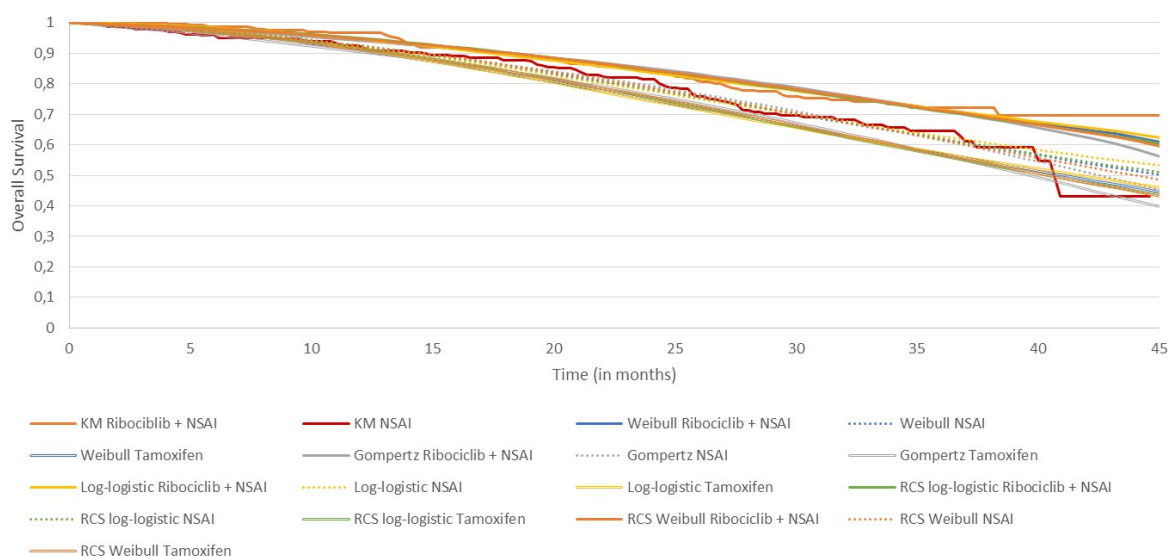


Figure 5 : Ajustement des meilleurs distributions paramétriques aux courbes Kaplan Meier de la survie globale - Analyse principale - Source : rapport technique de l'industriel - Juillet 2020



Analyse complémentaire (population de l'essai clinique MONALEESA-7)

Les courbes de Kaplan-Meier et des logarithmes de risques cumulés, des résidus de Schoenfeld et le test de non-proportionnalité ($p < 0,05$) invalident l'hypothèse des risques proportionnels sur les données de SG de la population de l'essai clinique MONALEESA-7. Les cinq meilleures distributions paramétriques pour la SG selon le BIC sont Log-logistique, Weibull, Log-normale, RCS Log-logistique et Gamma généralisée pour le bras ribociclib+IANS/tamoxifène et Gompertz, Weibull, RCS Weibull, RCS Log-logistique et Gamma Généralisée pour le bras Placebo+IANS/tamoxifène.

Les distributions Logistique et RCS Log-logistique de la SG ont été respectivement choisies pour ribociclib + IANS/tamoxifène et placebo+IANS/tamoxifène. Les autres distributions ont été testées dans les analyses de sensibilité en scénario.

Validation externe des choix des extrapolation paramétriques des données de survie

Estimation des probabilités associées à la SSP

L'industriel mentionne une étude en vie réelle (Deluche *et al.* 2020) portant sur 22 109 patientes françaises atteintes d'un cancer du sein métastatique (dont 13 656 patientes RH+/HER2) incluses dans la base de données ESME. Dans cette publication, les auteurs étudient le traitement de première ligne reçu et la SSP pour l'ensemble de la cohorte et les groupes étudiés (RH+/HER2-, HER2+ et RH-/HER2-). Chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique RH+/HER2-, les résultats ne permettent pas de réaliser une validation externe du choix des extrapolations de la SSP des traitements comparés car leur étude incluait des femmes ménopausées.

Estimation des probabilités associées à la SG

L'industriel mentionne trois exercices de validations externes de l'extrapolation de la SG :

- une étude (Jacquet *et al.*, 2018) qui repose sur une analyse des données issues du programme ESME (« Épidémiologie stratégie médico-économique »). Cette publication porte sur 6 265 patientes ménopausées initiant un traitement de cancer du sein métastatique RH+/HER2- entre janvier 2008 et décembre 2014 dans un des 18

- centres de lutte contre le cancer participant au programme ESME. Dans cette analyse, 2 733 patientes ont reçu une hormonothérapie en 1^{re} ligne. La SG a été analysée selon le traitement de 1^{re} ligne (chimiothérapie ou hormonothérapie). A 8 ans, elle a été estimée à 21 % pour les patientes sous hormonothérapie en 1^{re} ligne ;
- la deuxième source de validation externe repose sur l'essai clinique MONALEESA-7. Les données du bras tamoxifène+analogue LHRH de cet essai ont été comparées à celles prédites dans les bras tamoxifène / IANS du modèle de l'industriel ;
 - chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique RH+/HER2-, les résultats de l'étude de Deluche *et al* (2020) montrent une SG d'environ 37 % (à 5 ans) et à 12,5 % (à 10 ans).

Analyse HAS

Les méthodes de sélection des modèles paramétriques pour ajuster et extrapoler les courbes de survie (SSP et SG) sont claires et recevables. Les valeurs des critères d'ajustement AIC, AIC_C et BIC sont précisées.

Les ajustements et les extrapolations des courbes de SSP et SG relatives aux données observées du sous-groupe de l'essai MONALEESA-7 (ribociclib + IANS vs IANS) (i.e. distribution Log-normale pour la SSP et distribution de Weibull pour la SG) sont acceptables. Les ajustements et les extrapolations des courbes de SSP et SG associées aux données observées de la comparaison ribociclib + IANS vs tamoxifène ne sont pas recevables (cf. **analyse critique de la population d'analyse**).

La comparaison et la calibration des données de la SSP et de la SG avec des données réelles génèrent une forte incertitude à dominante structurelle en raison des éléments suivants :

- le gain de SG au profit de ribociclib + IANS observé sur l'essai MONALEESA-7 demeure non quantifiable en raison de la maturité incomplète des données avec une médiane de survie globale non atteinte dans le groupe ribociclib. Il est par conséquent difficile de comparer des médianes de SG issues de données externes à celles de ribociclib + IANS ;
- l'absence de données en vie réelle spécifiques aux patients non ménopausées atteintes de cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2. Par exemple, les résultats de l'étude Jaquet *et al* (2018) portant sur les ESME ne fournissent pas des résultats sur la survie globale pour les patientes non ménopausées qui font l'objet de la sous-indication de l'AMM étudiée.

5.3.5. Estimation de l'occurrence des événements intercurrents

► Arrêts de traitement

La durée sous traitement (DST) correspond au délai entre la date de randomisation et l'arrêt de traitement ou (le décès). Dans l'analyse de référence de la population de l'analyse principale (sous-indication de l'AMM comparant ribociclib + IANS à placebo + IANS), l'estimation de la DST a été fondée sur les courbes de Kaplan Meier jusqu'à la médiane de suivi de la DST dans l'essai (17,28 mois) et sur des extrapolations au-delà de cette date. A l'instar des estimations de la SSP et la SG de placebo + tamoxifène, la probabilité de la DST pour tamoxifène repose sur le HR de la DST ($HR=3,20$ $IC_{95\%} = [1,91 ; 5,36]$ obtenu à partir du modèle de Cox ajusté (placebo + tamoxifène vs ribociclib + IANS).

Les étapes de la méthodologie d'extrapolation de la DST sont similaires à celle utilisée dans l'extrapolation de la SSP et la SG.

- *DST de ribociclib*

L'hypothèse de non-proportionnalité des risques est vérifiée pour ribociclib + IANS vs placebo + IANS (examen visuelle des courbes de Kaplan Meier, transformations log sur les courbes de risques cumulés de la survie sans progression, résidus de Schoenfeld, p-value du test de non-proportionnalité inférieure > 5%).

La meilleure distribution choisie selon l'AIC, l'AICc et le BIC est la distribution Log-normale (rang AIC = 5, rang AICc = 4, rang BIC = 1). Les cinq meilleures distributions paramétriques selon le BIC et les ajustements courbes Kaplan Meier sont les distributions Log-normale, Gamma généralisée, RCS Weibull, Log-logistique et Gompertz. Les distributions Gamma généralisée, et Log-normales ont été testées dans les analyses de sensibilité en scénario.

- *DST d'IANS*

L'hypothèse de non-proportionnalité des risques est vérifiée pour ribociclib + IANS vs placebo + IANS (examen visuel des courbes de Kaplan Meier, transformations log sur les courbes de risques cumulés de la survie sans progression, résidus de Schoenfeld, p-value du test de non-proportionnalité inférieure > 5 %).

La meilleure distribution choisie selon le BIC est la distribution Exponentielle (rang AIC = 17, rang AICc = 17, rang BIC = 1). Les cinq meilleures distributions paramétriques selon le BIC étaient les distributions Exponentielle, Gompertz, RCS Weibull, Log-logistique et Gamma généralisée. Comme la courbe de KM de la SSP est systématiquement au-dessus de la courbe KM du groupe IANS, la distribution exponentielle de la STD du groupe IANS risquerait d'entraîner une sous-estimation des coûts d'acquisition. Afin de pallier ce problème, la distribution exponentielle a été remplacée par la distribution de Gompertz dans l'analyse de référence. La distribution de Gompertz présentait le second meilleur ajustement selon l'AIC (rang = 9), l'AICc (rang = 9) et le BIC (rang = 2). Les distributions RCS Weibull et Gamma généralisée ont été testées dans les analyses de sensibilité en scénario.

- *DST goséréline*

La meilleure distribution choisie selon l'AIC, l'AICc et le BIC est la distribution Weibull (rang AIC = 1, rang AICc = 1, rang BIC = 1). Les cinq meilleures distributions paramétriques selon l'AIC, l'AICc et le BIC et les ajustements courbes Kaplan Meier étaient les distributions Weibull, Gamma généralisée, RCS Weibull, RCS Log-normale et Gompertz. Les distributions Gamma généralisée et RCS Weibull ont été testées dans les analyses de sensibilité en scénario.

Analyse complémentaire (population de l'essai clinique MONALEESA-7)

L'estimation de la DST est fondée sur les courbes de Kaplan Meier jusqu'à la fin de suivi dans l'essai (44 mois) et sur des extrapolations au-delà de cette date et les mêmes étapes de méthodologie d'extrapolation des probabilités associées aux durées de traitement de l'analyse de la population de l'analyse principale (population de remboursement).

► **Événements indésirables***Sélection, cause, grade, seuil de sélection*

La sélection des EI des différents traitements modélisés est extraite de l'essai MONALEESA-7.

Les EI toutes causes de grades 3-4 ayant une fréquence $\geq 5\%$ ont été retenus dans la modélisation. Les EI de grades 1-2 n'ont pas été inclus. L'industriel a supposé qu'ils étaient associés à une prise en charge moins importante et avaient un impact plus faible en termes de coûts et de qualité de vie.

Le nombre d'EI moyen par patient dans les deux populations (population de remboursement et population totale de l'essai MONALEESA-7) est donné dans les **tableaux 4-5**.

Tableau 4 : EI pris en compte dans l'analyse principale - Population de remboursement - Source : rapport technique de l'industriel – Juillet 2020

Événements indésirables	Ribociclib + IANS+ goséréline (N=248)		Placebo + IANS+ goséréline (N=247)		Placebo+Tamoxifène + goséréline (N= 90)	
	Nombre total d'EI	EI/patient	Nombre total d'EI	EI/patient	Nombre total d'EI	EI/patient
Neutropénie	429	1,73	9	0,036	11	0,122
Diminution du nombre de neutrophiles	250	1,01	4	0,016	0	0
Diminution du nombre de globules blancs	51	0,206	0	0	0	0
Leucopénie	26	0,105	1	0,004	1	0,011
Augmentation des ALAT	15	0,060	3	0,012	2	0,022
Lymphopénie	12	0,048	1	0,004	0	0
Anémie	9	0,036	4	0,016	3	0,033
Hypertension	7	0,028	15	0,061	2	0,022
Augmentation des ASAT	11	0,044	3	0,012	1	0,011
Infections	3	0,012	0	0	1	0,011
Augmentation des lipases	8	0,032	9	0,036	1	0,011
Allongement de l'intervalle QT	3	0,012	0	0	1	0,011

Tableau 5 : EI pris en compte dans l'analyse complémentaire - Population de l'essai MONALEESA-7- Source : rapport technique de l'industriel - Juillet 2020

Événements indésirables	Ribociclib + IANS/Tamoxifène + goséréline (N=335)		Placebo + IANS/Tamoxifène + goséréline (N=337)	
	Nombre total d'EI	EI/patient	Nombre total d'EI	EI/patient
Total (EI toutes causes et grades 3-4)	1532	4,57	268	0,80
Neutropénie	644	1,92	23	0,07
Diminution du nombre de neutrophiles	435	1,30	4	0,01
Diminution du nombre de globules blancs	75	0,22	0	0,00
Leucopénie	38	0,11	4	0,01
Augmentation des ALAT	22	0,07	6	0,02
Lymphopénie	18	0,05	3	0,01
Anémie	18	0,05	7	0,02
Hypertension	18	0,05	23	0,07
Augmentation des ASAT	17	0,05	4	0,01

Méthode d'estimation des probabilités et leur intégration dans le modèle

Les probabilités des EI sélectionnés dans le modèle ont été estimées à partir du taux d'incidence de ces EI dans la population d'analyse (i.e. le nombre d'EI par patient).

Les taux d'incidence des EI ont été appliqués en une fois au premier cycle du modèle afin d'estimer leur impact sur les coûts et la perte de qualité de vie (les désutilités).

Analyse de la HAS

Les données sur les durées sous traitement et les événements indésirables ont été extraites de l'essai MONALEESA-7.

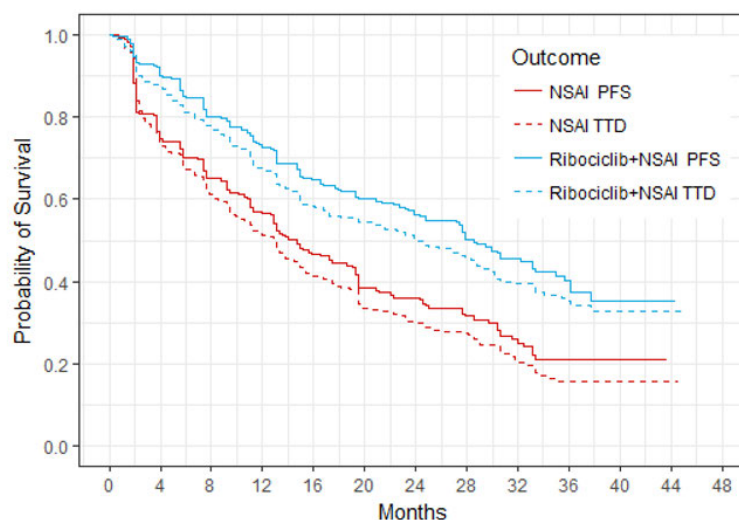
Durée sous traitement

L'analyse de la durée sous traitement après l'échange technique a permis d'éclaircir certains éléments de présentation qui n'ont pas été complètement intégrés dans le rapport technique (ex. description de la durée de traitement du groupe tamoxifène et la distribution choisie pour le bras IANS, distribution de Gompertz à la place de la distribution exponentielle). Toutefois, la section durée sous traitement du rapport technique n'a pas été complètement actualisée en fonction des informations données dans le document « réponses aux questions de l'échange technique ».

Lors de l'échange technique, comme la courbe de KM de la SSP est constamment supérieure à celle de DST du groupe IANS (cf. **Figure 6**), l'industriel a choisi la distribution de Gompertz au lieu de la distribution exponentielle afin de pallier une éventuelle sous-estimation des coûts d'acquisition du bras IANS. Cependant, l'industriel n'argumente pas la raison pour laquelle il n'a pas appliqué le même raisonnement pour la courbe KM de la SSP de ribociclib + IANS qui est également supérieure à celle de la DST de ribociclib+IANS. Ceci soulève des interrogations sur la robustesse de l'estimation de la durée sous traitement retenue et sa portée conservatrice puisqu'elle risquerait de sous-estimer les coûts d'acquisition de ribociclib + IANS. Une analyse de sensibilité en scénario (*ou a minima* une discussion)

aurait pu être réalisée pour explorer l'impact d'une éventuelle surestimation des coûts d'acquisition de ribociclib + IANS sur le RDCR.

Figure 6 : Extrapolations de la survie sans progression et de la durée sous traitement – Source : rapport technique de l'industriel – Juillet 2020



Événements indésirables

Données de la réévaluation vs données évaluées par la CT en septembre 2019

L'industriel ne compare pas les nouvelles données sur les EI présentées dans ce dossier de réévaluation par rapport à celles évaluées par la CT en septembre 2019. Les caractéristiques du profil de tolérance des EI dans ce dossier de réévaluation (nouvelles données du 28/11/2018) paraissent cohérentes avec celles des données évaluées par la CT en septembre 2019.

Les nouvelles données montrent un surcroît de toxicité et notamment des événements indésirables de grades 3 - 4 notés avec une fréquence de 80,6 % versus 34,7 % avec l'hormonothérapie seule, ainsi qu'une toxicité hépatobiliaire et une cardiotoxicité plus marquée.

Grade des EI modélisés

Le choix de ne retenir que les EI de grade supérieur ou égal à 3 est très discutable. En effet, les EI de grades 1-2, bien que ne nécessitant généralement pas d'hospitalisation, peuvent également avoir une influence sur les résultats tant en termes de qualité de vie que de coûts étant donné leur occurrence qui peut être élevée (ex. augmentation des consultations à la demande, augmentation de certains coûts de suivi). Dans l'essai MONA-LEESA-7, 98,2% (329/335) des patientes du bras ribociclib avaient eu au moins un EI et 80,6% un EI de grades 3 - 4. Exclure les EI de grades 1-2 revient à ne pas tenir compte **de près de 20%** des EI survenus pour le traitement évalué (sans compter les EI survenant plus d'une fois).

Prise en compte des EI dans le premier cycle du modèle

La prise en compte des EI uniquement au premier cycle du modèle est une hypothèse de simplification de la modélisation qui n'a pas été justifiée par l'industriel. L'estimation des coûts actualisés des EI liés à ribociclib + IANS s'élève à 15 773 € alors que celles des IANS s'élève à 582 €. Comme la survenue des EI peut affecter les autres cycles du modèle, il est fort probable que le coût des EI liés à ribociclib + IANS soit sous-estimé dans le

modèle. De plus, il n'est pas certain cette hypothèse soit conservatrice et ce d'autant plus que :

- les données de l'essai MONALEESA-7 montrent que le **bras ribociclib présente le taux des EI de grade ≥ 3 le plus élevé** (au moins un EI de grade ≥ 3 a été observé chez 80,6 % des patientes dans le groupe ribociclib et 34,7% des patientes dans le groupe monothérapie) ;
- le rapport technique de l'analyse de l'impact budgétaire montre que les dépenses liées à la gestion des EI représentent le deuxième poste de coûts qui contribue à l'impact budgétaire lié à l'introduction de ribociclib sur le marché des soins ;
- Aucune analyse de sensibilité en scénario sur l'occurrence des EI au cours des cycles du modèle n'a été proposée.

5.4. Mesure et valorisation des états de santé

5.4.1. Sources de données et mesure de la qualité de vie

Utilités

L'essai MONALEESA-7 est la seule source de données utilisée pour la valorisation des états de santé inclus dans le modèle. La revue de littérature menée par l'industriel a identifié une seule étude pour des patientes pré-ménopausées qui ne porte pas sur la qualité de vie. Dans l'essai MONALEESA-7, les données EQ-5D-5L ont été recueillies à l'inclusion et toutes les 8 semaines pendant les 18 premiers mois et toutes les 12 semaines ensuite jusqu'à progression de la maladie, décès, retrait de consentement, suivi ou arrêt du traitement. Elles sont présentées dans le **tableau 6** relatif à l'analyse principale (population de remboursement).

Tableau 6 : Nombre d'évaluations EQ-5D-5L prises en compte dans la population de l'analyse principale - Population de remboursement – Rapport technique de l'industriel - Juillet 2020

	Ribociclib + IANS	Placebo + IANS	Total
Évaluation du score EQ-5D-5L			
A l'inclusion	246	245	491
État de pré-progression sous-traitement (ribociclib + IANS)	1639		1639
État de pré-progression sous traitement (placebo + IANS)		1278	1278
État de pré-progression sans traitement	23	19	42
État de post-progression	129	187	316
Phase terminale	4	13	17

Le nombre de réponses aux questionnaires portant sur l'état progression est inférieur à celui de l'état post-progression.

Désutilités

Selon l'industriel, l'essai clinique MONALEESA-7 n'a pas permis d'estimer de désutilités associées à chacun des événements considérés dans la modélisation. Les sources des désutilités associées à chaque EI de grades 3 - 4 ont été extraites de la littérature utilisée dans les avis d'efficience publiés sur le site de la HAS. Ces sources étaient :

- l'étude de Lloyd *et al* (2006) évaluant la qualité de vie des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique ;

- l'étude de Hudgens *et al* (2016) évaluant la qualité de vie des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique ;
- l'étude de Swinburn *et al* (2010) réalisée auprès de 100 individus en population générale en Grande-Bretagne au moyen du time-trade-off et d'une méthode de vignettes et visant à évaluer la qualité de vie des patients atteints de cancer rénal et les désutilités associées à certains symptômes ;
- l'étude de Nafees *et al* (2008) évaluant la qualité de vie des patients atteints d'un cancer du poumon ;
- l'étude de Wehler *et al* (2018) non décrite par l'industriel.

5.4.2. Valorisation des états de santé et estimation des utilités et des désutilités

Utilités

Tout d'abord, un *mapping* a été utilisé pour transformer les résultats des questionnaires EQ-5D-5L de l'étude MONALEESA-7 en résultats EQ-5D-3L en se fondant sur la matrice de transition de Van Hout *et al* (2012). Les réponses aux questionnaires EQ-5D-5L ainsi converties en 3 dimensions ont ensuite pu être valorisées en scores d'utilités *via* la matrice de pondération fondée sur les préférences françaises (Chevalier *et al*, 2013).

Les valeurs d'utilités moyennes obtenues directement après valorisation par les préférences françaises sont données dans le **tableau 7**. Elles ont été testées dans les analyses de sensibilité en scénario.

Tableau 7 : Valeurs d'utilités moyennes (sans ajustement statistique) - Analyse principale - population de remboursement – Source : rapport technique de l'industriel - Juillet 2020

Etats de santé	Ribociclib + IANS		Placebo + Tamoxifène		Placebo + IANS	
	Pré-progression	Post-progression	Pré-progression	Post-progression	Pré-progression	Post-progression
Valeurs moyenne d'utilités	0,744	0,655	0,778	0,722	0,750	0,640

Désutilités

Les valeurs des désutilités et leurs durées sont décrites dans le **tableau 8**.

Tableau 8 : Éléments de calcul de l'impact des EI sur la qualité de vie – Source : rapport technique de l'industriel - Juillet 2020.

Evènement indésirable	Désutilité	Durée de l'EI (mois)			Source pour les désutilités	Source pour la durée
		Riboclib + IANS	Placebo + IANS	Placebo + tamoxifène		
Neutropénie	0,15	0,3	0,2	0,3	Lloyd et al (2006)	Essai MONALEESA-7
Diminution du nombre de neutrophiles	0,15	0,3	0,3	NR	Hypothèse	
Diminution du nombre de globules blancs	0,003	0,3	NR	NR	Hypothèse	
Leucopénie	0,003	0,4	0,3	0,2	Hudgens et al (2016)	
Lymphopénie	0,003	1,2	1,1	NR	Hypothèse	
Anémie	0,119	0,1	0,1	2,6	Swinburn et al, (2010)	
Hypertension	0,153	5,4	1,1	6,3	Swinburn et al, (2010)	
Augmentation des ALAT	0,106	1,0	0,4	0,7	Moyenne des désutilités des autres EI issus de Lloyd et al. (2006), Hudgens et al.(2016) et Swinburn et al. (2010)	

Augmentation des ASAT	0,106	0,7	0,9	1,0	Moyenne des désutilités des autres EI issus de Lloyd et al. (2006), Hudgens et al.(2016) et Swinburn et al. (2010)	
----------------------------------	-------	-----	-----	-----	--	--

5.4.3. Utilités et perte de qualité de vie intégrées dans le modèle

Utilités associées aux états de santé

Les valeurs d'utilités intégrées dans la modélisation ont été estimées à l'aide d'un modèle statistique multivarié fondé sur l'approche des équations d'estimation généralisées (*Generalized Estimating Equation*, GEE) permettant de prendre en compte les corrélations des utilités recueillies à chaque visite pour chaque patient. Les covariables choisies dans les différents modèles considèrent chacun des états de santé : SSP, SPP et phase terminale (définie comme un état de 84 jours précédant le décès).

Six modèles de régression GEE avec différentes combinaisons des covariables ont été évalués par pour estimer plusieurs valeurs d'utilités associées aux états de santé (ribociclib+IANS vs. IANS). Tous les modèles incluaient une constante, la valeur d'utilité à l'inclusion, une valeur d'utilité de référence ainsi qu'une covariable associée à l'état SSP.

Le **tableau 9** identifie les covariables incluses dans chaque modèle GEE.

Tableau 9 : Les 6 modèles de régression GEE pour l'estimation des valeurs d'utilités - Source : rapport technique de l'industriel - Juillet 2020

M o d è l e	Constante	Utilité à l'inclusion	SSP	SSP sans Tx	SSP Sous Tx	SSP - sous Tx (R+G)	SSP - Sous Tx (P+G)	SPP	Phase terminale (dans les 84 jours suivant le décès)
1	x	x	Référence					x	
2	x	x	Référence					x	x
3	x	x		Référence	x			x	
4	x	x		Référence	x			x	x
5	x	x		Référence		x	x	x	
6	x	x		Référence		x	x	x	x

Abréviations : Tx : traitement ; R+G : ribociclib+gosérelina ; P+G : placebo+gosérelina

Le modèle 2 est retenu dans l'analyse de référence de l'analyse principale (population de remboursement). Dans ce modèle, toutes les covariables sont significatives (y compris la phase terminale du traitement). Les estimations du modèle 1 ont été utilisées dans les analyses de sensibilité en scénario afin de tester l'impact de l'absence du déclin d'utilité en phase terminale sur le RDCR.

Le modèle 6 inclut un état SSP sous traitement et hors traitement, distingue les traitements comparés et intègre le déclin d'utilités en phase terminale. Ce modèle a également été retenu dans les analyses de sensibilité en scénario.

Les valeurs des utilités estimées pour l'analyse principale (population de remboursement) sont données dans le **tableau 10**.

Tableau 10 : Synthèse des utilités estimées - Analyse principale (population de remboursement)
– Rapport technique de l'industriel – Juillet 2020

État de santé	Valeur d'utilité (IC95 %)	Source
Analyse sur la population du remboursement (analyse principale)		
Analyse principale : ribociclib + IANS, modèle 2		
SSP	0,7597 [0,7451 ; 0,7743]	MONALEESA-7, modèle 2
PPS	0,6708 [0,6379 ; 0,7037]	
Phase terminale (dans les 84 jours précédant le décès)	-0,1818 [-0,3428 ; -0,0208]	
Analyse de scénario 1 : ribociclib + IANS, modèle 1		
SSP	0,7580 [0,7432 ; 0,7728]	MONALEESA-7, modèle 1
PPS	0,6637 [0,6300 ; 0,6974]	
Analyse de scénario 2 : ribociclib + IANS, modèle 6		
SSP traité par ribociclib	0,7701 [0,7509 ; 0,7893]	MONALEESA-7, modèle 6
SSP traité par placebo+IANS	0,7495 [0,7260 ; 0,7729]	
SPP	0,6703 [0,6375 ; 0,7031]	
Phase terminale (dans les 84 jours précédant le décès)	-0,1745 [-0,3373 ; 0,0117]	
Analyse sur la population de l'essai MONALEESA-7		
Analyse principale : ribociclib + IANS/tamoxifène, modèle 2		
SSP	0,738 [0,725 ; 0,751]	MONALEESA-7, modèle 2
SPP	0,677 [0,654 ; 0,699]	
Phase terminale (dans les 84 jours précédant le décès)	-0,182 [-0,343 ; -0,021]	
Analyse de scénario 1 : ribociclib+IANS/Tamo, modèle 1		
SSP	0,737 [0,723 ; 0,750]	MONALEESA-7, modèle 1
SPP	0,672 [0,649 ; 0,696]	
Analyse de scénario 2 : Ribociclib+IANS/Tamo, modèle 6		
SSP traitée par ribociclib	0,742 [0,726 ; 0,758]	MONALEESA-7, modèle 6
SSP traitée par BSC	0,736 [0,716 ; 0,756]	
SPP	0,677 [0,654 ; 0,700]	
Phase terminale (dans les 84 jours précédant le décès)	-0,174 [-0,337 ; -0,012]	

Analyse de scénario 3 : ribociclib + IANS/Tamoxifène, modèle 3 Peasgood et al.		
SSP	0,845	Peasgood et al., modèle 3*
SPP	0,648	
Phase terminale	-0,461	

Désutilité liée aux EI

Pour estimer l'impact des EI sur la qualité de vie et en utilisant les données du **tableau 10** chaque désutilité associée à chaque EI inclus dans le modèle a été multipliée par sa durée et appliquée une seule fois au premier cycle du modèle.

5.4.4. Valeurs d'utilités intégrées dans l'analyse complémentaire

Des valeurs d'utilités associées aux différents états de santé de la population de l'essai clinique MONALEESA-7 sont estimées en appliquant les méthodes d'estimation des utilités (décrites dans le **tableau 11**).

Tableau 11 : Synthèse des utilités estimées - Analyse complémentaire - Population de l'essai MONALEESA-7 - Rapport technique de l'industriel - Juillet 2020

Analyse sur la population de l'essai MONALEESA-7		
Analyse principale : ribociclib + IANS/Tamoxifène, modèle 2		
SSP	0,738 [0,725 ; 0,751]	MONALEESA-7, modèle 2
SPP	0,677 [0,654 ; 0,699]	
Phase terminale (dans les 84 jours précédant le décès)	-0,182 [-0,343 ; -0,021]	
Analyse de scénario 1 : ribociclib + IANS/Tamoxifène, modèle 1		
SSP	0,737 [0,723 ; 0,750]	MONALEESA-7, modèle 1
SPP	0,672 [0,649 ; 0,696]	
Analyse de scénario 2 : ribociclib /tamoxifène, modèle 6		
SSP traitée par ribociclib	0,742 [0,726 ; 0,758]	MONALEESA-7, modèle 6
SSP traitée par IANS/tamoxifène	0,736 [0,716 ; 0,756]	
SPP	0,677 [0,654 ; 0,700]	
Phase terminale (dans les 84 jours précédant le décès)	-0,174 [-0,337 ; -0,012]	
Analyse de scénario 3 : Ribociclib+IANS/tamoxifène, modèle 3 Peasgood et al.		
SSP	0,845	Peasgood et al., modèle 3
SPP	0,648	
Phase terminale	-0,461	

5.4.5. Comparaison avec des données de la littérature

Concernant les données d'utilité issues de la littérature, l'industriel a identifié des estimations de la SPP à partir de 3 études issues d'une recherche ad-hoc de littérature portant sur le cancer du sein métastatique (cf. **tableau 12**). Après avoir comparé les valeurs des utilités estimées à partir de ces études à celles obtenues en utilisant l'essai clinique MONALEESA-7 (cf. **tableau 13**), l'estimation de l'utilité post-progression (0,648) issue du modèle 3 de Peasgood *et al* (2010) a été retenue dans les analyses de sensibilité en scénario sur les données issues de la littérature.

Tableau 12 : Données d'utilité (état post-progression) issues de la recherche ad-hoc de la littérature – Source : rapport technique de l'industriel - Juillet 2020

Études	Méthode	Population	Nombre de participants ou études	États de santé
				Estimation de l'utilité de l'état PPS
Hudgens <i>et al.</i> 2014	EORTC QLQ-C30 convertis en EQ-5D venant de l'essai clinique	Patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique traitées par eribulin ou capecitabine	1102 participants	0,71 (bras eribulin) 0,65 (bras capecitabine)
Nafees <i>et al.</i> 2016	TTO	Patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique	100 participants Royaume-Uni	0,39
Peasgood <i>et al.</i> 2010	EVA, EQ-5D, TTO	Patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique	Modèle 1 ($R^2=0,844$) : 77 publications	0,653
			Modèle 2 ($R^2=0,848$) : 117 publications	0,669
			Modèle 3 ($R^2=0,883$) : 86 publications	0,648

Tableau 13 : Comparaison des valeurs d'utilités issues de MONALEESA-7 et de la littérature - rapport technique de l'industriel - Juillet 2020

Sources		Etats de santé		
		Estimation de l'état SSP	Estimation de l'utilité de l'état PPS	Décrément d'utilité avant le décès
ML7 modèle 2, ribociclib + IANS		0,76	0,67	-0,18
ML7 modèle 2, ribociclib + IANS/tamoxifène		0,738	0,677	-0,182
Hudgens <i>et al.</i> 2014		NR	0,71 (bras eribulin) 0,65 (bras capecitabine)	NR
Nafees <i>et al.</i> 2016		NR	0,39	NR
Peasgood <i>et al.</i> 2010	Modèle 1 ($R^2=0,844$)	0,779	0,653	-0,352
	Modèle 2 ($R^2=0,848$)	0,874	0,669	-0,390
	Modèle 3 ($R^2=0,883$)	0,845	0,648	-0,461

Analyse de la HAS

Spécificité des données de qualité de vie intégrées dans le dossier de réévaluation

Dans le cadre de ce dossier de réévaluation, aucune nouvelle donnée sur les indicateurs de qualité de vie n'a été fournie suite à l'actualisation des résultats de l'étude MONALEESA-7 évaluées par la CT en septembre 2019.

Les données de qualité de vie sont issues de l'essai MONALEESA-7. Les visites de recueil des données de qualité de vie dans l'essai MONALEESA-7 sont précisées.

Valorisation des états de santé et scores d'utilité à intégrer dans le modèle

L'algorithme transformant les états de santé originaux exprimés en EQ-5D-5L en états de santé EQ-5D-3L des données d'utilité est acceptable. La valorisation des états de santé transformés a été réalisée selon la matrice des anciens tarifs français (Chevalier *et al*, 2013). Ce choix est acceptable selon les recommandations méthodologiques de la HAS en vigueur même si l'industriel aurait pu tester dans les analyses de sensibilité en scénario les utilités valorisées par la nouvelle matrice des tarifs français (Andrade *et al*, 2020).

L'industriel ne précise pas les raisons pour lesquelles il utilise un modèle statistique (i.e. modèle GEE) pour ajuster les valeurs d'utilités correspondant aux divers états de santé. Les arguments fournis lors de l'échange technique justifient l'intérêt et les avantages théoriques de l'estimation d'un modèle GEE et non les raisons pour lesquelles les utilités brutes issues de l'essai MONALEESA-7 devraient être ajustées sur des covariables selon plusieurs spécifications d'un modèle GEE. De plus le choix d'ajuster les valeurs d'utilités brutes n'est pas conservateur car l'utilisation des utilités (moyennes) brutes augmentent d'au moins 2% le RDCR.

Si on suppose la pertinence d'un modèle GEE pour estimer les utilités :

- L'industriel ne fournit pas de justification du choix de l'estimation des utilités sans distinction du traitement reçu à partir de l'essai MONALEESA-7 dans l'analyse de référence (modèle 2). L'argument statistique fondé uniquement sur la significativité des covariables intégrées dans le modèle (et non un rationnel économique) demeure peu convaincant ;
- L'estimation de l'état de la phase terminale semble être peu robuste. Le nombre de questionnaires liés à cet état de santé est très faible (17 questionnaires dont 4 étaient associés à ribociclib + IANS et 17 associés à placebo + IANS). De plus, la valeur de l'utilité associé à la phase terminale est non significativement différente de 0 dans la majorité des spécifications estimées (modèles 1,3 et 4).

Données externes utilisées dans les analyses de sensibilité

- La portée des données de Peasgood *et al*, 2010 est limitée car elles ne sont pas spécifiques à des patientes non ménopausées atteintes de cancer métastatique et sont issues d'une méta-régression dont les méthodes utilisées pour estimer les utilités sont très hétérogènes (VAS, TTO et standard of gamble). De plus cette source de données semble surestimer l'utilité correspondant à l'état SSP.

Sauf erreur de notre part, les données externes retenues dans les analyses de sensibilité ne correspondent pas aux données mentionnées dans l'article de Peasgood *et al*. 2010 :

1) la valeur de l'utilité post-progression mentionnée par l'industriel (0.648) ne correspondait pas à celle du 3^e modèle ($R^2=0.883$) de Peasgood *et al*. 2010, la valeur vraie valeur d'utilité mentionnée dans l'article était égale à **0.632** ;

2) les valeurs d'utilité post-progression pour les autres modèles ($R^2 = 0,848$ et $R^2 = 0,844$) ne sont pas trouvables (idem pour les scores d'utilité sans progression ;

Il est regrettable que ces valeurs n'aient pas été vérifiées et testées correctement dans les analyses de sensibilité proposées après l'échange technique.

Estimation des désutilités

- Selon l'industriel, il était difficile d'estimer des désutilités à partir des données de l'essai MONALEESA-7 à cause du faible nombre des EI portant sur les EI d'intérêt. Cependant, depuis la disponibilité des données de la 2^{ème} analyse intermédiaire sur la SG en novembre 2018, l'industriel aurait pu compléter les données de qualité de vie par une étude complémentaire telle qu'une étude *ad-hoc* (ex. étude de vignettes) se focalisant sur des patientes non ménopausées atteintes de cancer métastatique).

- L'industriel ne fournit pas de synthèse sur les limites des méthodes d'estimation statistiques des désutilités extraites de la littérature.

- L'impact des désutilités relatives aux EI de grades 1-2 sur le RDCR demeure inconnu et à l'instar de l'intégration des coûts des EI uniquement dans le premier cycle du modèle. **L'industriel ne justifie pas cette hypothèse simplificatrice restreignant la prise en compte des désutilités au premier cycle du modèle. L'impact des EI sur le RDCR demeure incertain et pourrait-être même sous-estimé compte tenu du profil de tolérance de ribociclib + IANS vs IANS.**

5.5. Mesure et valorisation des coûts

5.5.1. Coûts pris en compte

Les postes de coûts suivants ont été intégrés dans le modèle :

- les coûts d'acquisition des traitements (pré-progression et post-progression) ;
- les coûts d'acquisition et d'administration des traitements (pré-progression et post-progression) ;
- les coûts du suivi des patients ;
- les coûts de gestion des EI ;
- les coûts de fin de vie (i.e. soins palliatifs).

Les coûts de transports ont été intégrés dans les différents postes de coûts lorsqu'un ou plusieurs trajets étaient mesurés. Les coûts antérieurs à 2019 ont été pondérés selon l'indice annuel des prix à la consommation de l'année 2018.

5.5.2. Mesure, valorisation et calcul des coûts

► Coûts d'acquisition (pré-progression et post-progression)

Le **tableau 14** décrit les coûts unitaires des médicaments pris en compte dans le modèle. Les coûts d'acquisition sont valorisés sur la base des prix publics toutes taxes comprises (PPTTC) publiés au journal Officiel et de la base des Médicaments et Informations Tarifaires de l'Assurance Maladie (BdM_IT). Les coûts des molécules intégrées aux tarifs des GHS ne sont pas comptabilisés, leur valorisation étant supposée comprise dans leurs coûts d'administration.

Les coûts d'acquisition relatifs à l'état pré-progression sont mesurés et valorisés pour les stratégies médicamenteuses suivantes : ribociclib, tamoxifène, IANS (anastrozole, létrozole) et goséréline.

Les dosages et posologies de chaque traitement proviennent des recommandations disponibles et des résumés des caractéristiques des produits (RCP). Les estimations des durées de traitements sont décrites dans le paragraphe arrêt de traitement. Les traitements autres que ribociclib ont été supposés être utilisés sous leur forme générique.

Tableau 14 : Coûts unitaires des médicaments pris en compte dans le modèle - Source : rapport technique de l'industriel - Juillet 2020

Stratégies	Dosage par unité	Posologie	Dose journalière par cycle	Conditionnement	Prix PPTTC par boîte (€)	Prix PPTTC par unité (€)	Coût par mois de traitement € (30,4375 jours)
Traitements pré-progression							
Ribociclib	200 mg	200 mg pendant 21 jours – arrêt de TTT pendant 7 jours	150	21 comprimés	██████	██████	██████
Ribociclib		400 mg pendant 21 jours – arrêt de TTT pendant 7 jours	300 mg	42 comprimés	██████	██████	██████
Ribociclib		600 mg pendant 21 jours – arrêt de TTT pendant 7 jours	450 mg	63 comprimés	██████	██████	██████
Goséréline	3,6 mg	3,6 mg tous les 28 jours	0,13 mg	Boîte de 1 seringue préremplie	107,84	107,84	117,23
Tamoxifène	20 mg	20 mg par jour	20 mg	30 comprimés	6,45	0,22	6,54
Anastrozole	1 mg	1 mg par jour	1 mg	30 comprimés	30,29	1,01	30,73
Létrozole	2,5 mg	2,5 mg par jour	2,5 mg	30 comprimés	40,36	1,35	40,95
Traitements post-progression							
Abemaciclib	150 mg	150 mg tous les jours, 2 fois par jour	300 mg	56 comprimés	2 587,94	46,21	2813,23
Palbociclib	125 mg	125 mg 1 fois par jour pendant 21 jours – arrêt de ttt pendant 7 jours	93,75 mg	21 comprimés	2 366,38	112,68	2 572,38
Exemestane	25 mg	25 mg par jour	25 mg	30 comprimés	45,75	1,53	46,42
Everolimus	10 mg	10 par jour	10 mg	30 comprimés	1 265,48	42,17	1 283,94
Fulvestrant	250 mg	500 mg par mois	17,86	1 boîte de 2 seringues préremplies	195,87	97,94	198,73
Capecitabine	1250mg/m2	Deux fois par jour pendant 14 jours	2500 mg/m2 (soit 4000	1 boîte de 120 comprimés	145,05€	1,21€	196,22€

			mg par jour)				
Paclitaxel	5 mg/mL	Toutes les 3 semaines	260 mg/m ²	-	Coût d'acquisition intégré au GHM « 28Z07Z »		
Bevacizumab	25 mg/mL	Toutes les 3 semaines	15 mg/kg	-	Coût d'acquisition intégré au GHM « 28Z07Z »		
Docétaxel	40 mg/mL	Toutes les 3 semaines pendant 6 cycles	75 mg/m ²	-	Coût d'acquisition intégré au GHM « 28Z07Z »		

Abréviations : PPTTC : Prix public toutes taxes comprises.

* Le coût d'acquisition des traitements de chimiothérapie (solution IV comme par exemple paclitaxel, docétaxel et bevacizumab) sont inclus dans le coût du GHM.

Les traitements post-progression inclus dans le modèle sont extraits d'une étude IPSOS reportant la distribution des traitements toutes lignes confondues chez des patientes en pré-ménopause atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique en 2019 (cf. **tableau 15**). Les avis des experts interrogés sur la distribution des traitements post-progression dans le cancer du sein métastatique sont concordants avec les données recueillies dans l'étude IPSOS. Les traitements post-progression sont principalement constitués de chimiothérapies et la part des hormonothérapies est faible.

Tableau 15 : Distribution des traitements toutes lignes confondues (données IPSOS) - Source : rapport technique de l'industriel - Juillet 2020

Traitement	Distribution 1 ^{er} trimestre de 2019 (%)	Distribution 2 ^e trimestre de 2019 (%)	Distribution 3 ^e trimestre de 2019 (%)	Distribution Dernier trimestre de 2019 (%)
Fulvestrant*	3	-	-	-
Afinitor (+/- other)	7	-	-	-
Ibrance + Letrozole	3	7	11	11
Ibrance + Fulvestrant	-	7	7	7
Ibrance (+/- other)	9	3	4	4
ribociclib (+/- other)	-	-	-	-
Verzenio (+/- other)	-	3	7	7
Endocrine therapy	13	8	10	10
Chemo/ Other	64	72	61	61

Les distributions des traitements post-progression par ligne de traitement sont données dans le **tableau 16**. Les durées moyennes de traitements en 2^e, 3^e et 4^e ligne ont été extraites de l'essai MONALEESA-7 : la durée moyenne des traitements post-progression et les durées des 2^e et 3^e lignes de traitement étaient respectivement de 10,4 ; 6,6 et 4,3 mois.

Tableau 16 : Distribution des traitements post-progression par ligne de traitement considérée dans le modèle – Source : rapport technique de l'industriel - Juillet 2020

Traitement	Ribociclib + AINS/Tamoxifène			AINS/Tamoxifène		
	2 ^e ligne (%)	3 ^e ligne (%)	4 ^e ligne (%)	2 ^e ligne (%)	3 ^e ligne (%)	4 ^e ligne (%)
Ribociclib+IANS	0	0	0	2	2	2
Fulvestrant	1	1	1	1	1	1
Afinitor	4	4	4	4	4	4
Palbociclib+letrozole	6	6	6	6	6	6
Palbociclib+ Fulvestrant	3	3	3	3	3	3
Palbociclib	6	6	6	5	5	5
abémaciclib	2	2	2	2	2	2
Thérapie endocrinale	15	15	15	15	15	15
Chimiothérapie	62	62	62	61	61	61

► Coûts d'administration

- Seul un honoraire de dispensation à 1,02 € par boîte est pris en compte dans l'administration des traitements par voie orale (ribociclib, tamoxifène, anastrozole et létrozole).
- L'administration des traitements par voie intraveineuse (docétaxel, paclitaxel et bevacizumab) a été estimée à partir du tarif du GHM 28Z07Z « chimiothérapie en séance » auquel a été ajouté le coût de structure et soustrait le coût des spécialités en sus. Ces coûts ont été extraits de l'ENC 2017 et reportés dans le tableau ci-dessous. Une moyenne pondérée a été calculée entre les coûts issus du secteur public et ceux issus du secteur privé. Le coût moyen d'une administration en IV était de 462 € en 2019.
- L'administration des traitements par voie sous-cutanée (ex. goséréline) ou intramusculaire, (ex. fulvestrant) font l'objet de l'intervention d'un(e) infirmière Diplômé(e) d'État (IDE). L'hypothèse soutenue par les avis d'experts et retenue est que 100% des patients font appel à un IDE pour chaque injection du produit (tous les 28 jours). Les sources de calcul d'une administration SC ou IM sont issus de la Nomenclature Générale des Actes Professionnels (NGAP, 2019). Les frais de déplacement moyen par patient ont été estimés sur la base de la distance moyenne entre le domicile du patient et le cabinet de l'infirmier, issue d'un rapport de l'Institut de Recherche et de Documentation en Économie de la Santé (IRDES) de 2011. Selon ces sources de données, le coût d'une administration SC ou IM en 2019 s'élevait à 7,39 € dont 2,89 € de transport.

Tableau 17 : Synthèse des coûts d'administration par cycle des traitements pris en compte dans le modèle - source : rapport technique de l'industriel – Juillet 2020

	Coût d'acquisition par cycle (€)	Mode d'administration et nombre d'administrations par cycle (€)	Coût d'administration par cycle* (€)	Coût total par mois (administration + acquisition) (€)
Traitements pré-progression				
Ribociclib	██████	Per os (1 boîte)	1,02	██████
Goséréline	117,23	SC (1 administration)	7,39	124,62
Tamoxifène	6,54	Per os (1 boîte)	1,02	7,56
Anastrozole	30,73	Per os (1 boîte)	1,02	31,75
Létrozole	40,95	Per os (1 boîte)	1,02	41,97
Traitements post-progression				
Ribociclib + IANS	██████	Per os (1 boîte de ribociclib et 1 boîte d'IANS)	2,04	██████
IANS	35,84**	Per os (1 boîte)	1,02	36,86
Tamoxifène	6,54	Per os (1 boîte)	1,02	7,56
Exemestane	46,42	Per os (1 boîte)	1,02	47,44
Chimiothérapie	Inclus dans le GHM	IV (1 séance)	458	462
Bevacizumab + Chimiothérapie	Inclus dans le GHM	IV (1 séance)	458	462
Everolimus + Exemestane	1 330,36	Per os (1 boîte d'exemestane et 1 boîte d'everolimus)	2,04	1 332,40
Fulvestrant	198,73	IM (1 administration)	7,39	206,12
Ribociclib + Fulvestrant	2 878,32	Per os (1 boîte) et IM (1 administration)	8,41	2 886,73
Palbociclib + fulvestrant	2 771,11	Per os (1 boîte) et IM (1 administration)	8,41	2 779,59
Palbociclib + IANS	2 608,22	Per os (1 boîte de Palbociclib et 1 boîte d'IANS)	2,04	2 610,26
Abemaciclib + IANS	2 849,07	Per os (1 boîte d'Abemaciclib et 1 boîte d'IANS)	2,04	2 851,11

Abréviations : IM : intramusculaire ; IANS : Inhibiteurs d'aromatase non stéroïdien ; SC : sous-cutanée

* : Un coût de 1,02 € par boîte a été ajouté aux médicaments per os, un coût de 7,39 € par administration a été ajouté aux spécialités administrées en sous-cutané et le coût du GHM (458 €) a été rajouté aux séances de chimiothérapie.

** : Le coût d'acquisition de la catégorie AINS correspond à la moyenne des coûts d'acquisition d'anastrozole et létrozole, à savoir 35,84 €.

► Coûts de transport

Les coûts de transport ont été pris en compte dans le coût des hospitalisations liées aux EI. Pour estimer les coûts de transport non remboursés, l'industriel a utilisé les sources suivantes :

- un rapport de la cour des Comptes publié en 2012 selon lesquelles 36 % des patientes atteintes d'un cancer du sein et en ALD utilisaient un mode de transport remboursé ;
- un rapport de la cour des Comptes publié en 2019 selon lequel en 2017, environ 87 millions de trajet ont été effectués par 5,8 millions de patients pour 5 milliards d'euros, remboursés par l'Assurance Maladie ;
- un rapport de l'IRDES selon lequel les patients avaient une distance moyenne entre leur domicile et l'hôpital estimé à 15 km ;
- le Journal Officiel datant du 26 février 2020 (barème forfaitaire permettant l'évaluation des frais de déplacement relatifs à l'utilisation d'un véhicule par les bénéficiaires de traitements : 0,456 €/km pour 3 CV ou plus).

En utilisant ces données :

- le coût du transport moyen aller-retour remboursé a été estimé à 116,90 € (coûts actualisés à l'année 2018) ;
- le coût de transport (A/R) pour les patientes non remboursées par l'Assurance Maladie en 2020 a été estimé à 13,68 € ;
- le coût de transport moyen (A/R) en 2020 selon la répartition des patients remboursés vs non remboursés (36% - 64%) a été estimé à **50,84 €**.

► Coûts de suivi médicaux

Les coûts de suivi intégrés au modèle comprennent les consultations médicales, les tests biologiques et les actes d'imagerie pratiqués en routine. Les différents coûts de suivi et leur valorisation sont résumés dans le **tableau 18**.

Les données étaient issues du guide ALD du cancer du sein de la HAS, des recommandations de l'AP-HP sur la prise en charge de cette pathologie et avis d'experts (fréquence des actes réalisés pour le suivi dans la prise en charge des patientes pré/périménopausées ayant un cancer du sein localement avancé ou métastatique).

Tableau 18 : Coûts de suivi des patients et valorisation associée. Source : rapport technique de l'industriel - Juillet 2020.

Ressource consommée	Fréquence	Coût unitaire (€2018) *	Coût annuel	Coût mensuel
Analyse de référence - bras Ribociclib + IANS				
Coût de consultations (1^{re} ligne)				
Médecin généraliste	4 fois par an	25,61	102,44	8,54
Gynécologue ou gynécologue-obstétricien	1 fois par an	59,89	59,89	4,99
Oncologue médical	3 fois par an	34,03	102,09	8,51
Coût des examens biologiques				
Hémogramme		6,75	94,5	7,88

Clairance calculée de la créatinine	Tous les 15 jours les deux premiers mois, puis tous les mois (14 fois par an)	1,62	22,68	1,89
Ionogramme complet		5,94	83,16	6,93
ALAT/ASAT		2,70	37,8	3,15
Gamma GT		1,62	22,68	1,89
Phosphatase alcaline		1,62	22,68	1,89
Bilirubine		2,16	30,24	2,52
Potassium	1 fois avant initiation du traitement puis tous les mois	1,62	21,06	1,75
Magnésium		1,62	21,06	1,75
Phosphore		1,62	21,06	1,75
Calcium		1,62	21,06	1,75
Coût des actes				
Scintigraphie osseuse	4 fois par an	168,71	674,84	56,24
Mammographie	1 fois par an	66,42	66,42	5,53
Échographie du sein	1 fois par an	54,02	54,02	4,50
Ostéodensitométrie	0,33 fois par an	39,96	13,32	1,11
Scanner/tomodensitométrie	4 fois par an	25,27	101,08	8,42
Électrocardiogramme	A J15 du premier cycle, à J1 du second cycle, puis si cliniquement indiqué	14,26	28,52	2,38
Bras IANS/Tamoxifène				
Coût des consultations				
Médecin généraliste	4 fois par an	25,61	102,44	8,54
Gynécologue ou gynécologue-obstétricien	1 fois par an	59,89	59,89	4,99
Oncologue médical	3 fois par an	34,03	102,09	8,51
Coûts des actes				
Mammographie	1 fois par an	66,42	66,42	5,53
Échographie du sein	1 fois par an	54,02	54,02	4,50
Ostéodensitométrie	0,33 fois par an	39,96	13,32	1,11
Scanner/tomodensitométrie	4 fois par an	25,27	101,08	8,42

Abréviations : ASAT : aspartate aminotransférase ; ALAT : alanine aminotransférase ; GT : glutamyl transpeptidase.

► Coûts de prise en charge des événements indésirables

Les EI intégrés dans le modèle étaient issus de l'essai MONALEESA-7 et sont présentés dans le **tableau 19**. Les EI de toutes causes sélectionnées étaient de grades 3 – 4 et représentaient plus de 5 % du nombre total d'EI survenus au cours de l'étude.

La valorisation de ces EI a été réalisée en supposant un recours systématique à une hospitalisation. Ces EI ont été pris en compte une seule fois, à l'entrée du modèle. Ils ont été valorisés à partir du coût moyen issu de l'ENC 2017 des GHM correspondants. Les coûts de la prise en charge dans le cas d'une hospitalisation ont été calculés en faisant la moyenne pondérée entre les coûts dans les établissements publics et privés.

Les GHM ont été identifiés à partir du site aideaucodage.fr, site d'aide au codage médical regroupant la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM) et la Classification Internationale des Maladies (CIM-10) pour le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) et la Tarification à l'Activité (T2A).

Un coût de transport aller/retour (50,84 €) a été appliqué en plus du coût hospitalier.

Tableau 19 : Coûts des événements indésirables – Source : rapport technique de l'industriel – Juillet 2020

Évènements indésirables	Codes GHM	Libellés	Coûts (€2017)	Coûts (€2018)	Coûts (€2018) + Transport (50,84€)	Sources
Neutropénie	16M09	Autres affections du système réticuloendot hérial ou immunitaire	3 465,07	3 515,53	3 566,37	ENC 2019
Diminution du nombre de neutrophiles						
Diminution du nombre de globules blancs						
Leucopénie						
Lymphopénie						
Hypertension	05M15	Hypertension artérielle	2 653,87	2 692,52	2 743,36	
Anémie	16M11	Autres troubles de la lignée érythrocytaire, âge supérieur à 17 ans	2 740,59	2 780,50	2 831,34	
Augmentation des ALAT	07M04	Hépatotoxicité médicamenteuse	3 992,59	4 050,73	4 101,57	
Augmentation des ASAT						
Augmentation des lipases	23M20	Autres symptômes et motifs de recours aux soins de la CMD 23	1 577,74	1 600,72	1 651,56	
Infection urinaire	11M04	Infection des voies urinaires, siège non précisé	3 364,76€	3 413,76€	3 464,6	
Infection respiratoire des voies supérieures	03M03	Rhinopharyngite (aiguë) [rhume banal]	1 286,53€	1 305,26€	1 356,12	
Allongement de l'intervalle QT	05C15	Autres troubles précisés de la conduction	7 558,59€	7 668,66€	7 719,5	

Abréviations : GHM : Groupe Homogène de Malade ; CMD : Catégorie Majeure de Diagnostic.

► Coûts de fin de vie

Le coût des soins palliatifs a été dérivé à partir des données de l'échelle nationale de coûts (ENC) de 2017.

Le calcul du coût moyen des soins en fin de vie repose sur :

- *le coût des soins palliatifs en MCO* (Médecine Chirurgie Obstétrique). Ce coût actualisé en 2018 avec l'indice de l'INSEE a été estimé à 8 055 € après avoir pondéré le coût total du GHM par le pourcentage de nombre de séjours associé à chaque secteur (public ou privé) ;
- *le coût des soins palliatifs en SSR* (Soins de Suite et de Réadaptation). Ce coût actualisé en 2018 à l'aide de l'indice de l'INSEE est estimé 9 043 € après avoir pondéré le coût total du GHM par le (%) de séjours associés à chaque secteur (public ou privé) ;
- *le coût de fin de vie en HAD* (Hospitalisation À Domicile). Ce coût actualisé en 2018 avec l'indice de l'INSEE a été estimé 4 583 € ;
- *la pondération des coûts associés aux trois structures mentionnées ci-dessous par la distribution des lieux de décès en France*. Cette pondération a été fondée sur les composantes majoritaires (Hôpital et domicile) de la distribution des lieux de décès des patientes atteintes du cancer du sein en France en 2013 (InVS, 2017)^a ;
- *la répartition des patients décédant en MCO ou en SSR*. Cette répartition a été estimée en supposant une répartition comparable à celle de la population générale, et a été issue d'un rapport de l'agence technique de l'informatisation sur l'hospitalisation (ATIH, 2007). Selon ce rapport, 85% des décès à l'hôpital survenaient en MCO. La proportion de patients décédant à l'hôpital a été répartie entre MCO et SSR en fonction ce pourcentage ;
- *la repondération des lieux de décès entre MCO, SSR et domicile selon les deux dernières sources d'information* : MCO (79,6%), SSR (14,1%) et domicile (6,3%).

Le coût moyen pondéré des soins de fin de vie a été estimé à **7 403 € en 2018**.

Analyse de la HAS

Le choix des catégories de coûts dans l'analyse est acceptable et cohérent avec les connaissances actuelles sur le cancer du sein métastatique HER2-/RH+.

Coûts d'acquisition

Le calcul des coûts des traitements de 1^{re} ligne est acceptable.

Le coût des traitements post-progression est fondé sur une étude de marché (étude IPSOS). Les caractéristiques, le design de cette étude et les limites de cette source de données n'ont pas été mentionnés dans le rapport technique. Dans l'analyse de référence, l'industriel retient l'hypothèse d'une répartition homogène des traitements post-progression quel que soit le traitement de 1^{re} ligne. Ceci implique une prise d'un traitement post-progression quelle que soit la classe thérapeutique du traitement de la 1^{re} ligne de traitement pour une grande partie des patientes. Ces éléments ne sont pas suffisamment explicités. La portée de l'analyse de sensibilité en scénario sur

^a La distribution des lieux de décès des patientes atteintes du cancer du sein en France en 2013 incluait les maisons retraite (11,1 %) et autres lieux (17,3 %) dont la valorisation des coûts n'est pas disponible selon l'industriel

les coûts post-progression est très limitée car elle a été fondée sur une variabilité arbitraire des coûts post-progression (+/- 10 %).

Coûts des événements indésirables : Cf. analyse critique, section Estimation de l'occurrence des événements intercurrents

Coût de fin de vie et erreurs de calcul

Le calcul du coût des soins palliatifs en MCO ne semble pas être fait selon la bonne formule. Dans la formule utilisée, il existe une erreur dans le calcul du rapport du nombre des séjours utilisés dans les établissements privés par rapport au nombre total de séjours (publics et privés). En effet, le rapport calculé dans le rapport technique pour les établissements publics était = Nombre de séjours établissements privés*coût total GHM établissements publics / [Nombres de séjours établissements privés+ coût total GHM établissements privés].

5.6. Validation de la modélisation

Validation interne

Un processus de contrôle qualité du modèle et de ses résultats a été conduit par l'industriel. La validité interne du modèle repose sur la réalisation de plusieurs tests vérifiant la cohérence globale des entrées de la structure du modèle et la plausibilité interne de ses résultats. Par ailleurs, des contrôles permettant de détecter les éventuelles erreurs du fonctionnement du modèle ont été réalisés.

Validation externe

Les exercices de validité externe du modèle reposent sur :

- *la comparaison des données de survie globale avec des données publiées de vie réelle issues du programme ESME.* L'étude de Jacquet *et al.* (2018) a exploré la survie de 6 265 patientes initiant un traitement de cancer du sein métastatique HER2-/RH+ entre janvier 2008 et décembre 2014 dans un des 18 centres de lutte contre le cancer participant au programme ESME. Dans cette analyse, 2 733 patientes ont reçu une hormonothérapie en 1^{re} ligne. Les données externes des patientes traitées par hormonothérapie en 1^{re} lignes issues de la base ESME ont été comparées aux données prédites dans le bras placebo + ribociclib/tamoxifène du modèle (appliquée à la population de l'essai MONALEESA-7). Les prédictions du modèle à 8 ans (96 mois) pour le bras placebo + IANS/tamoxifène de l'essai MONALEESA-7 pour la SG sont considérées comparables aux données du programme ESME pour les patientes traitées par hormonothérapie en 1^{re} ligne ;
- *la comparaison d'une partie des données de survie globale prédites du modèle avec celles de l'essai MONALEESA-7.* Les données du bras tamoxifène + analogue LHRH de l'essai MONALEESA-7 ont été comparées aux données prédites correspondant au même bras dans le modèle. A 8 ans (96 mois) la survie globale était de 22 % vs 15 % dans le bras tamoxifène+analogue LHRH de l'étude MONALEESA-7 ;

- la comparaison de la durée de survie prédite du tamoxifène à celle du même bras dans l'étude Klijn *et al* (2000). Klijn *et al* (2000) ont analysé la survie des patientes en préménopause atteintes d'un cancer du sein avancé traité par du tamoxifène en association à un analogue LHRH. La durée médiane de survie dans le bras tamoxifène de Klijn *et al.* était de 39,80 mois. L'industriel affirme que ce résultat est assez proche du bras tamoxifène de la modélisation proposée dans ce dossier.

Tableau 20 : Taux de survie globale estimée selon la distribution paramétrique de l'analyse de référence comparées aux données externes. Source : rapport technique de l'industriel - Juillet 2020

Temps (mois)	Résultats du modèle			Bras sous hormonothérapie (Jacquet <i>et al.</i> 2018) ³³	Bras tamoxifène (Klijn <i>et al.</i> 2000) ³⁴
	Ribociclib + IANS	IANS	Tamoxifène		
30	0,79	0,71	0,68	0,76	0,65
60	0,41	0,34	0,28	0,51	0,34
90	0,15	0,12	0,08	0,28	0,32
96	0,12	0,10	0,07	0,24	0,22
Médiane de SG (mois)	52,44	45,08	41,40	58,10	39,8

Analyse de la HAS

Les exercices proposés pour la validation externe de la SG ne sont pas robustes :

- les données ESME proposées dans l'étude de Jacquet *et al.* (2018) et celles de l'étude de Klijn *et al* (2000) portent sur des patientes atteintes de cancer métastatique HER2-/RH+. Les données et les résultats de ces études ne sont pas superposables avec ceux de la sous-indication de l'AMM analysée dans ce dossier qui porte sur des patientes non ménopausées ;
- la comparaison d'une partie des données de SG prédites du modèle avec celles de l'essai MONALEESA-7 ne constitue pas une validation externe du modèle puisque les estimations de la survie utilisées dans le modèle sont-elles mêmes fondées sur des données issues de l'essai MONALEESA-7.

N.B :

Dans l'échange technique, l'industriel mentionne la référence Klijn *et al.*, 2005. Cette référence n'a pas été mentionnée dans le rapport technique actualisé. Sauf erreur de notre part, la référence utilisée est Klijn JG, Beex LV, Mauriac L, *et al.* Combined treatment with buserelin and tamoxifen in premenopausal metastatic breast cancer: a randomized study. *Journal of the National Cancer Institute.* 2000 ; 92(11) : 903-911.

5.7. Résultats présentés par l'industriel

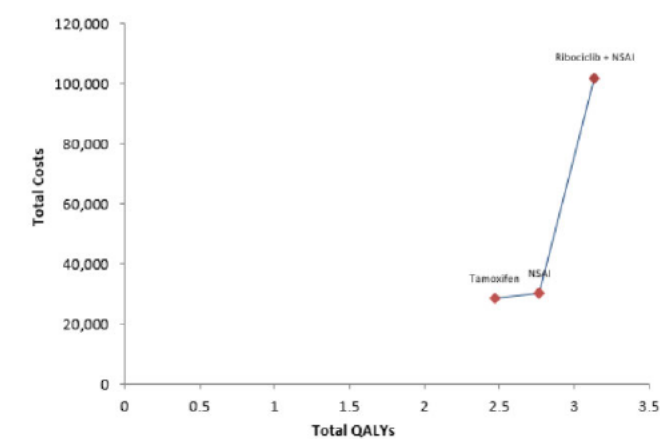
5.7.1. Résultats de l'analyse sur la population de remboursement

Tableau 21 : Résultats d'efficacité – Analyse de référence de l'analyse principale – Population de remboursement - Source : rapport technique de l'industriel - Juillet 2020

	Coûts totaux	AVGs	QALYs	RDCR	
				€/AVG	€/QALY
Ribociclib + IANS + goséréline	101 761	4,28	3,14	-	-
IANS	30 152	3,85	2,77	168 850	194 362
Tamoxifène	28 481	3,54	2,47	99 508	109 873

Abréviations : IANS : Inhibiteur de l'Aromatase Non Stéroïdien ; QALY : Quality-adjusted life years ; AVG : années de vie gagnées

Figure 7 : Frontière d'efficacité – Analyse de référence de l'analyse principale – Population de remboursement - Source rapport technique de l'industriel – Juillet 2020.



5.7.2. Résultats de l'analyse de coût

Tableau 22 : Résultats actualisés de l'analyse de coûts – Analyse de référence de l'analyse principale – Population de remboursement. Source : rapport technique de l'industriel - Juillet 2020

Coûts en €	Coût d'acquisition	Coût d'administration	Coût des soins palliatifs	Coût de suivi spécifique	Coût de gestion des Els	Coût des traitements post-progression	Total
Ribociclib + IANS + goséréline	75 974	334	6 305	6 608	15 773	704	101 761
IANS	2 924	193	6 433	4 081	582	15 940	30 152
Tamoxifène	1 067	111	6 528	4 297	0	16 489	28 481

Abréviations : IANS : Inhibiteur de l'Aromatase Non Stéroïdien.

5.7.3. Résultats de santé

Tableau 23 : Résultats de santé – Analyse de référence de l'analyse principale – Population de remboursement. Source : rapport technique de l'industriel – Juillet 2020.

Comparateurs	Actualisé		Non actualisé	
	QALYs	Années de vie (AVG)	QALYs	Années de vie (AVG)
Ribociclib+IANS+goséréline	3,14	4,28	3,45	4,71
Placebo+IANS+goséréline	2,77	3,85	3,03	4,21
Placebo+Tamoxifène+goséréline	2,47	3,54	2,67	3,84

Abréviations : IANS : Inhibiteur de l'Aromatase Non Stéroïdien ; QALY : Quality-adjusted life years ; AVG : années de vie gagnées

5.7.4. Résultats de l'analyse complémentaire sur la population de l'essai

En considérant les mêmes choix structurants que ceux de l'analyse principale (population de remboursement), l'analyse sur la population de l'essai MONALEESA-7 aboutit aux résultats suivants :

- le ribociclib + IANS/tamoxifène est associé à un gain de QALYs de 1,42 par rapport à une prise en charge par IANS ou tamoxifène ;
- en termes de coûts totaux, la différence entre la stratégie ribociclib + IANS/tamoxifène et IANS ou tamoxifène s'élève à 88 999 € ;
- le RDCR du ribociclib en association aux IANS ou au tamoxifène versus IANS ou tamoxifène est estimé à 62 763 €/QALY ;
- le RDCR par année de vie gagnée du ribociclib en association aux IANS ou au tamoxifène est de 44 654 €/AVG.

Analyse de la HAS

Résultats : coûts et QALY de l'analyse principale sur la population de remboursement (sous-indication de l'AMM).

Des erreurs sont identifiées dans le **tableau 22**. Le total des coûts actualisés ne correspond pas à la somme des postes de coûts (pour ribociclib + IANS + gosérelina : somme des postes de coûts = 105 698 € vs somme des postes de coûts reportés dans le rapport, page 238 = 101761 €). Cette erreur crée un doute sur le calcul du RDCR ribociclib + IANS vs IANS.

Analyse incrémentale, frontière d'efficience

L'analyse de l'industriel présente les limites suivantes :

- Elle intègre le tamoxifène comme comparateur dans l'analyse. Cependant, les limites identifiées dans l'analyse critique de la population d'analyse (cf. paragraphes **population d'analyse et stratégies comparées**) ne permettent pas d'intégrer le tamoxifène dans l'analyse incrémentale. Ainsi, la **seule analyse exploratoire qui est compatible avec la sous-indication de l'AMM est celle qui compare ribociclib + IANS vs IANS** ;

- Au-delà de la réserve sur l'intégration du tamoxifène dans l'analyse incrémentale et à titre secondaire, les résultats du **tableau 21** ne sont pas cohérents avec la figure de la frontière d'efficience. Le **tableau 21** présente des calculs incrémentaux vs ribociclib + IANS (considéré comme référence). La frontière d'efficience devrait refléter une analyse en termes incrémentales dans laquelle le tamoxifène est la stratégie la moins coûteuse qui représente le comparateur de référence auquel les stratégies IANS et ribociclib + IANS devraient être comparées.

5.8. Analyse de l'incertitude

5.8.1. Analyses de sensibilité déterministes

- **Analyses en scénario liées aux choix structurants de l'évaluation et hypothèses de modélisation**

Tableau 24 : Analyses en scénarios (ribociclib+IANS vs IANS) - Analyse de référence de l'analyse principale – Population de remboursement. Source : rapport technique de l'industriel – Juillet 2020.

Analyse de scénario (ribociclib+IANS vs IANS)	RDCR (en €/QALY)	Variation par rapport à l'analyse principale (en %)
Analyse de référence	194 362	
Horizon temporel de 5 ans	219 215	12 ,79
Horizon temporel de 10 ans	195 069	0 ,36
Horizon temporel de 20 ans	194 334	-0 ,01
Horizon temporel de 30 ans	194 334	-0 ,01
Sans réduction de dose (RDI)	188 233	-3 ,15
SSP – Gamma généralisée	192 267	-1 ,08
SSP - RCS Lognormale	194 254	-0 ,06
SSP - Log-Logistique	193 633	-0 ,38
SSP - Exponentielle	178 958	-7 ,93
SG - Gompertz	219 739	13,06
SG - Log-logistique	172 882	-11 ,05
SG - RCS Weibull	198 877	2 ,32
SG - RCS Log-logistique	182 291	-6 ,21
DST Ribociclib – Gamma généralisée	191 676	-1 ,38
DST Ribociclib - RCS Weibull	192 138	-1 ,14
DST Ribociclib - Log-logistique	195 039	0 ,35
DST Ribociclib - Gompertz	196 216	0 ,95
DST IANS – Exponentielle	194 017	-0 ,18
DST IANS - RCS Weibull	194 226	-0 ,07
DST IANS - Log-logistique	194 645	0 ,15
DST IANS – Gamma généralisée	194 331	-0 ,02
DST gosereline – Gamma généralisée	194 361	0 ,00
DST gosereline - RCS Weibull	194 362	0 ,00
DST gosereline - RCS Lognormale	0	-100
DST gosereline - Gompertz	194 466	0 ,05
Choix du modèle 1 (utilités)	193 084	-0.66
Choix du modèle 6 (utilités)	169347	-12.87
Choix des utilités dans la littérature	152 716	-21.43
Utilités issues de MONALEESA-7 sans ajustement des différentes spécifications du modèle GEE	197 954	1,8
Diminution du prix de ribociclib de █ %	179 854	-7 ,46
Diminution du prix de ribociclib de █ %	165 346	-14 ,93
Augmentation du prix de ribociclib de █ %	208 871	7 ,46
Diminution des coûts des traitements post-progression de -10%	198 498	2 ,13

Augmentation des coûts des traitements post-progression de +10%	190 227	-2 ,13
Pas de différence de SG entre les comparateurs après 5 ans	155 064	-20
Pas de différence de SG entre les comparateurs après 10 ans	119 160	-39

Abréviations : RDCR : Ratio Différentiel Coût Résultat ; QALY : Quality Adjusted life years ; RCS : restricted cubic spline

Tableau 25 : Analyses en scénarios (ribociclib+IANS vs tamoxifène) - Analyse de référence de l'analyse principale – Population de remboursement. Source : rapport technique de l'industriel – Juillet 2020.

Analyse de scénario (ribociclib+IANS vs tamoxifène)	RDCR (€/QALY)	Variation par rapport à l'analyse principale (en %)
Analyse principale	109 873	
Horizon temporel de 5 ans	133 485	21,49
Horizon temporel de 10 ans	111 288	1,29
Horizon temporel de 20 ans	109 812	-0,06
Horizon temporel de 30 ans	109 811	-0,06
Sans réduction de dose (RDI)	103 702	-5,62
SSP – Gamma généralisée	110 093	0,20
SSP - RCS Lognormale	110 090	0,20
SSP - Log-Logistique	109 970	0,09
SSP – Exponentielle	109 127	-0,68
SG - Gompertz	403 846	267,56
SG - Log-logistique	60 549	-44,89
SG - RCS Weibull	132 222	20,34
SG - RCS Log-logistique	72 557	-33,96
DST Ribociclib – Gamma généralisée	108 388	-1,35
DST Ribociclib - RCS Weibull	108 644	-1,12
DST Ribociclib - Log-logistique	110 246	0,34
DST Ribociclib - Gompertz	110 897	0,93
DST IANS - Exponentielle	109 667	-0,19
DST IANS - RCS Weibull	109 838	-0,03
DST IANS - Log-logistique	109 876	0,00
DST IANS – Gamma généralisée	109 828	-0,04
DST Gosereline – Gamma généralisée	109 887	0,01
DST Gosereline - RCS Weibull	109 871	0,00
DST Gosereline - RCS Lognormale	0	-100
DST Gosereline - Gompertz	110 163	0,26
Choix du modèle 1 (utilités)	112 158	2,08
Choix du modèle 6 (utilités)	104 852	-4,57
Choix des utilités dans la littérature	80 775	-26,48
Utilités issues de MONALEESA-7 sans ajustement des différentes spécifications du modèle GEE	161 586	47
Diminution du prix de ribociclib de 5 %	101 858	-7,29
Diminution du prix de ribociclib de 10 %	93 844	-14,59
Augmentation du prix de ribociclib de 5 %	117 887	7,29
Diminution des coûts des traitements post-progression de -10%	112 239	2,15

Augmentation des coûts des traitements post-progression de +10%	107 506	-2,15
Pas de différence de SG entre les comparateurs après 5 ans	96 829	-12
Pas de différence de SG entre les comparateurs après 10 ans	82 830	-25

- **Ribociclib + IANS vs IANS** : les principaux scénarios affectant la variabilité du RDCR sont : l'horizon temporel (5 ans), l'extrapolation de la survie globale par une distribution Gumpertz et les utilités brutes issues de ML-7 sans ajustement par un modèle GEE.
- **Ribociclib + IANS vs tamoxifène** : en plus des scénarios mentionnés dans la comparaison de ribociclib + IANS vs IANS, l'extrapolation de la survie globale par une RCS Weibull affecte la variabilité du RDCR.

► Analyses liées à la variabilité des paramètres du modèle

Pour le taux d'actualisation, les bornes testées correspondent aux recommandations du guide méthodologique de la HAS en vigueur lors de la soumission de l'industriel. Pour les autres paramètres, des variations de +/-10% sont retenues.

- Pour ribociclib + IANS vs IANS, le **tableau 26** et le graphique de Tornado (**Figure 8**), montrent que les paramètres dont la variation impacte le plus la valeur du RDCR étaient : le coût d'acquisition de ribociclib, le taux d'actualisation, les utilités des états de santé ainsi que l'incidence des EI.
- Pour ribociclib + IANS vs tamoxifène, le **tableau 27** et le graphique de Tornado (**Figure 9**) montrent que le paramètre dont la variation impactait le plus la valeur du RDCR est le HR de la SG. Lorsque celui-ci varie entre 0,97 et 2,88, le RDCR observé varie entre 57 433 €/QALY et ribociclib + IANS est dominé.

Un HR=0,97 implique que tamoxifène est plus efficace et moins cher que ribociclib+ IANS. Les autres paramètres sont le taux d'actualisation, le coût d'acquisition de ribociclib ainsi que la variation du HR de la SSP.

Tableau 26 : Analyses sur la variabilité des paramètres du modèle pour ribociclib + IANS vs IANS - Analyse principale - population de remboursement – Source : rapport technique de l'industriel - Juillet 2020

Paramètres	Borne hausse et borne basse (%)	RDCR borne basse €/QALY	RDCR borne haute €/QALY
Analyse de référence		194 362	
Taux d'actualisation sur les coûts	2 ; 6	203 088	186 616
Taux d'actualisation sur l'efficacité	2 ; 6	181 364	207 642
Probabilité des EI	±10	190 826	197 918
RDI	±10	193 749	194 975

Utilité des états de santé	±10	190 550	198 330
Désutilités des EI	±10	193 840	194 888
Coût de suivi	±10	193 777	194 948
Coût d'administration de la goséréline	±10	194 332	194 393
Coût des EI	±10	191 308	197 417
Coût d'acquisition			

Figure 8 : Diagramme de Tornado (ribociclib + IANS vs IANS) - Analyse principale - population de remboursement - Source : rapport technique de l'industriel - Juillet 2020

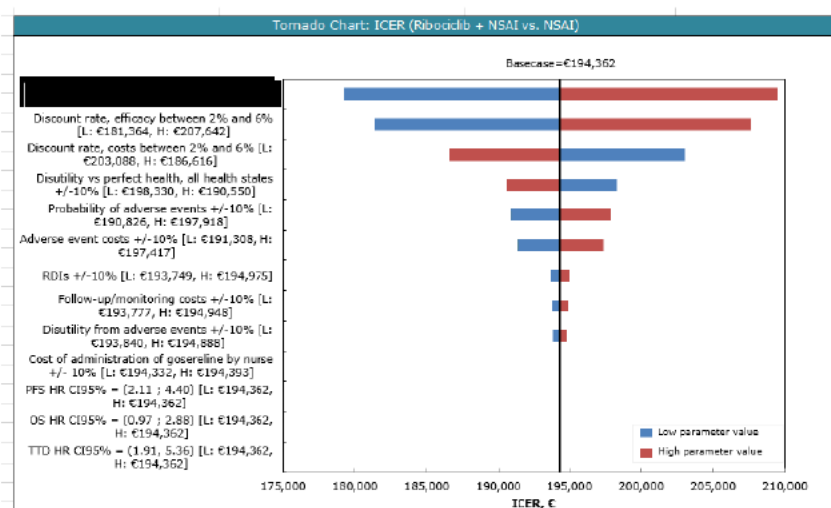
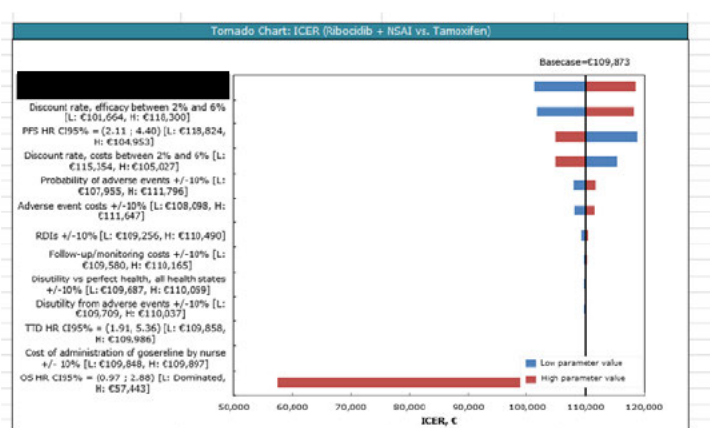


Tableau 27 : Analyses sur la variabilité des paramètres du modèle pour ribociclib + IANS vs tamoxifène- Analyse principale - population de remboursement - Source : rapport technique de l'industriel - Juillet 2020

Paramètres	Borne haute et borne basse (%)	RDCR borne basse €/QALY	RDCR borne haute €/QALY
Analyse de référence		109 873	
Taux d'actualisation sur les coûts	2 ; 6	105 527	115 324
Taux d'actualisation sur l'efficacité	2 ; 6	101 664	118 300
Probabilité des EI	±10	107 955	111 796
RDI	±10		
Utilité des états de santé	±10	109 687	110 057
Désutilités des EI	±10	109 709	110 037

Coût de suivi	±10	109 580	110 165
Coût d'administration de la goséréline	±10	109 848	109 897
Coût des EI	±10	108 098	111 647
Coût d'acquisition			
Paramètres de survie			
IC HR de la SG	0,97 ; 2,88	57 433	Dominé
IC HR de la SSP	2,11 ; 4,40	104 953	118 824
IC HR de la STD	1,91 ; 5,36	109 858	109 986

Figure 9 : Diagramme de Tornado (ribociclib + IANS vs tamoxifène) – Analyse principale - population de remboursement - Source : rapport technique de l'industriel – Juillet 2020



5.8.2. Analyses de sensibilité probabilistes

Des distributions statistiques ont été assignées à chaque paramètre du modèle pour générer de nouvelles valeurs aléatoires de ces paramètres. Les distributions statistiques retenues dans les analyses de sensibilité probabilistes sont présentées dans le **tableau 28**.

Tableau 28 : Paramètres et distributions associées – Analyse de sensibilité probabiliste. Analyse de référence – Population de remboursement. Source : rapport technique de l'industriel – Juillet 2020

Paramètres	Distribution de probabilité
Horizon temporel	Loi Normale
Taux d'actualisation annuel	Loi Normale
Age d'entrée dans le modèle	Loi Normale
Proportion de femmes	Loi Beta
Poids	Loi Normale
Surface corporelle	Loi Normale
RDI	Loi Normale
Probabilité d'apparition des EI	Loi Normale
Coût des EI	Loi Normale
Désutilité liée aux EI	Loi Log-normale
Coût d'acquisition des traitements	Loi Normale
Coût d'administration	Loi Normale
Coût de fin de vie	Loi Normale
Durée du traitement post-progression	Loi log-Normale
Coût de suivi	Loi Normale
Utilités par état de santé	Loi log-normale
Distribution traitements après la progression	Loi Dirichlet
Lois de distribution (pour la survie)	Loi log-normale
Paramètres d'extrapolation	Bootstrap

A l'issue des 1 000 simulations, selon les choix et hypothèses retenus en analyse de référence de la population de remboursement :

- le RDCR moyen de ribociclib + IANS vs IANS est estimé à 207 045 €/QALY contre 194 302 €/QALY en analyse de référence ;
- le RDCR moyen de ribociclib + IANS vs tamoxifène est estimé 124 295 €/QALY contre 109 873 €/QALY en analyse de référence.

Les **Figures 10 et 11** présentent les courbes d'acceptabilité de l'analyse de référence. Sur un horizon temporel de 15 ans :

- *Ribociclib + IANS vs IANS* : ribociclib + IANS est coût efficace dans 50 % des cas pour une disposition à payer de 200 947 €/QALY et dans 75 % des cas pour une disposition à payer de 223 636 €/QALY ;
- *Ribociclib + IANS vs tamoxifène* : ribociclib + IANS est coût efficace dans 50% des cas pour une disposition à payer de 119 431 €/QALY et dans 75 % des cas pour une disposition à payer de 130 000 €/QALY.

Figure 10 : Courbe d'acceptabilité ribociclib + IANS vs IANS - Analyse principale- population de remboursement - Source : rapport technique de l'industriel - Juillet 2020

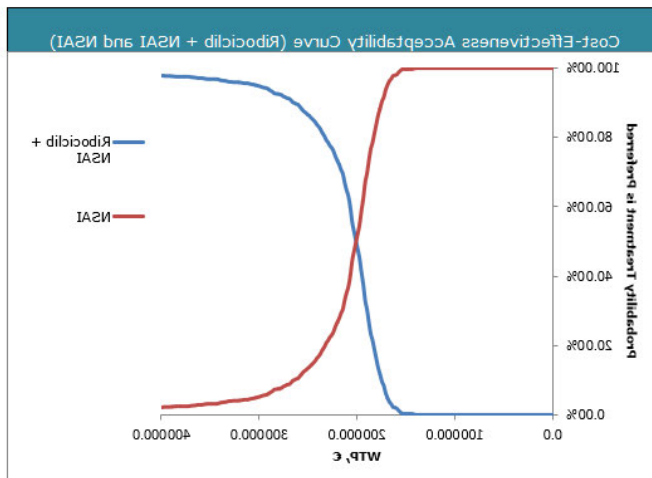
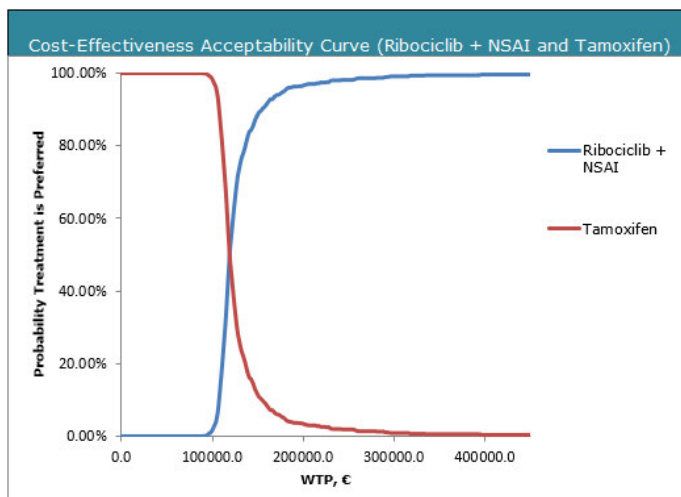


Figure 11 : Courbe d'acceptabilité ribociclib + IANS vs tamoxifène – Analyse principale - population de remboursement -Source : rapport technique de l'industriel - Juillet 2020



Analyse de la HAS

Analyse de sensibilité déterministes

- La portée des analyses de sensibilité testant l'impact de la variabilité des paramètres sur le RDCR est très limitée. La variabilité de la majorité des paramètres sélectionnés (dose d'intensité relative, utilités des états de santé, désutilités des EI, coût de suivi, coût d'acquisition des paramètres) est définie d'une manière arbitraire (+/- 10%). La variabilité des utilités des états de santé aurait dû être testée par les bornes inférieure et supérieure des valeurs des utilités brutes ou (ajustées par le modèle GEE). Par conséquent, l'impact de la variabilité des utilités correspondant aux états de santé sur le RDCR demeure inconnue.

Compte tenu de la non-validation de l'intégration des données du tamoxifène dans la population d'analyse principale, seul le diagramme de Tornado correspondant à la comparaison ribociclib + IANS vs IANS pourrait être

retenu à titre exploratoire. Cependant, sa pertinence est très discutable en raison des limites portant sur les bornes inférieure et supérieure des paramètres et l'absence de prise en compte des bornes inférieure et supérieure des utilités associées aux états de santé.

- Les analyses de sensibilité en scénarios valides (ribociclib + IANS vs IANS) confirment la forte incertitude sur la quantification de la survie globale : 1) le RDCR augmente de 21,5% quand l'horizon temporel varie de 15 ans à 5 ans ; 2) le choix d'une distribution de Gompertz pour l'extrapolation de la SG entraîne une augmentation de 13% du RDCR. L'utilisation des valeurs non ajustées des utilités à partir de l'essai MONALEESA-7 entraîne une augmentation de 2% du RDCR. Ce choix non justifié et à portée conservatrice n'a pas été pris en compte par l'industriel.

Analyse de sensibilité probabilistes

A l'instar de l'analyse de sensibilité déterministe, les analyses de sensibilité probabilistes sont fondées sur des distributions dont les paramètres sont définis d'une manière arbitraire (dose d'intensité relative, utilités des états de santé, désutilités des EI, coût de suivi, coût d'acquisition des paramètres).

Le calcul des paramètres associés aux distributions des variables incluses dans l'analyse probabiliste n'est pas présenté. Les paramètres d'extrapolation ont été associés à une distribution qualifiée « bootstrap » dans l'analyse probabiliste. Ces paramètres d'extrapolation ne sont pas définis dans **le tableau 28**.

Compte tenu de la non-validation de l'intégration des données du tamoxifène dans la population d'analyse principale, seule la courbe d'acceptabilité correspondant à la comparaison ribociclib + IANS vs IANS pourrait être retenue à titre exploratoire. Cependant, sa pertinence est fortement limitée en raison des limites identifiées dans le paragraphe précédent.

N.B :

Au-delà de la critique invalidant l'utilisation du tamoxifène dans l'analyse et des limites de l'analyse de sensibilité identifiées plus-haut, d'un point de vue technique, la présentation de deux courbes d'acceptabilité portant sur des comparaisons deux à deux ne semble pas pertinente. Une courbe d'acceptabilité multi-options devrait être présentée. Cette règle est valable pour une future comparaison dans laquelle l'industriel compare au moins trois stratégies pertinentes.

5.9. Discussion et conclusion

5.9.1. Discussion par l'industriel des résultats

L'industriel conclut que :

- le RDCR de ribociclib + IANS vs IANS dans l'analyse sur la population de remboursement est de 194 362 €/QALY et de 109 873 €/QALY pour ribociclib + IANS vs tamoxifène. Sur un horizon temporel de 15 ans, en termes de QALY, l'association de ribociclib à un IANS ou au tamoxifène est associée à un gain de 0,37 QALY et 0,67 QALY respectivement par rapport à la prise en charge par IANS ou tamoxifène ;
- en termes de coûts totaux, la stratégie basée sur ribociclib est associée à **un incrément de 71 609 € et 73 280 €** par rapport à la stratégie IANS et tamoxifène ;
- aucune analyse de scénario n'a entraîné de variation du RDCR supérieure à 20 % ;
- l'hypothèse conservatrice considérant qu'il n'y a pas de différence de SG entre les traitements au-delà de la fin de la période d'analyse a été prise en compte dans l'analyse de référence ;
- le ratio différentiel coût-résultats (RDCR) de l'analyse sur la population de l'essai est de 62 763 €/QALY ;
- le manque de données externes chez des patientes pré-ménopausées permettant la validation des extrapolations et la distribution des traitements post-progression est à noter. Néanmoins, les extrapolations ont pu être comparées aux données de l'étude de Jacquet et al (2018) présentant des données de survie globale pour des patientes ménopausées atteintes de cancer du sein métastatique.

5.9.2. Analyse et conclusion de la HAS

L'évaluation économique proposée par l'industriel pour démontrer l'efficience de ribociclib en association à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (létrozole ou l'anastrozole) et à un agoniste de la LH-RH dans la sous-indication de l'AMM n'est pas démontrée notamment en raison des limites portant sur la population d'analyse. Ces dernières n'invalident pas seulement les estimations de l'analyse incrémentale de l'efficience mais limitent également fortement le périmètre des comparateurs pertinents de ribociclib + IANS et augmentent l'incertitude sur la transposabilité des résultats de l'analyse économique à la pratique courante française.

La sous-analyse exploratoire de l'essai MONALEESA-7 comparant ribociclib + IANS à IANS était compatible avec la sous-indication de l'AMM (i.e. population de remboursement) et aboutissait à un RDCR égal à 194 362 €/QALY. Cependant, en l'absence de tamoxifène, **seul comparateur pertinent dans la sous-indication des patients non ménopausées**, la portée des IANS (létrozole ou anastrozole) est très limitée et incertaine. En effet :

- le létrozole dispose d'une AMM chez les femmes non ménopausées dans une indication restreinte chez les patientes préalablement traitées par des antiestrogènes (excluant donc les patientes diagnostiquées d'emblée au stade avancé) et pour lesquelles une ménopause artificielle est obtenue ; et l'anastrozole ne dispose pas d'une AMM chez les femmes non ménopausées ;
- Les résultats d'efficacité proviennent d'analyses exploratoires de sous-groupes.

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

Si l'analyse d'impact budgétaire diffère d'une analyse coût-efficacité dans ses objectifs, de nombreux éléments sont communs aux deux analyses. Dans le cas présent, les alternatives thérapeutiques, la sélection des EI et les paramètres modélisés (ex. durée sous traitement) sont similaires. Ces éléments ont été discutés dans le cadre de l'analyse critique de l'analyse de l'efficience. 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'analyse d'impact budgétaire (AIB) a pour objectif d'évaluer l'impact de l'introduction de ribociclib sur les dépenses de l'Assurance Maladie à un horizon de 5 ans en France (2020 à 2024) pour la prise en charge de femmes en pré ou péri-ménopause ayant un cancer du sein RH+/HER2- au stade localement avancé ou métastatique et en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique.

Analyse HAS

L'objectif est cohérent avec l'indication et la population de remboursement faisant l'objet de l'évaluation.

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

► Perspective, horizon temporel et actualisation

L'horizon temporel a été fixé à 5 ans (2020 à 2024). La mise à disposition de l'association dans l'indication évaluée est estimée débuter en 2020. La perspective retenue est celle de l'Assurance Maladie obligatoire. La valorisation des coûts a fait l'objet d'une déduction du reste à charge annuel des patients pour n'inclure que les coûts supportés par l'Assurance Maladie obligatoire. Il est considéré que tous les patients sont pris en charge à 100 % dans le cadre de leur Affection Longue Durée (ALD) n°30. Les coûts indirects n'ont pas été pris en compte. Les résultats des analyses n'ont pas été actualisés. Les données de coût d'entrées dans le modèle sont exprimées en Euros 2019 (€ 2019).

Analyse HAS

La perspective et l'horizon temporel retenus dans l'AIB sont conformes aux recommandations méthodologiques de la HAS.

► Population d'analyse et population cible

Population d'analyse

La population d'analyse regroupe les patientes non ménopausées atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2-, sans atteinte viscérale symptomatique

menaçant le pronostic vital à court terme, ayant un cancer diagnostiqué au stade avancé ou en rechute tardive ou précoce d'une hormonothérapie adjuvante.

Population cible

La population cible de ribociclib en association à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (létrozole ou anastrozole) chez les femmes non ménopausées sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme a été estimée selon avis de la CT 04/09/2019) à environ :

- 210 à 500 patientes éligibles à une hormonothérapie au stade métastatique d'emblée ;
- 500 à 630 patientes éligibles à une hormonothérapie de 1^{re} ligne au stade métastatique à la suite d'une rechute tardive ou précoce d'une hormonothérapie adjuvante.

Au total, entre 710 et 1130 femmes non ménopausées atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2-, sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, seraient éligibles à ribociclib en association à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (létrozole ou anastrozole).

L'estimation de l'évolution de la population cible sur l'horizon temporel est synthétisée dans le **tableau 29**.

Tableau 29 : Projection de la population cible - Source : rapport technique de l'industriel - Juillet 2020.

Projection de la population	Année T ₁ - 2020	Année T ₂ - 2021	Année T ₃ - 2022	Année T ₄ - 2023	Source / hypothèse / méthode de calcul
Taux de croissance de la population française (%)	1,003				INSEE https://www.insee.fr/fr/statistiques/3692693?sommaire=1912926
Effectif de la population française (n)	67 193 677	67 395 258	67 597 444	67 800 236	Calcul à partir de la population française en 2019 et du taux de croissance de la population la même année. INSEE: https://www.insee.fr/fr/statistiques/1892117?sommaire=1912926
Population cible					
Borne inférieure	714	716	719	721	Calcul à partir de la population cible en 2018 et de la population française la même année, pour les bornes inférieure et supérieure.

Analyse HAS

Le calcul de la population cible repose sur les analyses de l'avis CT du 04/09/2019. L'estimation de la population cible est acceptable compte tenu des connaissances épidémiologiques actuelles sur le cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2-, sans atteinte viscérale symptomatique.

► Scénarios comparés

Les comparateurs inclus dans l'AIB sont décrits dans le **tableau 30**.

Tableau 30 : Comparateurs inclus dans l'AIB - Source : rapport technique de l'industriel - Juillet 2020

Comparateurs	Indication	Mode d'action	Posologie
Ribociclib	Indication étudiée	Inhibiteur sélectif des kinases cycline-dépendantes (CDK) 4 et 6	600 mg (3 comprimés pelliculés de 200 mg) de ribociclib une fois par jour pendant 21 jours consécutifs suivis d'une interruption du traitement pendant 7 jours, constituant un cycle complet de 28 jours.
Anastrozole (ARIMIDEX®)	Traitement du cancer du sein avancé à récepteurs hormonaux positifs chez la femme ménopausée.	Inhibition non stéroïdienne de l'aromatase	1 mg une fois par jour.
Létrozole (FE-MARA®)	Traitement de première intention du cancer du sein hormono-dépendant à un stade avancé chez la femme ménopausée.	Inhibition non stéroïdienne de l'aromatase	2,5 mg une fois par jour.
Tamoxifène (NOL-VADEX®)	Traitement du carcinome mammaire [...] des formes évoluées avec progression locale et/ou métastatique.	Inhibition compétitive de la liaison de l'estradiol avec ses récepteurs	Entre 20 et 40 mg sont utilisées, à raison d'une ou deux prises par jour.

Abréviations : AIB : Analyse de l'impact budgétaire ; CDK : Cycline Dépendante Kinase ; IANS : Inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdien ; RH : Récepteurs Hormonaux ; HER2 : human epidermal growth factor receptor 2

Les deux scénarios comparés sont :

- scénario « avant introduction de ribociclib » ;
- scénario « après introduction de ribociclib ».

Analyse HAS

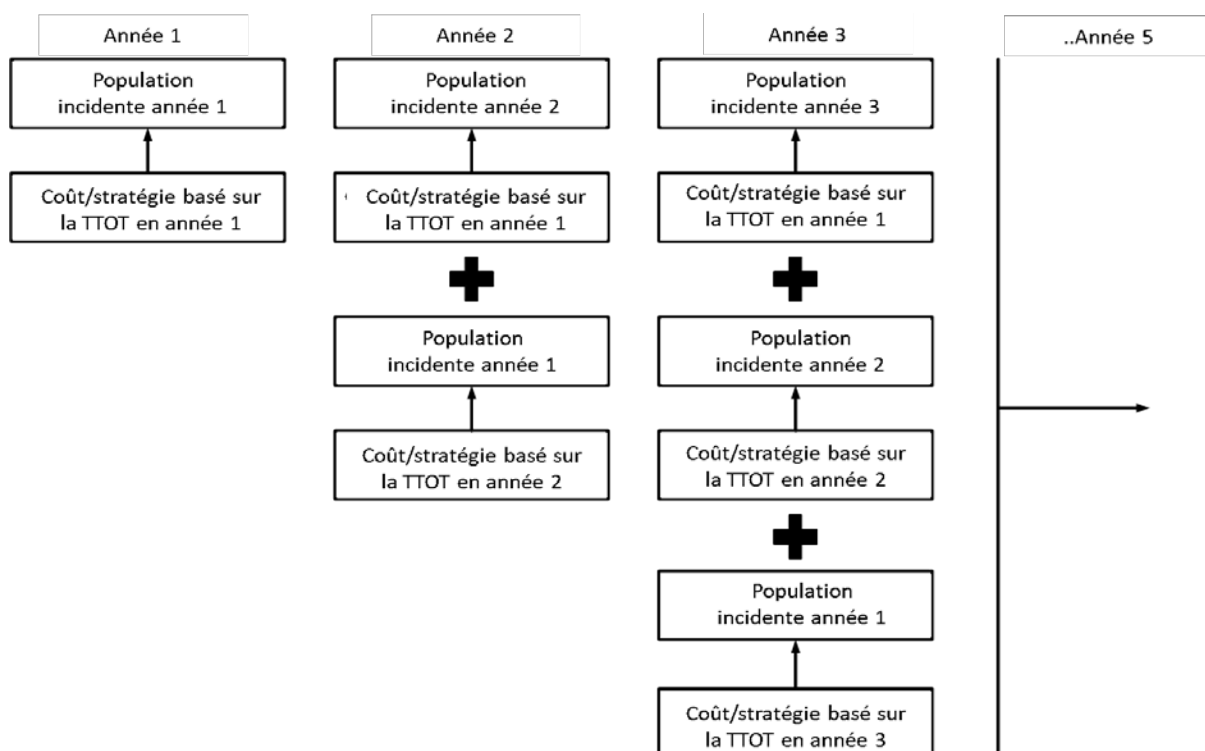
Les options thérapeutiques intégrées dans les scénarios de l'AIB sont comparables à celles qui devaient être analysées dans l'analyse de l'efficience. Malgré le choix théorique pertinent des comparateurs décrits par l'industriel dans l'analyse de l'impact budgétaire, les limites des données portant sur la population d'analyse de l'efficience impactent la portée des scénarios comparés de l'analyse budgétaire. Seules les données de ribociclib + IANS vs IANS étaient acceptables dans l'analyse de l'efficience.

6.3. Le modèle d'AIB et ses hypothèses

► Principe

Le modèle d'impact budgétaire (MIB) est développé sous Microsoft Excel®. Sa structure repose sur une approche incidente. Le modèle calcule les coûts annuels des traitements depuis l'initiation pour chaque bras de traitement en multipliant les coûts mensuels avec les durées mensuelles sous traitement pour chaque traitement. Les durées sous traitement sont issues des extrapolations de celles issues du modèle de l'efficience.

Figure 12 : Modèle d'impact budgétaire (MIB). Source : rapport technique de l'industriel – Juillet 2020



Les données introduites dans le MIB portent sur :

- la population rejointe incidente (nombre de patients incidents traités chaque année) pour chaque stratégie thérapeutique, estimée à partir de données de parts de marché ;
- les coûts liés aux traitements, à savoir les coûts d'acquisition des traitements ; les coûts d'administration des traitements ; les coûts de suivi de traitements ; les coûts des effets indésirables liés aux traitements et les durées sous traitement.

Les sorties du MIB étaient l'impact budgétaire total annuel, la répartition des différents postes de coûts.

Analyse HAS

L'approche adoptée pour le calcul de l'impact budgétaire est globalement acceptable.

Le MIB repose sur une hypothèse supposée être conservatrice simplifiant la structure du modèle (absence de décès compte tenu des médianes de survie estimées dans l'analyse de l'efficience). Même si la prise en compte des décès dans la modélisation ne devrait pas influencer de manière forte sur l'impact budgétaire, il est regrettable que cette hypothèse (renseignant sur les sorties annuelles du MIB) n'ait pas été testée dans les analyses de sensibilité en scénario.

L'industriel n'intègre pas les traitements post-progression dans le MIB contrairement à l'analyse de l'efficience. Les conséquences de l'exclusion de ces traitements dans l'analyse de référence est évaluée dans les analyses de sensibilité en scénario.

► Les parts de marché

Traitement en première ligne de traitement

Les estimations des parts de marché sont données dans le **tableau 31** et ont été fondées sur les éléments suivants :

- avant l'introduction de ribociclib sur le marché, les traitements en première ligne ont été identifiés à partir d'une étude fondée sur les données ESME des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique RH+/HER2- (Le Saux et al, 2019). L'industriel suppose une répartition équivalente des parts de marché entre les différents comparateurs. Les parts de marché des IANS (anastrozole et létrozole) ont été supposées égales (50 % - 50 %) ;
- avec l'introduction de ribociclib sur le marché, les parts de marché ont été soustraites de manière proportionnelle à tamoxifène et aux IANS (anastrozole et létrozole) et ont été redistribuées de manière similaire entre anastrozole et létrozole.

Tableau 31 : Parts de marché – analyse de référence. Source : rapport technique de l'industriel - Juillet 2020

Comparateur	2020	2021	2022	2023	2024
Sans introduction de ribociclib (%)					
Ribociclib + IANS	0	0	0	0	0
Letrozole + Gosereline	39	39	39	39	39
Anastrozole + Gosereline	39	39	39	39	39
Tamoxifène + Gosereline	23	23	23	23	23
Avec introduction ribociclib (%)					
Ribociclib + IANS					
Letrozole + Gosereline					
Anastrozole + Gosereline					
Tamoxifène + Gosereline					

Les traitements post-progression

Les parts de marché associées aux traitements post-progression de 2^e ligne ont été intégrées dans les analyses de sensibilité en scénario. Le calcul des parts de marché a été fondé sur une étude de marché (Ipsos,2019) portant sur des patientes pré-ménopausées toutes lignes thérapeutiques confondues (**tableau 32**).

Tableau 32 : Parts de marché des traitements de 2^e ligne thérapeutique (post-progression) – sans ribociclib – Source : rapport technique de l'industriel - Juillet 2020

Sans introduction de ribociclib					
Comparateur	2020	2021	2022	2023	2024
Ribociclib + IANS	0	0	0	0	0
Létrozole + IANS	3	3	3	3	3
Anastrozole + IANS	3	3	3	3	3
Tamoxifène + IANS	5	5	5	5	5
Fulvestrant	1	1	1	1	1
Palbociclib + Fulvestrant	4	4	4	4	4
Exemestane	5	5	5	5	5
Everolimus + Exemestane	4	4	4	4	4
Palbociclib + Letrozole	6	6	6	6	6
Chimiothérapies	62	62	62	62	62
Abemaciclib	2	2	2	2	2
Palbociclib	6	6	6	6	6
Avec introduction de ribociclib					
Comparateur	2020	2021	2022	2023	2024
Ribociclib + IANS					
Létrozole + IANS					
Anastrozole + IANS					
Tamoxifène + IANS					

Fulvestrant	■	■	■	■	■
Palbociclib + Fulvestrant	■	■	■	■	■
Exemestane	■	■	■	■	■
Everolimus + Exemestane	■	■	■	■	■
Palbociclib + Letrozole	■	■	■	■	■
Chimiothérapies	■	■	■	■	■
Abemaciclib	■	■	■	■	■
Palbociclib	■	■	■	■	■

Analyse HAS

Le rationnel des parts de marché associées à la première ligne de traitement n'est pas explicité :

- les parts de marché des IANS sont plus importantes que celles du tamoxifène alors que les IANS sont des hormonothérapies non remboursées et ne disposent pas d'AMM dans l'indication étudiée, alors que le tamoxifène est un comparateur pertinent et remboursé ;
- la répartition égale entre les IANS (anastrozole et létrozole) n'est pas justifiée. Les deux produits disposent de deux indications qui ne sont pas complètement superposables. Le létrozole dispose d'une AMM chez les femmes non ménopausées dans une indication restreinte chez les patientes préalablement traitées par des antiestrogènes (excluant donc les patientes diagnostiquées d'emblée au stade avancé) et pour lesquelles une ménopause artificielle est obtenue. L'anastrozole ne dispose pas d'une AMM chez les femmes non ménopausées ;
- l'évolution du rythme de diffusion de l'introduction de ribociclib n'est pas argumentée.

NB : les intitulés des noms des comparateurs des lignes « létrozole + IANS », « Anastrozole + IANS » sont confus. En effet, létrozole, anastrozole représentent aussi des IANS.

6.4. Mesure et valorisation des coûts

• Description des postes de coûts retenus

Les postes de coûts inclus dans l'AIB sont :

- les coûts d'acquisition des traitements ;
- les coûts d'administration des traitements ;
- les coûts de suivi des patients ;
- les coûts de transport des patients ;
- les coûts des événements indésirables.

Les coûts de soins de fin de vie ne sont pas pris en compte dans le modèle car ils sont liés à la progression de la maladie.

• Mesure et valorisation des coûts d'acquisition et d'administration des traitements

Les coûts d'acquisition et d'administration sont identiques à ceux de l'analyse de l'efficience.

- *Mesure et valorisation des coûts associés aux transports sanitaires*

Les coûts de transport étaient identiques à ceux remboursés par l'assurance maladie et considérés dans l'analyse de l'efficience. Un coût de transport moyen par trajet de 57,41 € pour les patients ayant recours à un mode de transport remboursé en 2017 et de 58,45 € en actualisant les coûts à l'année 2018. Le coût d'un aller-retour a donc été estimé à 116,90 €.

- *Mesure et valorisation des coûts associés au suivi médical*

Les coûts des examens biologiques et des actes techniques étaient identiques à ceux de l'analyse de l'efficience.

Concernant les coûts de consultations médicales, une participation forfaitaire d'un euro prise en charge par le patient a été déduite des tarifs de l'Assurance Maladie, applicable pour toute consultation chez un médecin généraliste ou spécialiste.

La description des coûts associés aux consultations est présentée dans les **tableaux 33-34**.

Tableau 33 : Coût unitaire des consultations médicales par spécialité - Source : rapport technique de l'industriel - Juillet 2020

Médecin	Coût unitaire - tarif conventionné) (€)	Coût unitaire moins la participation forfaitaire (€)
Médecin généraliste	25	24
Gynécologue ou gynécologue-obstétricien	30	29
Oncologue médical	30	29

Tableau 34 : Coûts annuels et mensuels des consultations médicales - Source : rapport technique de l'industriel - Juillet 2020

Médecin	1 ^{re} ou 2 ^e ligne et plus	Coût annuel (€)	Coût mensuel (€)
Médecin généraliste	4 fois par an	96,00	8,00
Gynécologue ou gynécologue-obstétricien	1 fois par an	29,00	2,42
Oncologue médical	3 fois par an*	84,10	7,00
Oncologue radiothérapeute	A la demande	-	-

*Cette fréquence correspond à la moyenne des réponses des experts.

- *Mesure et valorisation des coûts des événements indésirables*

Les tarifs de prise en charge des EI ont été fondés en utilisant :

- la moyenne des tarifs des différents GHS applicables pour chaque EI dans les secteurs publics et privés (en fonction des différents niveaux de sévérité), selon les données de mars 2019 de l'Assurance Maladie ;
- la répartition des hôpitaux publics (45%) et privés (55%) en France.

Les coûts de gestion des EI sont détaillés dans le **tableau 35**.

Tableau 35 : Coût de gestion des EI - Source : rapport technique de l'industriel - Juillet 2020

Évènements indésirables	Code GHS associé	Tarif moyen (2019) (€)	Tarif moyen + transport (116,90)	Sources
Neutropénie	6172, 6173, 6174, 6175	3 882,49	3 999,39	ATIH 2019
Diminution du nombre de neutrophiles				
Diminution du nombre de globules blancs				
Leucopénie				
Lymphopénie				
Anémie	6182, 6183, 6184, 6185	3 388,46	3 505,36	
Augmentation des ALAT	2519, 2520, 2521, 2522	3 251,35	3 368,25	
Augmentation des ASAT				
Hypertension	1780, 1781, 1782, 1783	2 278,20	2 395,1	
Augmentation des lipases	7989, 7990	1 146,51	1 263,41	
Allongement de l'intervalle QT	1484, 1485, 1486, 1 487	3 785,00	3 901,90	
Infections urinaires	4293, 4294, 4295, 4296	2 206,27	2 323,17	
Infections respiratoires	830, 831, 832, 833	3 072,46	3 188,90	
Tarif moyen des infections sur la base de la proportion de ces EI dans ML-7)			2 721,41	

Abréviations : IU : infections urinaires, IR : infections respiratoires, GHS : Groupe Homogène de Séjour

- *Intégration des coûts liés à la pathologie (suivi en pré et post-progression)*

Les DST ont été estimées à partir des données Kaplan-Meier pendant le suivi de l'essai et les extrapolations entre l'arrêt de suivi et la fin de l'horizon temporel de 5 ans. Les DST post-progression ont été estimées à partir des médianes de durée des traitements de l'essai MONALEESA-7 en post-progression, à l'exception d'abemaciclib, médicament pour lequel la DST a été identifiée dans l'essai MONARCH-1 évaluant abemaciclib chez des patients ayant un cancer du sein métastatique RH+/HER2- et ayant progressé après 1 ou plusieurs lignes de traitement.

Tableau 36 : Durée sous traitement en première ligne - Source : rapport technique de l'industriel - Juillet 2020

Comparateur	Médicament	1 ^{re} ligne
		Moyenne (en mois)
Ribociclib + IANS + Gosereline	Ribociclib 600mg	30,03
	Letrozole	30,91
	Goséréline	30,03
Anastrozole + Goséréline	Anastrozole	19,31
	Goséréline	18,26
Létrozole + Gosereline	Letrozole	19,31
	Gosereline	18,26
Tamoxifène + Gosereline	Tamoxifène	12,19
	Goséréline	12,19

Pour les traitements post-progression, seul le coût des traitements a été considéré. Les moyennes de durée sous traitement sont présentées dans le **tableau 37**.

Tableau 37 : Moyenne de la durée sous traitement en seconde ligne thérapeutique – Source : rapport technique de l'industriel – Juillet 2020

Comparateur	Médicament	2 ^e ligne
		Moyenne (en mois)
Ribociclib + IANS + Goséréline	Ribociclib 600mg	22,23
	Letrozole	25,56
	Goséréline	20,05
Létrozole + Goséréline	Létrozole	8,01
	Goséréline	6,73
Anastrozole + Goséréline	Anastrozole	8,01
	Goséréline	6,73
Tamoxifène + Goséréline	Tamoxifène	6,36
	Goséréline	5,34
Fulvestrant + Goséréline	Fulvestrant	10,05
	Goséréline	8,44
Palbociclib + Fulvestrant + Goséréline	Palbociclib	32,19
	Fulvestrant	37,01
	Goséréline	29,03
Exemestane + Goséréline	Exemestane	7,70
	Goséréline	6,47
Everolimus + Exemestane + Goséréline	Everolimus	27,39
	Exemestane	31,49
Palbociclib + Letrozole + Goséréline	Palbociclib	22,11
	Letrozole	25,43
	Goséréline	19,95
Chimiothérapies	Capecitabine	6,36
	Docetaxel	6,36
	Paclitaxel	6,36
Abemaciclib + Goséréline	Abemaciclib	6,49
	Goséréline	6,00
Palbociclib + Goséréline	Palbociclib	32,00
	Goséréline	29,00

Pour la proportion de patients traités en post-progression, il a été fait l'hypothèse dans les analyses de sensibilité en scénario que 50 et 100 % des patients bénéficiant d'un traitement de 1^{re} ligne ont été traités en 2^e ligne.

Analyse HAS

Les postes de coûts retenus et les méthodes de leur mesure et valorisation sont précisés.

Les coûts de transport n'ont pas été intégrés dans les coûts de suivi médical. Il est regrettable qu'une analyse de sensibilité en scénario incluant les coûts de transport dans les coûts de suivi n'ait pas été testée. *A minima* une discussion sur l'impact de ces coûts sur le RDCR aurait pu être proposée.

Dans les analyses en scénario, la répartition actuelle des coûts post-progression est acceptable en l'absence de données disponibles. L'absence de la valorisation de certains postes de coût liés aux traitements post-progression (ex. coûts de suivi, coûts des événements indésirables) risquerait de sous-estimer l'impact budgétaire.

6.5. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

► Populations

Le **tableau 38** présente le nombre de patients initiant un traitement en première ligne de traitement chaque année pour les deux scénarios comparés.

Tableau 38 : Nombre de patients initiant une première ligne de traitement par stratégie thérapeutique, par scénario et par année - Source : rapport technique de l'industriel - Juillet 2020

Populations d'intérêt	Comparateurs	2020	2021	2022	2023	2024	Total
Population cible*	Tous comparateurs confondus	926	928	931	934	937	4655
Avant introduction de ribociclib							
Population rejointe	Létrozole+goséreléline	357	358	359	360	361	1793
	Anastrozole+goséreléline	357	358	359	360	361	1793
	Tamoxifène+goséreléline	213	214	215	215	216	1071
	Ribociclib+IANS	0	0	0	0	0	0
Après introduction de ribociclib							
Population rejointe	Létrozole+goséreléline	■	■	■	■	■	■
	Anastrozole+goséreléline	■	■	■	■	■	■
	Tamoxifène+goséreléline	■	■	■	■	■	■

	Ribociclib+IANS	■	■	■	■	■	■
--	-----------------	---	---	---	---	---	---

► **Dépenses annuelles par poste de coût**

Le **Tableau 39** présente les dépenses annuelles pour chaque poste de coût associés aux scénarios de l'AIB. Les coûts d'acquisition des traitements et la prise en charge des EI représentent respectivement 69% et 27% des dépenses annuelles avec introduction de ribociclib (vs respectivement 58 % et 20% de celles sans introduction de ribociclib).

Tableau 39 : Détails des dépenses annuelles par poste de coûts - population du remboursement – Source : rapport technique de l'industriel - Juillet 2020

Postes de coût	2020	2021	2022	2023	2024
Avant introduction de ribociclib					
Coût d'acquisition	1 625 190	2 344 467	2 351 501	2 358 555	2 365 631
Coût d'administration	101 535	143 808	144 240	144 673	145 107
Coût de prise en charge des EI	526 136	527 714	529 298	530 885	532 478
Coût de suivi médical	464 328	685 082	687 137	689 199	691 266
Coûts totaux tous postes confondus	2 717 189	3 701 072	3 712 175	3 723 312	3 734 482
Après introduction de ribociclib					
Coût d'acquisition	■	■	■	■	■
Coût d'administration	■	■	■	■	■
Coût de prise en charge des EI	■	■	■	■	■
Coût de suivi médical	■	■	■	■	■
Coûts totaux tous postes confondus	■	■	■	■	■

► Impact budgétaire

L'évolution annuelle de l'impact budgétaire liée à l'introduction de ribociclib sur le marché est décrite dans le **tableau 40**.

Tableau 40 : Impact budgétaire – Source : rapport technique de l'industriel

	2020	2021	2022	2023	2024
Avant introduction ribociclib (€)	2 717 189	3 701 072	3 712 175	3 723 312	3 734 482
Après introduction ribociclib (€)					
Impact budgétaire (€)					

Selon les hypothèses et choix méthodologiques retenus par l'industriel, l'impact budgétaire cumulé à 5 ans lié à l'introduction de ribociclib dans l'indication évaluée est estimé à [REDACTED] €.

Analyse HAS

Selon les hypothèses et choix méthodologiques retenus par l'industriel, l'introduction sur le marché ribociclib au prix revendiqué en juillet 2020 de 2 465,06 € TTC (boîte de 63 comprimés pelliculés de 200 mg) engendre des dépenses supplémentaires cumulées sur 5 ans de [REDACTED] €.

Les principaux postes de coût qui contribuent à l'impact budgétaire cumulé sur 5 ans et liés à l'introduction de ribociclib sont les coûts d'acquisition : [REDACTED] € (soit 70% de l'impact budgétaire) et les coûts des événements indésirables : [REDACTED] € (soit 19% de l'impact budgétaire).

Compte tenu des prix des principaux comparateurs de ribociclib, la part de ribociclib dans l'impact budgétaire devrait présenter environ 60 % de l'impact budgétaire lié à son introduction sur le marché. Il est regrettable que cette information n'ait pas été directement fournie dans le rapport technique de l'impact budgétaire.

6.6. Analyses de sensibilité du modèle d'impact budgétaire

► Analyses de sensibilité sur la variabilité des paramètres du modèle

Méthode

Les paramètres testés dans le cadre des analyses de sensibilité déterministes ont fait l'objet d'une variation de $\pm 10\%$, en l'absence d'autres données identifiées par l'industriel.

Résultats

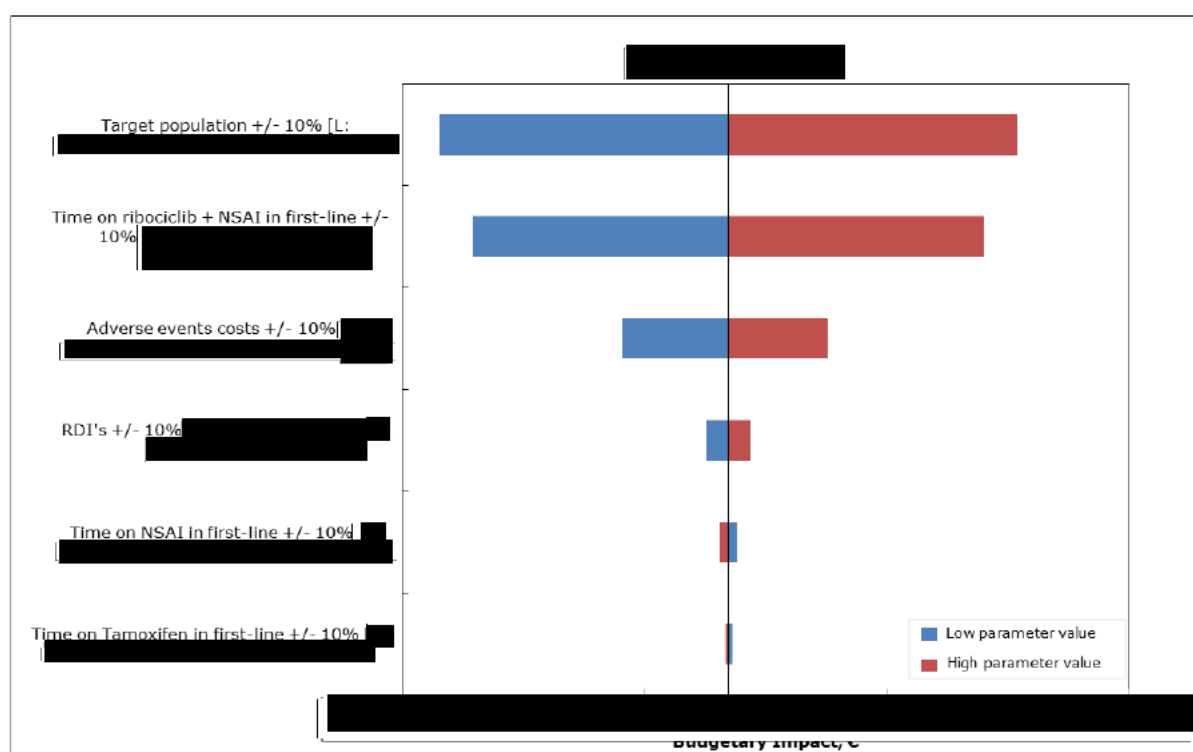
Les résultats des analyses de sensibilité déterministe, relatifs aux variations de l'impact budgétaire cumulé à 5 ans sont présentés dans le **tableau 41** et la **figure 13**.

Les paramètres affectant le plus l'impact budgétaire étaient la taille de la population cible et le coût d'acquisition. Ils entraînaient des variations de l'impact budgétaire respectivement de 5,33 % et 4,72 %.

Tableau 41 : Paramètres de l'AIB - Rapport technique de l'industriel - Juillet 2020

Paramètres /hypothèses	Variation de l'IB pour la borne basse (%)	Variation de l'IB pour la borne haute (%)
Intensité de dose relative	-0,41	0,41
Variation des prix d'acquisition des traitements	-7,44	7,44
Taille de la population cible	-5,3	5,3
Durée moyenne de traitement pour ribociclib + IANS	-4,72	4,72
Durée moyenne de traitement pour IANS	-0,16	0,16
Durée moyenne de traitement pour Tamoxifène	-0,06	0,08
Coûts des événements indésirables	1,97	1,84

Abréviations : IANS : inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdien, IB : impact budgétaire

Figure 13 : Diagramme de Tornado - Source : rapport technique de l'industriel - Juillet 2020

Variation du prix de ribociclib

En baissant le PPTTC de ribociclib de 20%, l'impact budgétaire cumulé sur 5 ans diminue de [REDACTED] € (soit une baisse de 15% de l'AIB de l'analyse de référence). Les conséquences de la variation du prix de ribociclib sur l'impact budgétaire sont présentées dans le **tableau 42**.

Tableau 42 : Impact de la variation du prix de ribociclib sur la variabilité du RDCR – Source : rapport technique de l'industriel – Juillet 2020

Variations de l'IB par rapport à l'analyse de référence	2020	2021	2022	2023	2024
Impact budgétaire de l'analyse de référence					
Scénario 1 : baisse du prix de ribociclib de 20%					
Scénario 2 : baisse du prix de ribociclib de 10%					
Scénario 3 : augmentation du prix de ribociclib de 10%					

► **Analyses en scénario**

Les analyses de sensibilité en scénarios portent sur :

- les parts de marché : pénétration lente et rapide de ribociclib sur le marché :
 - introduction lente de ribociclib ;
 - introduction rapide de ribociclib ;
- l'intégration des traitements post-progression de 2^e ligne thérapeutique selon les hypothèses suivantes :
 - 50% des patients de 2L reçoivent un traitement ;
 - 100% des patients de 2L reçoivent un traitement.

Tableau 43 : Variation de l'impact budgétaire dans les analyses de scénarios - Source : rapport technique de l'industriel - Juillet 2020.

Variations de l'IB par rapport à l'analyse de référence	2020	2021	2022	2023	2024
Impact budgétaire de l'analyse de référence					
Scénario : introduction lente de ribociclib					
Scénario : introduction rapide de ribociclib					
Scénario : proportion de patients recevant un traitement de 2L = 50 %					
Scénario : proportion de patients recevant un traitement de 2L =100 %					

Analyse HAS

Les paramètres de l'analyse de l'impact budgétaire testés dans les analyses de sensibilité ont été identifiés. Cependant, ces derniers reposaient tous sur des variations arbitraires de $\pm 10\%$ ce qui en limite la portée informative de ces analyses.

Concernant les analyses en scénario, le détail des parts de marché alternatives testées n'est pas fourni dans le rapport technique.

Les paramètres testés entraînant la plus forte variation sur l'impact budgétaire sont : la taille de la population cible et le prix d'acquisition de ribociclib. L'impact budgétaire **est fortement dépendant du coût d'acquisition ribociclib**.

Les analyses de scénarios montrent que la variation des proportions de patientes recevant un traitement de 2^e ligne affecte fortement la variabilité de l'impact budgétaire. L'impact budgétaire de l'analyse de référence (se limitant à la première ligne de traitement) est sous-estimé. En dépit de l'incertitude entachant la proportion des patientes recevant un traitement de 2^e ligne, les traitements post-progression auraient dû être intégrés dans l'analyse de référence afin que cette dernière soit concordante avec l'analyse de l'efficience qui intègre les traitements post-progression dans l'estimation des coûts.

7. Annexe 8 – Échange 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.

ECHANGE TECHNIQUE

PARTIE I

Afin que les résultats de l'évaluation économique soient utilisés de manière informative, une modélisation rigoureuse et appropriée doit être proposée :

1. La population de l'analyse de référence doit être en adéquation à la demande de remboursement et à la sous-population de l'essai MONALEESA-7 correspondant à l'AMM de ribociclib. La spécification de la population de remboursement définie *a posteriori* dans l'évaluation économique (rapport technique de l'efficience, page 97) n'est pas exactement superposable à la sous-population pré-spécifiée dans l'analyse clinique et correspondant à l'AMM (cf. questions 3->7). L'analyse portant sur la population de l'essai MONALEESA-7 doit être présentée uniquement dans le cadre d'une analyse complémentaire.
2. Une analyse approfondie des utilités et de la possibilité de prise en compte de la qualité de vie liée aux événements indésirables (EI) à partir des questionnaires de qualité de vie issus de l'essai MONALEESA-7 est attendue.

Parmi les alternatives de modélisation de la qualité de vie, pourraient être envisagées :

- L'utilisation d'une valeur d'utilité unique par état de santé, indépendamment du traitement administré, avec application de décréments d'utilité liés aux EI en lien avec les profils de tolérance des traitements comparés ;
- L'utilisation d'une valeur d'utilité différente selon les états de santé en fonction du traitement administré et qui tiendrait compte des profils de tolérance des traitements comparés.

Si une nouvelle évaluation économique tenant compte de ces éléments peut être proposée auprès de la HAS, la liste des questions faisant l'objet de la partie II devra également être prise en considération. Dans ce cas, l'envoi d'une version du rapport technique et du modèle Excel mis à jour est indispensable.
--

Les éléments en gras doivent être traités en priorité. Lorsque des modifications de la modélisation sont réalisées, une mise à jour de l'ensemble des analyses doit être fournie : **Un rapport technique, les données brutes d'utilité ainsi que le programme statistique (économétrique) permettant d'estimer les utilités, les données brutes et les programmes statistiques des tests de l'hypothèse des risques proportionnels du modèle de Cox et d'extrapolation des données de survie ainsi qu'une version des modèles de l'efficience et de l'AIB mis à jour en conséquence sont attendus.**¹¹

PARTIE II

Contexte

1. Pourriez-vous donner le montant du chiffre d'affaires toutes indications confondues estimé en 2^e année pleine de commercialisation de ribociclib (en €, TTC), et celui correspondant à l'indication associée à la présente demande de remboursement ? Pourriez-vous également préciser le prix revendu de ribociclib (prix utilisé dans l'évaluation économique) ?

L'industriel est invité à justifier certains choix, et faute d'arguments solides, à les modifier dans l'analyse de référence.

Analyse de référence actuelle	Modifications proposées	Question
Horizon temporel : 30 ans	15 ans	2
Population d'analyse : essai MONALEESA-7	La population d'analyse est la population de remboursement (sous-population éligible à l'AMM)	3
Population de remboursement définie <i>a posteriori</i> par rapport à une combinaison de comparateurs IANS/Tamoxifen (ribociclib+ IANS vs IANS/tamoxifien)	Définition compatible avec la sous-population exploratoire éligible à l'AMM	3
Options de traitement comparées	A mettre à jour selon la réponse à question 3	4, 5 et 6
Population simulée selon les caractéristiques de l'essai MONALEESA-7	Population simulée selon les caractéristiques de l'essai MONALEESA-7+ caractéristiques de la représentativité de la prise en charge en France	9
Différentiel de la survie globale (SG) de ribociclib + IANS extrapolé tout au long de l'horizon temporel	Hypothèse de survie globale équivalente au-delà de la fin de la période de la nouvelle analyse présentée dans les dossiers CT et CEESP	13
Traitements reçus en 2 ^e ligne et plus du cancer du sein métastatique fondée sur l'essai MONALEESA-7	Inclusion des traitements reçus en 2 ^e ligne et plus correspondant à la pratique française ou le cas échéant des données de prescriptions en ligne avec la distribution des traitements dans l'essai MONALEESA-7.	40
Modélisation des événements indésirables n'intégrant pas les infections et l'allongement d'intervalle QT	Prise en compte des infections et de l'allongement de l'intervalle QT dans les coûts et les désutilités.	9
	Précisions complémentaires sur les données et les arguments de choix de la méthode d'estimation	17->25

¹¹ La vérification de l'implémentation de toutes les macros et la documentation du contenu des cellules (ex. param1, param2, param3 dans la feuille Excel survie paramétrique) sont attendues. Un guide synthétique facilitant l'utilisation des modèles (efficience et AIB) doit être fourni.

Rationnel de l'utilisation des données et méthode d'estimation des utilités non suffisamment explicités.	des utilités et le modèle retenu dans l'analyse de référence.	
Estimations des désutilités effectuées à partir de la littérature (méthodes similaires à celles utilisées dans l'avis ribociclib portant sur les femmes ménopausées en 2018)	Estimation des désutilités à partir de l'essai MONALEESA-7 (au moins une partie des EI d'intérêt pourraient être estimée à partir de l'essai MONALEESA-7).	26->29
Estimations des composantes des coûts de transport et de la distribution des lieux de décès assez anciennes.	Estimations des coûts de transport et de la distribution des lieux de décès récentes et reflétant l'évolution des pratiques.	30, 33, 38

Choix structurants

- L'horizon temporel vie entière, correspondant à une durée de simulation de 30 ans dans le modèle, n'est pas justifié au regard des données de survie globale avec les traitements actuels. Un horizon temporel de 15 ans est attendu en analyse de référence.**

Explication de la question : un (%) très faible de patients de la cohorte est encore en vie dans le modèle à 15 ans, sauf pour ribociclib mais dont les données de survie globale reposent sur des hypothèses d'extrapolation. Le cancer du sein RH+/HER2- au stade localement avancé ou métastatique reste une maladie incurable avec un taux de survie à 5 ans d'environ 23,3 % (avis CT, 4 septembre 2019).

Population d'analyse

- Pourriez-vous proposer une spécification claire de la population d'analyse (population de remboursement désormais considérée comme population de l'analyse de référence) et intégrer les ajustements nécessaires afin qu'elle soit compatible à la sous-population de l'essai MONALEESA-7 éligible à l'AMM ?**

Explicitation de la question : Dans l'évaluation actuelle, la « construction a posteriori » de la population de remboursement n'est pas compatible avec la sous-population de ribociclib éligible à l'AMM. La sous-population correspondant à l'AMM dans l'essai MONALEESA-7 compare le bras ribociclib + IANS au placebo + IANS. La définition a posteriori d'une population de remboursement comparant ribociclib+IANS vs placebo+ribociclib/tamoxifen pose problème puisque les patients du sous-groupe ribociclib+IANS n'ont jamais été comparés au placebo+tamoxifen (cf. design de l'étude MONALEESA-7 et pré-spécification des sous-populations d'analyse dans le dossier clinique). La définition d'un groupe contrôle artificiel combinant les IANS et le tamoxifen n'est pas probante.

Options comparées

- Pourriez-vous préciser (ou mettre à jour) les options comparées une fois la population d'analyse (analyse de référence) mise à jour ?**

5. Pourriez-vous justifier les options comparées en vous fondant sur les données d'utilisation en France au même titre que les recommandations de prise en charge ?

Explication de la question : en plus des éléments d'argumentaire détaillés, une présentation sous forme de tableau synthétique tel que proposée ci-dessous pourrait être utilisée

Traitement à considérer parmi les comparateurs	Recommandé : HAS et sociétés savantes	Utilisation en vie réelle (enquêtes de prescription)	Utilisation (enquête épidémiologique telle que XX)	Prise en compte dans l'analyse de l'efficience	Prise en compte dans l'analyse d'impact budgétaire
<i>Exemple : traitement 1</i>	-HAS : XX -Sociétés savantes : XX :	X %	X %	Non Justification :	Oui

6. L'évaluation économique intègre seulement les comparateurs inclus dans l'essai MONALEESA-7. Pourriez-vous expliciter la raison pour laquelle vous n'avez pas réalisé de revue systématique de littérature clinique et de méta-analyse ? La non-inclusion d'un ou des comparateur(s) dans l'analyse de référence doit être justifiée.

Modélisation

7. Population simulée :

- Pourriez-vous discuter le recours aux données de l'essai MONALEESA-7 plutôt qu'à des données françaises pour modéliser les caractéristiques des patientes à l'entrée du modèle ?
- Le recours à 2 avis d'experts est insuffisant pour affirmer que la population d'analyse est représentative de la population française (ex. la comparaison de la surreprésentation de patientes métastatiques d'emblée dans la population de l'essai par rapport à la population française :
 - Pourriez-vous discuter plus en détail / détailler / donner plus de précisions sur la représentativité des patientes de la population d'analyse (population de remboursement) et de l'essai MONALEESA-7 par rapport aux patientes françaises traitées en vie réelle ?
 - Si des écarts sont constatés entre les caractéristiques de la population simulée et les données de pratique réelle, une discussion sur l'impact des résultats du modèle est attendue.

8. Modélisation : Pourriez-vous préciser dans un tableau de synthèse la durée des EI modélisée par rapport aux durées observées dans l'essai MONALEESA-7 et ceux modélisés à partir de la littérature ? La transposabilité des durées modélisées à partir de la revue de la littérature à la population d'analyse doit être argumentée ?

9. Les infections et l'allongement de l'intervalle QT font partie des EI d'intérêt observés dans ribociclib. Pourriez-vous les intégrer dans la modélisation économique (i.e. coûts et désutilités) ?

Explication de la question : dans le rapport clinique de l'étude, les infections ont été rapportées avec une fréquence supérieure dans le groupe ribociclib (53,7%) par rapport au groupe placebo (41,5 %). Ces événements étaient majoritairement des infections des voies respiratoires supérieures et des infections des voies urinaires, comme lors de la première analyse évaluée dans l'avis CT (septembre 2019).

Données cliniques et extrapolation des données de survie

10. Une éventuelle mise à jour des extrapolations des données de survie en tenant compte des réponses aux questions 3,4, 5 et 6 est attendue.

Extrapolation des courbes de survie

11. Il est indiqué que la méthode d'extrapolation des données de survie est appliquée après la période de suivi des essais dans l'analyse de référence. Pouvez-vous indiquer précisément à quel temps cela intervient dans le modèle, pour chaque comparateur ?
12. Pourriez-vous donner l'estimation de la survie à 96 mois en vous fondant sur l'étude de Kjin *et al.* 2000 ?
13. Dans l'extrapolation des données de survie globale (SG), l'hypothèse la plus conservatrice au regard des données disponibles à ce jour pour le ribociclib et son (ses) comparateur(s), est de considérer qu'il n'y a pas de différence de SG entre les traitements au-delà de la fin de la période d'analyse réalisée dans cette évaluation (par exemple, appliquer un HR de 1). Pourriez-vous considérer cette hypothèse dans l'analyse de référence ? Le cas échéant, pourriez-vous argumenter les raisons pour lesquelles elle ne s'applique pas ?
14. Pourriez-vous retenir systématiquement les 5 meilleures distributions extrapolant la SSP, la SG et la TTD ? Il est attendu que la meilleure distribution soit retenue pour l'analyse de référence et les 4 restantes pour les analyses de sensibilité en scénarios.

Validation

15. Pourriez-vous argumenter et discuter la comparabilité des données externes issues de la littérature à celles de la population d'analyse (mise à jour) ?
Explication de la question : un tableau synthétique comparant les caractéristiques des données externes utilisées (ex. type de population, stade de cancer, caractéristiques communes cliniques et démographiques...) à celles de la population d'analyse et une discussion de ces comparaisons sont attendus.
16. Pourriez-vous discuter la plausibilité de la répartition des patients dans les états de santé pour chaque année de l'horizon temporel par rapport aux données issues des essais cliniques et des données en vie réelle lorsqu'elles sont disponibles pour l'ensemble des comparateurs ?

Mesure et valorisation des résultats de santé

17. Pourriez-vous préciser pourquoi vous n'avez pas réalisé de revues systématiques de littérature sur les utilités et les désutilités ?
18. Pourriez-vous préciser comment est mesurée la qualité de vie liée à la progression et discuter la capacité des données à renseigner cette valeur compte tenu du fait que :
- les questionnaires de qualité de vie sont récoltés jusqu'à la progression ;
 - le nombre de questionnaires recueillis est sensiblement moins important que pour la survie sans progression.
19. Pourriez-vous précisez l'algorithme de mapping permettant de transformer les états de l'EQ-5D-5L en états EQ-5D-3L ?

20. Pourriez-vous :

- Tester les valeurs d'utilité obtenues directement après valorisation par les préférences françaises, sans ajustement des différentes spécifications du modèle GEE « *Generalized Estimating Equation* » ;
- Argumenter l'intérêt d'estimer les utilités *via* ce type de modèles dans l'analyse de référence et le choix des co-variables ?
- Fournir le programme (code) de ce modèle et les données brutes incluses dans les estimations ?

21. La distribution des utilités extraites de l'EQ-5D n'est pas systématiquement symétrique et il existe souvent des clusters de valeurs d'utilités situées aux niveaux des valeurs extrêmes (au voisinage de 0 et au voisinage de 1) :

- a. Pourriez-vous présenter les histogrammes décrivant les distributions des utilités correspondant à chaque état de santé ?
- b. Pourriez-vous préciser si vous avez testé l'hypothèse de la normalité des résidus du modèle retenu ? Si non, pouvez-vous indiquer les méthodes statistiques utilisées ?

22. Sauf erreur de notre part, lors de l'estimation des différentes spécifications du modèle GEE, l'industriel ne mentionne pas le traitement des données manquantes relatives aux questionnaires de qualité de vie permettant l'estimation des utilités :

- Pourriez-vous fournir une description des données manquantes ?
- Pourriez-vous tenir compte de l'effet des données manquantes sur l'estimation des utilités en effectuant les estimations sur les données observées et les données avec une éventuelle imputation des données manquantes ?

Explication de la question : Le processus d'imputation des données manquantes doit être explicité et le cas échéant, l'approche conservatrice doit être retenue. Les autres approches doivent être testées dans les analyses de sensibilité en scénarios.

23. L'estimation des utilités repose sur 6 modèles fondés sur la GEE ; l'industriel n'argumente pas le rationnel du modèle retenu dans l'analyse de référence. Pourriez-vous décrire et justifier le modèle retenu dans l'analyse de référence et les autres modèles retenus dans les analyses de sensibilité en scénarios ?

24. Les modèles n°5 et n°6 considérés dans les estimations des utilités sont censés distinguer ces dernières selon l'état de santé et le type de traitement prescrit. Dans ce cas, le choix d'ajuster le modèle sur des co-variables différentes selon le traitement est méthodologiquement discutable. Pourriez-vous argumenter pourquoi vous n'avez pas considéré les mêmes co-variables pour chaque bras ?

25. Pourriez-vous expliquer les valeurs négatives des pertes d'utilité relatives à la fin de vie de la phase terminale ?

26. Pouvez-vous argumenter les raisons pour lesquelles toutes les désutilités associées aux événements indésirables ont été extraites de la littérature ? Cette question a d'autant plus d'importance qu'elle a été posée lors de l'évaluation économique de la primo-inscription de ribociclib pour la population des femmes ménopausées en 2018 ? A minima, des désutilités associées à une partie des EI pourraient être estimées à partir des données de l'essai MONALESA-7 ?

- 27. Une mise à jour des désutilités et leurs durées (tableau 56, page 178) dans l'analyse de référence (population de remboursement) est attendue selon les réponses aux questions 3,5,6,8 et 9.**
- 28. Pourriez-vous argumenter cliniquement et méthodologiquement les hypothèses d'égalité des désutilités correspondant aux événements de neutropénie et de diminution du nombre de neutrophiles (idem pour la leucopénie et la lymphopénie) ?**
- 29. Pourriez-vous argumenter les calculs des désutilités associées à l'augmentation des ALAT, l'augmentation des ASAT et l'augmentation des lipases ?**

Mesure et valorisation des coûts

- 30. Dans son avis du 4 septembre 2019, la CT mentionne « Le choix de prescrire ribociclib doit prendre en compte le profil de tolérance hépatique et cardiaque de ribociclib imposant les précautions d'emploi suivantes (cf. RCP de ribociclib) :**
- Réalisation d'un ECG avant le début du traitement, à J 14 environ du premier cycle, au début du second cycle, puis si cliniquement indiqué ;
 - Contrôle approprié des électrolytes sériques (potassium, calcium, phosphore et magnésium) avant le début du traitement, au début de chaque cycle (les 6 premiers ou plus) ;
 - Réalisation d'un bilan hépatique avant de commencer le traitement par ribociclib.
 - Ces précautions s'ajoutent à la surveillance de la numération formule sanguine (NFS) qui est nécessaire avant instauration du traitement, toutes les 2 semaines pendant les 2 premiers cycles, au début de chacun des 4 cycles suivants, puis si cliniquement indiquée ».
- Pourriez-vous confirmer et documenter si ces précautions ont été prises en compte dans le calcul des coûts (ex. coûts de suivi) ?**
- 31. Le rapport technique de l'efficience (page 182) mentionne que les coûts de transport sont issus des dépenses des transports sanitaires du rapport de l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS) en 2015. Pourriez-vous-utiliser des données récentes sur les coûts de transport ? Le cas échéant, pourriez-vous argumenter si les méthodes de calcul des dépenses des transports dans le rapport de 2015 restent d'actualité compte tenu de l'évolution des pratiques ?**
- 32. Dans le rapport technique de l'efficience (page 183), Il est noté que le bras ribociclib + IANS/tamoxifène de l'analyse sur la population de l'essai prend en compte le coût de l'IANS mais pas celui du tamoxifène. Pourriez-vous prendre en compte les coûts de toutes les composantes de chaque bras comparé de l'essai MONALEESA-7 (coût de ribociclib + IANS/tamoxifène et placebo + IANS/tamoxifène) ?**
- 33. La distribution des traitements post-progression dans le cancer du sein métastatique doit être fondée sur des données en vie réelle. Les avis de deux experts cliniciens sont insuffisants pour conforter les données recueillies dans MONALEESA-7. Une argumentation en termes de données en vie réelle en France et des analyses de sensibilité sont attendues.**
- 34. Un rapport de l'IRDES, publié en 2011, est cité pour estimer le pourcentage des patients qui se rendent à l'hôpital par leurs propres moyens et pour estimer la distance moyenne entre leur domicile et l'hôpital. Pourriez-vous mettre à jour ces estimations en utilisant une (des) référence(s) récente(s) ? Idem pour l'estimation du coût moyen d'un trajet qui est fondé sur rapport de la Cour des Comptes publié en 2012 ?**
- 35. Le rapport technique de l'efficience (page 192) mentionne que « D'après un des experts, c'est surtout l'oncologue médical qui assure le suivi du traitement et de sa surveillance, et le médecin généraliste interviendra en cas d'épisode aigu ». Une justification fondée sur des données en vie réelle (ou *a minima*, un avis de plusieurs experts) est attendue.**
- 36. Dans le rapport technique de l'efficience (page 249), pourriez-vous remplacer la moyenne de consultations médicales (2,9 par an) par 3 par an ?**
- 37. Dans le rapport technique de l'efficience (page 195, tableau 72), des fréquences d'examens biologiques ont été mentionnées seulement pour le ribociclib. Pourriez-vous expliquer l'absence de**

fréquence des examens biologiques pour les IANS et le tamoxifen ?

38. **Pourriez-vous intégrer les coûts des EI particuliers non pris en compte (compte tenu de vos réponses aux questions 8,9) ?**
39. **Dans le rapport technique de l'efficience (page 201), la distribution des lieux de décès des patientes atteintes du cancer du sein en France est décrite à partir d'une référence publiée en 2013. Pourriez-vous mettre à jour cette estimation ou, le cas échéant, argumenter que cette distribution est restée constante depuis 2013 ?**
40. Pourriez-vous répondre aux éléments suivants portant sur l'administration du ribociclib :
 - Une argumentation de l'hypothèse « 100 % des infirmières se rendent au domicile des patientes pour l'injection sous-cutanée de goséréline... » est attendue ;
 - Le cas échéant, une hypothèse alternative selon laquelle un certain pourcentage de patientes se rendent à l'hôpital pour l'injection sous-cutanée est attendue ;
 - Pourriez-vous retenir l'hypothèse la plus conservatrice dans l'analyse de référence et l'autre hypothèse dans les analyses de sensibilité ?
41. **L'industriel mentionne que l'absence de données en vie réelle concernant les traitements reçus en 2^e ligne et plus du cancer du sein métastatique n'a pas permis de comparer cette distribution à la pratique clinique française. Pourriez-vous argumenter l'absence de ces données et discuter leur impact sur la variabilité du RDCR ?**
42. Pourriez-vous préciser le détail des calculs pour l'estimation du coût de la consultation en oncologie médicale ?
43. Les coûts de suivi des consultations à la demande n'ont pas été valorisées dans les coûts de suivi. Pourriez-vous argumenter l'impossibilité d'estimer un niveau de consommation de ces ressources et discuter l'impact de l'absence de ces coûts sur le RDCR ?
44. Pourriez-vous préciser et expliciter l'application ou non d'un coût de consultation en plus du coût de l'acte d'ECG ?
45. Pourriez-vous justifier/discuter le fait que les coûts de suivi de la pathologie sont identiques quel que soit l'état de santé modélisé (SSP et SPP) ?

Présentation des résultats

46. En plus des tableaux actuels, pourriez-vous présenter les résultats par état de santé (survie sans progression, survie post-progression) ?

Analyses de sensibilité et exploration de l'incertitude

47. **Pourriez-vous inclure dans la table 85 les sources de données justifiant la variation des paramètres inclus dans l'analyse de sensibilité déterministe ?**
48. **Pourriez-vous inclure dans la table 86 les paramètres des lois de probabilité et leurs sources de données utilisées dans l'analyse probabiliste ?**
49. Dans la table 86, le choix de certaines lois de probabilités n'est pas clair :
 - a. Pourriez-vous justifier le choix d'une loi log-normale pour les utilités par état de santé au lieu d'une loi binomiale ?
 - b. Pourriez-vous expliquer l'utilisation du « *bootstrap* » pour les paramètres d'extrapolation ? Sauf erreur de notre part, le « *bootstrap* » est une méthode statistique et non une loi de probabilité.

- c. **Pourriez-vous expliquer pourquoi vous avez associé des lois de probabilités pour des paramètres tels que l'horizon temporel et le taux d'actualisation (qui sont des règles recommandées dans le guide méthodologique) ? Idem pour les variables décrivant les coûts qui ne sont pas définies à l'aide d'une moyenne, d'écart type et de nombre d'observations.**
- 50. Pourriez-vous préciser le pourcentage de simulations des analyses de sensibilité probabilistes permettant un RDCR stable ? Pouvez-vous donner l'estimation probabiliste du RDCR ?**
- 51. Il est attendu que soient réalisées les analyses de sensibilité suivantes :**
 - a. **Des analyses de scénarios supplémentaires sur les coûts de gestion des EI, compte tenu des incertitudes sur les paramètres entrant dans le processus de leur estimation (fréquence d'occurrence, pourcentage d'hospitalisation) ;**
 - b. **Des analyses de sensibilité sur l'horizon temporel : 5, 10, 20 et 30 ans ;**
 - c. **Un scénario sans réduction de dose ;**
 - d. **Des scénarios de prix du ribociclib avec une variation concomitante pour tous les dosages (si pertinent).**

Analyse d'impact budgétaire (AIB)

Il est attendu que les demandes formulées dans l'analyse de l'efficience s'appliquent à l'analyse de l'impact budgétaire dès lors que cela est pertinent. En particulier, les questions portant respectivement sur la population d'analyse, les comparateurs, les durées de traitement et la valorisation des coûts sont attendues s'appliquer dans le cadre de l'AIB proposée.

Choix structurants

52. Pourriez-vous considérer un horizon temporel de 5 ans dans l'analyse de référence ?
53. Il est attendu que le choix des traitements inclus dans l'AIB soit cohérent avec les ajustements qui auront été effectués pour l'analyse de l'efficience.
54. Pourriez-vous proposer un schéma synthétique expliquant clairement les différentes étapes de calcul de la population cible ?
55. Pourriez-vous présenter le schéma analytique du modèle de l'impact budgétaire et préciser son rationnel (i.e. modèle fondé sur la prévalence ou l'incidence ou la prévalence-incidence) ?
56. Afin d'argumenter les hypothèses considérées comme conservatrices sur l'absence de prise en charge des lignes de traitements suivantes après la progression et la prise en compte des décès dans le modèle :
 - a. Pourriez-vous intégrer la prise en charge des lignes suivantes post-progression dans une analyse de sensibilité en scénarios ?
 - b. L'absence de prise en compte des décès dans le modèle est discutable et dépend du type du modèle d'impact budgétaire choisi. Pourriez-vous argumenter votre choix ? Le cas échéant, pourriez-vous inclure les décès dans les analyses de sensibilité en scénarios ?
57. Pourriez-vous présenter le rationnel sur lequel repose l'évolution des parts de marché ?
58. Dans les scénarios des parts de marché sans et avec introduction de ribociclib, des parts de marché spécifiques à chaque comparateur sont attendues.

Explication de la question : les parts de marché de chaque comparateur de ribociclib + IANS doivent être présentées. Par exemple, les parts de marché relatives au tamoxifène doivent être présentées et non les parts de marché de IANS/Tamoxifène. IANS et tamoxifène sont deux comparateurs différents ?

Analyses de sensibilité

59. Pourriez-vous présenter des analyses de sensibilité en scénario testant des distributions de parts de marché alternatives (par exemple en testant des hypothèses de diffusion +/- favorables) ?

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) au moment de la soumission de l'industriel.

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

- rapport technique de l'analyse de l'efficience (version juillet 2020) ;
- version électronique du modèle d'efficience au format Excel (version juillet 2020) ;
- rapport technique de l'analyse de l'impact budgétaire (version juillet 2020) ;
- version électronique du modèle d'impact budgétaire au format Excel (version juillet 2020).

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- références (rapport technique sur l'analyse de l'efficience et rapport technique sur l'analyse d'impact budgétaire) ;
- programme SAS (analyse des utilités) ;
- programme R (analyse des extrapolations).

Bibliographie

- Andrade, L.F., Ludwig, K., Goni, J.M.R. et al. A French Value Set for the EQ-5D-5L. *Pharmacoeconomics* 38, 413–425 (2020).
- Avis de la CT du 9 septembre 2019. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3103868/fr/kisqali
- Avis de la CT du 10 juillet 2020. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3097597/fr/kisqali
- Binder-Foucard F et al. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Juillet 2013. InVS
- Burnham K. P. ; Anderson D.R, « Multimodel inference: understanding AIC and BIC in Model Selection », *Sociological Methods and Research*, 2004, p. 261–304.
- Cancer (ABC 4). *Ann of Oncol* 2018; 29: 1634–57
- Cardoso F, Senkus E, Costa A et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast
- Chevalier J, de Pouvourville G. Valuing EQ-5D using time trade-off in France. *Eur J Health Econ.* 2013;14(1):57-66.
- 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
- *HAS/INCa - Guide affection longue durée - Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique - Cancer du sein, janvier 2010*
- Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Résultats préliminaires. Rapport. Saint-Maurice (Fra) : Santé publique France, 2019
- SAS. Generalized Estimating Equations. <https://support.sas.com/rnd/app/stat/topics/gee/gee.pdf>
- Survival analysis TSD. NICE decision Support Unit. <http://nicedsu.org.uk/technical-support-documents/survival-analysis-tsd/>.
- Peasgood T, Ward SE, Brazier J. Health-state utility values in breast cancer. *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2010;10(5):553-566.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast cancer. Version 1.2019. Mars 2019
- Yang. Y. Can the strengths of AIC and BIC be shared? », *Biometrika*, vol. 92, 2005, p. 937–950



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

ISBN n°978-2-11-155668-3