



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS ECONOMIQUE

TAGRISSE (osimertinib)

En traitement adjuvant après résection tumorale complète chez les adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) de stade IB à IIIA avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR)

Validé par la CEESP le 15 février 2022

Sommaire

| | |
|--|------------|
| 1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé | 4 |
| 1.1. Avis de la CEESP | 4 |
| 1.1.1. Sur le contexte | 4 |
| 1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience | 5 |
| 1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire | 7 |
| 1.1.4. Conclusion de la commission | 7 |
| 1.1.5. Données complémentaires | 8 |
| 1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP | 8 |
| 2. Complément A. Contexte de la demande | 11 |
| 3. Complément B. Tableaux de synthèse | 13 |
| 3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique | 13 |
| 3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude | 29 |
| 3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique | 32 |
| 3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude | 37 |
| 4. Complément C. Méthode et résultats de l'étude d'efficience | 40 |
| 4.1. Modélisation | 40 |
| 4.1.2. Mesure et valorisation des états de santé | 65 |
| 4.1.3. Mesure et valorisation des coûts | 66 |
| 4.1.4. Validation | 70 |
| 4.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude | 71 |
| 4.2.1. Résultats dans l'analyse de référence | 71 |
| 4.2.2. Analyse de l'incertitude dans l'analyse de référence | 74 |
| 5. Complément D. Éléments de l'analyse d'impact budgétaire | 93 |
| 5.1. Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire | 93 |
| 5.2. Méthode et hypothèses | 94 |
| 5.3. Mesure et valorisation des coûts | 96 |
| 5.4. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude | 97 |
| 5.4.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire | 97 |
| 5.4.2. Analyses de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire | 109 |
| Table des annexes | 118 |
| Table des illustrations et des tableaux | 130 |
| Références bibliographiques | 136 |
| Abréviations et acronymes | 140 |

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

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

Haute Autorité de santé – Service communication et information
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – février 2022 – ISBN :

1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé

1.1. Avis de la CEESP

1.1.1. Sur le contexte

1.1.1.1. Informations générales

L'évaluation, présentée par la société AstraZeneca France, soutient une demande d'inscription de TAGRISSO (osimertinib) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics, dans le cadre d'une extension d'indication.

La demande de remboursement concerne TAGRISSO (osimertinib) en monothérapie dans le traitement adjuvant après résection tumorale complète des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) de stade IB – IIIA avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) par délétion de l'exon 19 ou substitution de l'exon 21 (L858R). La demande de remboursement est superposable à l'indication de l'AMM obtenue le 21/05/2021 en procédure centralisée.

L'industriel estime la population cible à 551 patients en 2021.

1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport à la stratégie de prise en charge actuelle (*i.e.* surveillance active) ;
- un RDCR de 30 017 €/QALY *versus* surveillance active au prix retenu dans la modélisation de ████████ € PPTTC par boîte de 30 comprimés pelliculés – **invalidé par la CEESP** ;
- un impact budgétaire de ████████ d'euros sur cinq ans au prix retenu dans la modélisation de ████████ € PPTTC par boîte de 30 comprimés pelliculés ;
- un impact sur l'organisation des soins – les éléments fournis ne permettent pas de documenter l'impact de l'osimertinib sur la population de l'indication.

Le chiffre d'affaires prévisionnel de TAGRISSO (osimertinib) pour l'ensemble de ses indications est estimé par l'industriel à ████████ d'euros TTC sur la période correspondant à la 2^e année pleine suivant l'introduction de cette nouvelle indication. La part de l'indication évaluée est estimée à ████████ d'euros TTC.

1.1.1.3. Autres indications à venir

Trois études sont en cours et sont susceptibles de donner lieu à des extensions d'indication :

- L'étude FLAURA 2 (NCT04035486) de phase III, randomisée, en ouvert, multicentrique internationale évaluant l'efficacité et la sécurité de l'osimertinib avec une chimiothérapie associant un sel de platine au pemetrexed, en première ligne de traitement chez des patients atteints d'un CBNPC avec mutation activatrice de l'EGFR localement avancé ou métastatique.
- L'étude LAURA (NCT03521154) de phase III, randomisée, en ouvert, multicentrique internationale évaluant l'efficacité et la sécurité de l'osimertinib versus placebo, chez des patients atteints

d'un CBNPC avec mutation activatrice de l'EGFR localement avancé (stade III) et non résecable, qui n'ont pas progressé après un traitement par chimiothérapie concomitante ou séquentielle.

- L'étude NeoADAURA (NCT04351555) de phase III, randomisée, en ouvert, multicentrique internationale évaluant l'efficacité et la sécurité de l'osimertinib avec ou sans chimiothérapie à base de platine comme traitement néoadjuvant chez des patients atteints d'un CBNPC avec mutation activatrice de l'EGFR (stade II à IIIB) résecable.

1.1.1.4. Contribution d'association de patients ou d'utilisateurs

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

1.1.2. Sur l'analyse de l'efficacité

L'évaluation économique présentée a pour objectif d'évaluer l'efficacité de l'osimertinib dans la stratégie thérapeutique de prise en charge après résection tumorale complète des patients adultes atteints d'un CBNPC de stade IB – IIIA avec mutations activatrices du récepteur EGFR par délétion de l'exon 19 ou substitution de l'exon 21 (L858R).

1.1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat de l'osimertinib dans la population analysée n'est pas acceptable. Elle soulève 1 réserve majeure, 5 réserves importantes et 9 réserves mineures (cf. Tableau de synthèse des réserves).

La réserve majeure porte sur la fragilité de l'estimation des scores d'utilité et l'incohérence des valeurs intégrées par état de santé :

- Utilisation de deux fonctions de transformation (*mappings*) différentes et non validées pour estimer les scores d'utilité des états du modèle (absence de validation externe des deux *mappings*, et impact inconnu de l'utilisation de ces derniers sur les résultats du modèle) ;
- Intégration de scores d'utilité ainsi estimés quasi-similaires, associés aux états de santé relatifs aux stades précoces (survie sans maladie, rechute loco-régionale) et métastatique (rechute à distance 1^{ère} ligne de traitement). La plausibilité de ces scores d'utilité n'a pas été discutée, notamment au regard de l'évolution de l'état de santé du patient du stade précoce au stade métastatique.

Les 5 réserves importantes portent sur :

- La modélisation des événements intercurrents :
 - Des hypothèses formulées sur les événements intercurrents non justifiées et réductrices de la prise en charge, supposant i) la prise en compte des événements indésirables (EI) seulement au 1^{er} cycle du modèle au stade précoce, et ii) l'absence de considération des arrêts de traitements au stade métastatique ;
- L'estimation des probabilités de transition :
 - Absence de discussion de l'impact sur les résultats et de réalisation d'analyses de sensibilité en scénario permettant d'apprécier l'impact du rejet de l'hypothèse des risques proportionnels pour la probabilité de transition TP6, alors que le diagnostic statistique n'aboutissait pas au rejet de cette hypothèse.
- La validation du modèle : exercice de validation de la survie globale du bras surveillance active + placebo fragile, compte tenu de l'immaturation des données de survie de l'essai ADAURA. Et

absence non justifiée d'exercice de validation pour le taux de récurrence loco-régionale et les probabilités de transition associées aux états du modèle.

- L'estimation des scores d'utilité : l'argumentation sur l'absence de différence significative d'utilité entre les bras n'est pas claire et la démarche n'est pas cohérente avec l'analyse de sensibilité sur ce paramètre (diagramme de Tornado).
- Les analyses de sensibilité : absence de prise en compte de la durée de traitement et des variables d'efficacité dans l'analyse de sensibilité probabilisée réalisée.

1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

L'analyse coût-utilité est invalidée par la réserve majeure portant sur la robustesse et l'incohérence des scores d'utilités estimés via deux *mappings* différents dont les validités externes sont aujourd'hui inconnues. Les résultats des analyses coût-utilité et coût-efficacité sont entachés d'une incertitude globale majeure, nourrie par l'immaturation des données cliniques (survie sans maladie et survie globale), à l'origine notamment d'une estimation fragile des probabilités de transition et de la durée de traitement.

Ces sources d'incertitude invalident également l'interprétation de l'analyse coût-résultat, et son impact sur les résultats de santé reste en grande partie non quantifiable.

1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

1.1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'évaluation de l'impact budgétaire de l'osimertinib est acceptable, bien qu'elle soulève 2 réserves importantes et une réserve mineure.

Les réserves importantes portent sur :

- La population cible : documentation limitée de l'estimation des proportions de patients éligibles à une résection et de ceux bénéficiant d'une résection complète, paramètres ayant un impact important sur l'estimation de la population cible.
- Les analyses de sensibilité en scénario : portée limitée des analyses de sensibilité fondées sur les bornes arbitraires. Par exemple, pour les parts de marché, des analyses de sensibilité en scénario correspondant à des hypothèses sur le rythme de pénétration du produit sur le marché auraient dû être réalisées.

1.1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire

Au prix retenu de ████████ € PPTTC par boîte de 30 comprimés pelliculés, l'impact budgétaire sur les dépenses de l'Assurance Maladie de l'introduction de l'osimertinib, dans la prise en charge des patients après résection tumorale complète des patients adultes atteints d'un CBNPC de stade IB – IIIA avec mutations activatrices du récepteur EGFR par délétion de l'exon 19 ou substitution de l'exon 21 (L858R), s'élève à ████████ d'euros sur 5 ans pour une population rejointe incertaine cumulée estimée à ████████ patients.

Cet impact budgétaire est quasiment porté par l'augmentation des coûts d'acquisition : l'impact budgétaire du poste de coût d'acquisition des traitements représente ████████ d'euros sur 5 ans.

La taille de la population cible et les parts de marché affectent considérablement l'impact budgétaire estimé :

- Une augmentation de la population cible de 20% entraîne une variation de l'impact budgétaire de l'analyse de référence de 20% (██████████ d'euros vs. ██████████ d'euros) ;
- Et une augmentation du pourcentage des parts de marché de l'osimertinib de 15% entraîne une variation de l'impact budgétaire de l'analyse de référence de ██████████ d'euros vs. ██████████ d'euros).

L'analyse d'impact budgétaire complémentaire, dont le périmètre se restreint aux coûts liés à l'état de santé survie sans maladie sur un horizon de 3 ans, s'élève à ██████████ d'euros. Il est de même quasiment porté par les coûts d'acquisition de l'osimertinib qui s'élèvent à ██████████ d'euros.

1.1.4. Conclusion de la commission

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

- L'analyse de l'efficacité, fondée sur les années de vie gagnées ajustées par la qualité de vie, est invalidée par la réserve majeure portant sur fragilité de l'estimation des scores d'utilité et sur la plausibilité des scores associés aux états de santé ;
- Au-delà de cette limite majeure, le cumul des sources d'incertitude suivantes invalide également l'analyse de l'efficacité fondée sur les années de vie gagnées :
 - l'immaturation des données de survie sans maladie et de survie globale ;
 - la fragilité de l'estimation des probabilités de transition et de la durée de traitement ;

- les hypothèses fortes portant sur la rémission complète et le retraitement des patients par osimertinib au stade métastatique.
- L'impact de toutes ces sources d'incertitude sur les résultats de santé reste en grande partie non quantifiable.
- L'impact budgétaire s'élève à [REDACTED] d'euros sur 5 ans pour un prix retenu de [REDACTED] euros PPTTC par boîte de 30 comprimés pelliculés et une population rejointe cumulée de [REDACTED] patients. Cet impact est non seulement affecté par l'incertitude très forte liée à l'immaturation des données et aux limites méthodologiques identifiées dans l'analyse de l'efficacité, mais également par les incertitudes relatives à l'estimation de la population cible. Cet impact budgétaire est essentiellement porté par les coûts d'acquisition des traitements.
- L'analyse d'impact budgétaire complémentaire se restreignant à l'état survie sans maladie et à un horizon temporel de 3 ans permet, en limitant le périmètre de l'analyse à l'impact sur les coûts d'acquisition, d'administration et de dépistage (recherche de la mutation EGFR), de réduire l'incertitude générée en se focalisant sur l'impact budgétaire attendu de l'introduction de TAGRISSO dans la prise en charge au stade précoce de la pathologie. Cet impact budgétaire s'élève à [REDACTED] d'euros.

1.1.5. Données complémentaires

- ➔ Considérant les sources d'incertitude identifiées, des données comparatives d'efficacité, de tolérance et de qualité de vie (*i.e.* EQ-5D-5L) correspondant aux différents états de santé du modèle proposé sont attendues. Des données permettant l'estimation de la population cible sont également attendues.

1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

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

Réserve mineure (-) : élément non conforme aux recommandations en vigueur, mais qui est justifié ou dont l'impact attendu sur les conclusions est négligeable.

Réserve importante (+) : élément non conforme aux recommandations en vigueur, avec un impact attendu important sur les conclusions (en particulier en termes d'incertitude).

Réserve majeure (++) : élément non conforme aux recommandations en vigueur qui invalide tout ou partie de l'étude économique.

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'analyse de l'efficacité

| Libellé de la réserve | - | + | ++ |
|---|---|---|----|
| Choix structurants | | | |
| Comparateurs Formulation des stratégies comparées proposées par l'industriel non homogène au long de l'évaluation économique, découlant notamment d'une absence de présentation formelle des stratégies. | - | | |
| Modélisation | | | |
| Population simulée L'incertitude sur la transposabilité des caractéristiques de la population simulée à celle de l'indication en France (ex. stade de la pathologie, âge et sexe) et son impact sur les résultats du modèle ne sont pas étayés. | - | | |

| Libellé de la réserve | - | + | ++ |
|---|---|---|----|
| Modèle L'impact de l'imaturité des données de survie (survie sans maladie et survie globale) sur la structure du modèle et ses résultats n'est pas discuté. | - | | |
| Évènements intercurrents Hypothèses sur les événements intercurrents non justifiées et réductrices de la prise en charge. L'impact de ces hypothèses sur les résultats du modèle n'est pas discuté. <ul style="list-style-type: none"> – Application des EI seulement sur le premier cycle du modèle de l'état survie sans maladie (stade précoce) et absence de prise en compte des EI aux stades métastatiques ; – Absence de prise en compte des arrêts de traitement au-delà du stade précoce de la maladie (i.e. au stade métastatique). | | + | |
| Probabilités de transition <ul style="list-style-type: none"> – Absence de discussion de l'hétérogénéité des sources de données mobilisées dans l'estimation des probabilités de transition, au regard de l'incertitude qu'elle induit dans la modélisation. – Absence de discussion et d'analyses de sensibilité en scénario permettant d'apprécier l'impact du rejet de l'hypothèse des risques proportionnels pour la probabilité de transition TP6, alors que le diagnostic statistique n'aboutissait pas au rejet de cette hypothèse. | - | + | |
| Méthode d'estimation des événements intercurrents <ul style="list-style-type: none"> – Prise en compte de la durée de traitement dans le modèle suscitant des interrogations sur l'argumentaire et la robustesse de la méthode d'estimation. | - | | |
| Validation du modèle <ul style="list-style-type: none"> – Exercice de validation de la survie globale du bras surveillance active + placebo fragile compte tenu de l'imaturité des données de survie de l'essai ADAURA. – Absence d'exercice de validation pour le taux de récurrence loco-régionale et les probabilités de transition associées au stade métastatique. | | + | |
| Mesure et valorisation des états de santé | | | |
| Justification non convaincante de l'absence d'administration du questionnaire EQ-5D dans l'essai pivot ADAURA. | - | | |
| Fragilité de l'estimation des scores d'utilité et incohérence des valeurs élevées intégrées par état de santé : <ul style="list-style-type: none"> – Utilisation de deux fonctions de transformation (<i>mappings</i>) différents et non validées pour estimer les scores d'utilité des états du modèle (absence de validation externe des 2 <i>mappings</i>, et l'impact de l'utilisation de ces derniers sur les résultats du modèle reste inconnu). – Les scores d'utilité associés aux états de santé relatifs aux stades précoce et métastatiques sont quasi-similaires ($uDF = uLRR = 0,919$; $uDM1 = 0,918$), et absence de discussion de la comparabilité de ces scores. | | | ++ |
| L'argumentation sur l'absence de différence significative d'utilité entre les bras n'est pas documentée et la démarche n'est pas cohérente avec l'analyse de sensibilité sur ce paramètre (diagramme de Tornado). | | + | |
| Mesure et valorisation des coûts | | | |
| Définition et description des postes de coûts imprécise, conjuguée à une absence de présentation synthétique de l'ensemble des coûts intégrés par cycle et par état de santé. | - | | |
| Absence de discussion de l'impact des limites (ex. ancienneté de l'analyse, représentativité et taille de l'échantillon) de l'étude LuCaBis, sur laquelle repose la mesure des ressources consommées liées au poste de coûts de suivi. | - | | |

| Libellé de la réserve | - | + | ++ |
|---|---|---|----|
| Résultats et analyses de sensibilité | | | |
| Absence de prise en compte de la durée de traitement et des variables d'efficacité dans l'analyse de sensibilité probabiliste. | | + | |
| Les valeurs des RDCR de la courbe liant le RDCR aux niveaux de prix de l'osimertinib ne correspondent pas à celles de l'analyse de référence. | - | | |

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

| Libellé de la réserve | - | + | ++ |
|--|---|---|----|
| Population cible | | | |
| Documentation limitée de l'estimation des proportions de patients éligibles à une résection et de ceux bénéficiant d'une résection complète, paramètres ayant un impact important sur l'estimation de la population cible. | | + | |
| Modèle | | | |
| L'impact de l'immaturation de l'incertitude sur la survie sans maladie et la survie globale sur le modèle et les résultats de l'analyse d'impact budgétaire n'est pas discuté. | - | | |
| Analyse de sensibilité | | | |
| Portée limitée des analyses de sensibilité fondées sur des bornes arbitraires : pour les parts de marché, des analyses de sensibilité en scénario portant sur différents rythmes de pénétration du produit sur le marché selon les résultats de survie globale auraient dû être conduites. | | + | |

2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 3. Contexte administratif

| Objet | Description |
|--|--|
| Traitement | TAGRISSO (osimertinib), boîte de 30 comprimés pelliculés de 80 mg, administré par voie orale. |
| Laboratoire | AstrzaZeneca France. |
| Domaine thérapeutique | Oncologie. |
| Motif de l'examen | Extension d'indication |
| Listes concernées | Spécialités remboursables aux assurés sociaux. Spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics. |
| Indication de l'AMM | AMM centralisée obtenue le 21/05/2021. TAGRISSO en monothérapie dans le traitement adjuvant après résection tumorale complète des patients adultes atteints d'un CBNPC de stade IB – IIIA avec mutations activatrices de l'EGFR par délétion de l'exon 19 ou substitution de l'exon 21 (L858R). |
| Indication demandée au remboursement | TAGRISSO en monothérapie dans le traitement adjuvant après résection tumorale complète des patients adultes atteints d'un CBNPC de stade IB – IIIA avec mutations activatrices de l'EGFR par délétion de l'exon 19 ou substitution de l'exon 21 (L858R). |
| SMR revendiqué | Important |
| ASMR revendiquée | Modérée (III) par rapport à la stratégie de prise en charge actuelle (<i>i.e.</i> surveillance active) |
| Statut particulier | - |
| ATU | ATU de cohorte depuis le 18/12/2021 (28 patients traités). Indication : Tagrisso est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant après résection tumorale complète et chimiothérapie adjuvante si indiquée, des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) par délétion de l'exon 19 ou substitution de l'exon 21 (L858R) et présentant un score ECOG 0 ou 1. |
| Prix publié au J.O. | 5212,93 € TTC par boîte, soit 173,76 € par comprimé. |
| Population cible | Population cible : 551 en 2021. |
| Dépense moyenne/patient | Dépense moyenne : environ ████████ € TTC par an. |
| Montant remboursable | Montant remboursable dans l'indication : ████████ d'euros TTC par an (en 2 ^{ème} année). |
| CA annuel | CA annuel toutes indications confondues ████████ d'euros TTC (en 2 ^{ème} année). |
| Commercialisation et prise en charge à l'étranger dans l'indication, telle que déclarée par l'industriel | Dans le cadre de l'indication du présent dossier, la spécialité n'est pas commercialisée en Europe au moment du dépôt du dossier. |

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

Tableau 4. Contexte clinique

| Objet | Description (source industrielle) |
|---|--|
| Mécanisme d'action du produit évalué | TAGRISSE (osimertinib) est un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) de troisième génération, développé pour inhiber de façon sélective et irréversible les récepteurs du facteur de croissance épidermique (EGFR) présentant une mutation activatrice. |
| Pathologie concernée | Cancer du poumon |
| Prise en charge thérapeutique | <p>Aux stades précoces (IB-IIIa) du CBNPC, l'objectif de la prise en charge des vise à reporter voire éviter la réapparition de la maladie.</p> <p>Aux stades précoces, le traitement repose sur des recommandations françaises (AURA) et internationales (ESMO, NCCN). Jusqu'à l'introduction de TAGRISSE dans l'indication du présent dossier, aucune thérapie ciblée à ce jour n'est autorisée pour les patients ayant des mutations EGFR à ce stade de la maladie. Leur prise en charge est donc identique à la prise en charge conventionnelle actuelle, indépendamment du statut mutationnel du CBNPC.</p> <p>Selon le référentiel Auvergne Rhône-Alpes (AURA), la prise en charge, comporte une exérèse chirurgicale complète éventuellement associée à une chimiothérapie adjuvante</p> <p>Chez les patients de stades I et II pour lesquels la tumeur est résécable, une résection tumorale complète anatomique comportant un curage ganglionnaire complet est recommandée. La suite du traitement dépend des résultats anatomopathologiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> – La chimiothérapie post-opératoire, dite adjuvante, n'est pas recommandée au stade I post-opératoire, à l'exception des essais thérapeutiques. – En revanche, la chimiothérapie adjuvante est recommandée chez les patients au stade II en en état physique et physiologique de la recevoir. <p>Chez les patients de stade IIIa médicalement opérables avec une tumeur résécable, deux attitudes peuvent être proposées :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Une chirurgie de résection, précédée de 2 à 4 cycles de chimiothérapie à base de cisplatine, si l'état général du patient le permet et en l'absence de contre-indication ou – Chirurgie de résection suivie d'une chimiothérapie adjuvante à base de sels de platine pendant 4 cycles. <p>En cas de résection incomplète, une association chimio-radiothérapie post-opératoire peut être discutée.</p> <p>Après une chirurgie d'exérèse plus ou moins suivie d'une chimiothérapie, la stratégie standard repose sur le protocole dit de « <i>watch-and-wait</i> » qui consiste en une surveillance médicale du patient jusqu'à une récurrence de son cancer, souvent à un stade métastatique.</p> |
| Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique | TAGRISSE (osimertinib) est un traitement adjuvant de 1 ^{ère} intention après résection tumorale complète associée ou non à une chimiothérapie adjuvante des adultes atteints d'un CBNPC de stade IB – IIIa avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique par délétion de l'exon 19 ou substitution de l'exon 21 (L858R). |

Essais cliniques en cours

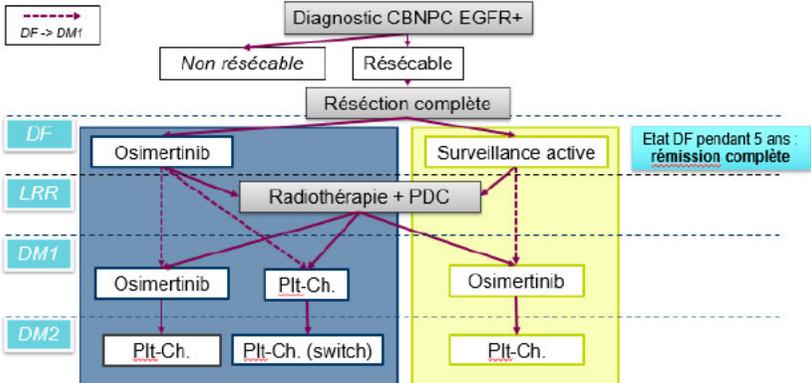
Dans le dossier déposé auprès de la Commission de la Transparence (CT), l'industriel déclare trois études cliniques de phase III susceptibles de donner lieu à des extensions d'indication dans les années à venir.

Au 10 novembre 2021, 13 études de phase III en cours (en recrutement ou active) étaient recensées sur le site clinicaltrials.gov. Toutes ces études étaient conduites dans le CBNPC.

3. Complément B. Tableaux de synthèse

3.1. Étude d'efficacité : synthèse de l'analyse critique

| Évaluation déposée par l'industriel | Analyse critique SEM | Réserve |
|---|---|---------|
| Objectif | | |
| Analyser l'efficacité de Tagrisso® dans la stratégie thérapeutique de prise en charge après résection tumorale complète des patients adultes atteints d'un CBNPC de stade IB – IIIA avec mutations activatrices du récepteur EGFR par délétion de l'exon 19 ou substitution de l'exon 21 (L858R). | Acceptable. | Aucune |
| Choix structurants | | |
| Type d'analyse : analyse coût-utilité (ACU) + analyse coût-efficacité (ACE) | Conforme. | Aucune |
| Perspective : Collective | Acceptable. La perspective correspond à la perspective du système de soins. L'absence de prise en compte des aidants est justifiée (absence de méthodologie et de données robustes). | Aucune |
| Horizon temporel : 15 ans <i>Analyses de sensibilité</i> : 2 ans (RDCR +13 913,1%), 5 ans (RDCR +1 020,6%), 10 ans (RDCR +101,4%), 20 ans (RDCR -27,9%), vie entière (RDCR -41,8%) | Le choix d'un horizon temporel à 15 ans est cohérent compte tenu : i) du stade de la pathologie ; ii) des données épidémiologiques disponibles ; iii) de l'immaturité des données de survie globale de l'essai pivot ADAURA | Aucune |
| Actualisation : 2,5% <i>Analyses de sensibilité</i> : 0% (RDCR -30,6%), 4% (RDCR +21,2%) | Conforme. | Aucune |
| Population d'analyse : adultes atteints d'un CBNPC de stade IB à IIIA avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) par délétion de l'exon 19 ou substitution de l'exon 21 (L858R), après résections tumorales complètes. | La population d'analyse correspond à l'indication pour laquelle une ASMR III (vs. Surveillance active) est revendiquée. | Aucune |
| Options comparées – Dans le périmètre de l'AMM, les stratégies thérapeutiques comparées au stade précoce de la pathologie selon les recommandations françaises (AURA) et internationales (NCCN, ESMO) sont : | – Compte-tenu : • de l'algorithme de prise en charge globale fondé sur les recommandations du référentiel AURA 2021, développé par l'industriel et sur lequel repose la modélisation ; | Mineure |

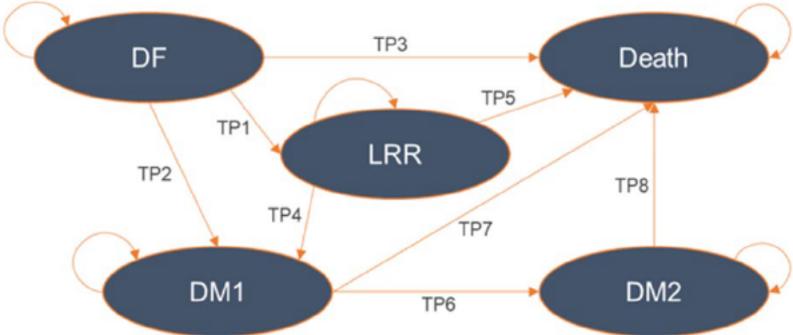
| Évaluation déposée par l'industriel | Analyse critique SEM | Réserve |
|---|--|---------|
| <ul style="list-style-type: none"> – Stratégie évaluée : osimertinib en monothérapie + surveillance active, – Stratégie comparée : surveillance active + placebo – Conformément à la modélisation proposée (cf. paragraphe modèle ci-dessous), les traitements correspondant au stade métastatique ont été pris en compte. Le choix global des stratégies thérapeutiques prises en compte dans le modèle (stade précoce et métastatique) repose sur un algorithme fondé sur les recommandations du référentiel AURA 2021.  <p>Abréviations : PDC: Pemetrexed + ciplatine ; Plt-Ch. : Platinum-base chemotherapy ; AURA : Auvergne Rhône-Alpes ; ESMO : European Society for Medical Oncology ; NCCN : National Comprehensive Cancer Network</p> | <ul style="list-style-type: none"> • des données mobilisées dans la modélisation, et particulièrement de l'essai ADAURA comparant l'osimertinib au placebo ; • des recommandations, spécifiant que l'administration de l'osimertinib est accompagnée d'une chimiothérapie adjuvante si indiquée ; • de l'indication évaluée, faisant mention de l'administration de l'osimertinib en traitement adjuvant après résection tumorale complète. <p>les stratégies comparées dans le modèle s'apparentent à :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stratégie évaluée : osimertinib en traitement adjuvant + surveillance active + chimiothérapie adjuvante si indiquée (avec retraitement possible par osimertinib en 1ère ligne métastatique) versus • Stratégie comparée : placebo + surveillance active + chimiothérapie adjuvante si indiquée (avec traitement par osimertinib en 1ère ligne métastatique) <ul style="list-style-type: none"> – Le retraitement par osimertinib en 1ère ligne métastatique est une hypothèse incertaine, qui pourrait être amené à évoluer avec l'accès au marché d'alternatives et d'associations thérapeutiques dont le développement est en cours. | |

Modélisation

Population simulée :

- Les caractéristiques à l'entrée du modèle sont issues de l'essai pivot ADAURA : proportion des femmes : 67,8% ; âge moyen : 62,1 ans ; IMC : 24,9 ; surface corporelle : 1,67 m².
- Certaines des caractéristiques des patients issus d'ADAURA sont assez comparables à celles des études observationnelles LuCaBis, Territoire, Thassos et des patients de l'ATU (cf. Tableau 6) :

- Les caractéristiques de la population simulée ne sont pas complètement transposables à celle de sources de données constituées de patients français : ATU (39 patients), étude française Territoire (19741 patients et LuCaBis (251 patients) :
 - âge : 62,1 ans (ADAURA) vs. 71,8 ans (ATU) vs. 68,8 ans (Territoire) ;
 - sexe : 67,8% (ADAURA) vs. 29,1 % (LuCaBis) vs. 27,7 % (Territoire) ;
 - stade de la pathologie IIIA : 34,5 % (ADAURA) vs 70,4 % (ATU).
- Il existe une incertitude sur la transposabilité de la population simulée à celle de l'indication en France. S'agissant particulièrement du stade de la pathologie,

| Évaluation déposée par l'industriel | Analyse critique SEM | Réserve |
|--|---|---------|
| <ul style="list-style-type: none"> • Sexe : 67,8 % (essai ADAURA) vs 71% (étude danoise Thassos) vs 67,9% (ATU). • Stade de la pathologie IB/III/IIIA : 31,6%/34,0%/34,5% (essai ADUARA) vs 23,1%/33,9%/43,0% (patients français de l'étude LuCaBis). | <p>cette caractéristique étant un critère de stratification sa transposabilité à la population française n'est pas assurée. L'éventuel impact de cette incertitude sur les résultats du modèle n'a pas été <i>a minima</i> discuté par l'industriel.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Au-delà de l'âge, les autres caractéristiques (ex. sexe, stade de la pathologie) de l'étude de marché « Quantification des stades précoces dans le CBNPC » mentionnée dans l'échange technique ne sont pas données et discutées. | Mineure |
| <p>Modèle : Markov multi-états (5 états)</p> <p>États du modèle :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Survie sans maladie (DF) ; – Récidive loco-régionale (LRR) ; – 1^{ère} ligne de traitement pour une récurrence à distance (DM1) ; – 2^e ligne de traitement pour une récurrence à distance (DM2) ; – Décès.  | <ul style="list-style-type: none"> – Le choix d'une modélisation markovienne multi-états est acceptable et compatible avec l'histoire naturelle de la maladie. Cette modélisation distingue les états de santé par type de récurrence. – Toutefois, les limites de ce type de modélisation dans le cadre de l'indication étudiée ne sont pas étayées et discutées. En l'occurrence : <ul style="list-style-type: none"> • l'impact de l'imaturité des données de survie globale sur les résultats et l'incertitude sur le modèle. A la date de l'analyse principale sur la survie sans maladie, les données de survie globale n'étaient pas matures et la médiane de la survie sans maladie n'a pas été atteinte. Concernant la survie globale, 25 patients de la population totale étaient décédés (5,3% des événements attendus). La médiane n'a été atteinte dans aucun des deux groupes. L'analyse finale sur la survie globale est attendue courant 2023. <p>Il est certain qu'un modèle à survie partitionnée présente des limites dans ce contexte de données immatures. Mais ce contexte fragilise également l'utilisation d'un modèle de Markov multi-états. Et dans les deux cas, l'imaturité des données de survie globale affectent les résultats et l'incertitude sur le modèle.</p> | Mineure |
| <p>Événements intercurrents</p> <ul style="list-style-type: none"> – Effets indésirables (EI) : <ul style="list-style-type: none"> • EI toutes causes de grade 3 et 4 observés dans l'essai ADAURA pour au moins 2 patients. • EI intégrés au 1^{er} cycle du modèle, avec un impact sur l'utilité et les coûts. – Arrêts de traitement dont les données ont été collectées à partir de l'essai ADAURA | <p>Effets indésirables</p> <ul style="list-style-type: none"> – L'industriel ne n'argumente pas pourquoi : <ul style="list-style-type: none"> • seuls les EI des traitements du traitement adjuvant dans l'état DF ont été intégrés dans le modèle. • les conséquences des événements indésirables ont été appliqués une seule fois au premier cycle du modèle. | |

| Évaluation déposée par l'industriel | Analyse critique SEM | Réserve |
|---|---|-------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> – Instauration de traitements post-récidive dont les distributions du type de récurrence (locorégionale ou métastatique) ont été collectées à partir de l'essai pivot ADAURA. | <ul style="list-style-type: none"> – La prise en compte des conséquences des EI de l'état survie sans maladie uniquement dans le 1^{er} cycle du modèle est une hypothèse trop simplificatrice qui pose les interrogations : <ul style="list-style-type: none"> • Il n'est pas évident ni justifié que toutes les conséquences des EI (coût et perte de qualité de vie) soient résolues lors du 1^{er} cycle du modèle. • Le retraitement par l'osimertinib lors de la phase métastatique devrait induire des EI qui devraient être pris en compte au moins lors d'un cycle intermédiaire du modèle et correspondant au stade métastatique. Ce scénario futur n'a pas été discuté et l'incertitude sur l'impact des conséquences des EI demeure en partie inconnue. <p><i>Arrêt de traitement</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Les arrêts de traitements concernent les arrêts intervenant à l'état DF. Ils constituent effectivement des événements intercurrents. Cependant, la prise en compte de la durée de traitement dans le modèle suscite des interrogations (cf. estimation de la durée de traitement). Par ailleurs, la durée de traitement de l'osimertinib en stade métastatique n'a pas été précisée et son impact sur l'incertitude associée aux résultats du modèle n'a pas été discuté. <p><i>Instauration de traitements post-récidive</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – La prise en compte des traitements post-récidive en tant qu'événements récurrents pose problème. En effet, les états de santé DM1 et DM 2 du stade métastatique correspondent aussi à des traitements post-récidive et ne peuvent pas être considérés comme événements intercurrents. | <p>Importante</p> |
| <p>Gestion de la dimension temporelle</p> <p><i>Durée de simulation</i> : 15 ans</p> <p><i>Cycles</i> : 1 mois, avec correction de demi-cycle</p> <p>Hypothèses d'extrapolation :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Rémission complète pour 95% patients qui subsiste dans l'état DF durant une durée supérieure à 5 ans – Modèle multi-états avec des risques compétitifs (absence de lien direct entre le risque et la probabilité de survie). – Extrapolation des courbes de survie (appliquées dès l'initiation de la modélisation) par des distributions paramétriques. Les recommandations du NICE DSU (<i>Decision Support Unit</i>) ont été suivies pour identifier les modèles de survie à utiliser : test de l'hypothèse des risques proportionnels et ses conséquences, | <ul style="list-style-type: none"> – La durée de la simulation est acceptable (cf. paragraphe horizon temporel). – La durée des cycles est acceptable compte tenu de l'histoire de la pathologie. Toutefois, l'industriel aurait pu justifier cette durée, et ce notamment pour les cycles correspondant aux états de santé post survie sans maladie. – L'hypothèse d'une rémission complète pour 95% des patients est arbitraire et n'est pas fondée sur des données de preuves. Elle est complètement fondée sur des dires d'experts. En dépit des analyses de sensibilité en scénario réalisées en supposant d'autres valeurs arbitraires (ex.-50%) et en l'absence de données de preuves son impact sur les paramètres et les résultats du modèle demeure inconnue. – Le modèle de décision économique sélectionné implique qu'il n'y a pas de lien direct entre le risque et la probabilité de survie. Il est certain que cette hypothèse simplifie le calcul des probabilités de transition en supposant que les risques sont compétitifs. En revanche, elle demeure entachée d'une très forte incertitude en | <p>Aucune</p> |

| Évaluation déposée par l'industriel | Analyse critique SEM | Réserve |
|---|---|----------------|
| <p>critères d'ajustement statistiques (AIC, BIC), inspection visuelle et avis d'experts.</p> <p>– Les scores d'utilité sont invariants dans le temps.</p> <p><i>Analyses de sensibilité : hypothèses de rémission complète appliquée à 25%, 50% et 100% des patients subsistant dans l'état DF (RDCR +3,4% ; +1,2% ; +0.1% respectivement), utilité décroissante avec l'âge (RDCR +5,7 %)</i></p> <p><i>Analyse complémentaire : Délai avant rémission complète pour les patients traités par l'osimertinib de 8 ans et 5 ans pour la surveillance active (RDCR +64%)</i></p> | <p>raison de l'hétérogénéité des données et de l'immaturation des données de survie globale qui affectent l'estimation des probabilités de transition relatives aux différents états de santé.</p> | |
| <p>Méthodes d'estimation des probabilités de transition</p> <p>Sources de données :</p> <p>– <i>Essai pivot ADAURA</i> : essai de phase III, randomisé en double insu, multicentrique international, ayant les critères de jugement de l'efficacité suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Critère principal : survie sans maladie (SSM) chez les patients de stade II-III A, versus placebo. • Premier critère secondaire hiérarchisé : SSM dans la population totale (stade IB-III A) • Deuxième critère secondaire hiérarchisé : SG chez les patients de stade II-III A. • Critère exploratoire : survie sans métastase cérébrale. <p>– <i>Données publiées de l'essai FLAURA</i> : L'essai de phase III FLAURA, multicentrique internationale, comparatif, randomisé et à double insu, ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'osimertinib comparativement aux ITK de l'EGFR standards (erlotinib ou géfitinib) pour le traitement de première intention du CPNPC localement avancé ou métastatique avec mutation de l'EGFR.</p> <p>– <i>Cohorte CancerLinQ</i> : reposant sur la base de données CancerLinQ®, filiale de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) regroupe des données anonymisées de plus de 1,8 million de dossiers de patients atteints de cancer dans le monde.</p> <p>– <i>Résultats de la méta-analyse en réseau de Holleman et al. (2019)</i> comparant l'efficacité, à travers les données de survie sans progression, de survie globale, du taux de réponse objective, et la toxicité de 5 ITK différents utilisés en</p> | <p>– Les sources de données utilisées suscitent les interrogations suivantes.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Le type d'analyse correspondant à la date de gel de base des données considérées de l'essai ADAURA n'est pas précisé. Les données proviennent d'une analyse intermédiaire datant du 17 janvier 2020, considérée finalement comme l'analyse principale pour la survie sans maladie (critère de jugement principal). • La représentativité et la comparabilité des caractéristiques des populations des sources de données mobilisées pour estimer les probabilités de transition (FLAURA, CancerLinQ) ont été décrites par l'industriel en comparaison aux données de l'essai ADAURA. Toutefois cette comparaison n'appréhende que partiellement les différences avec la population de l'indication française. Par exemple, l'âge moyen des patients de FLAURA était de 63 ans. Bien qu'assez comparable à l'âge des patients d'ADAURA, cet âge est inférieur à l'âge moyen des patients traités dans la cohorte ATU. De plus, du fait de leur initiation d'un traitement du stade précoce à un âge plus avancé, les patients français de l'indication qui atteindront un stade de la maladie avancé seront en moyenne plus âgés que les patients de FLAURA. • La comparabilité des caractéristiques des populations de la méta-analyse d'Holleman et al (2019) à celles de la population française de l'indication n'est pas étayée. <p>– Le choix d'ajuster la mortalité de la population générale française est présentée et son impact sur les résultats est testé, mais le surrisque appliqué arbitrairement n'est pas étayé et discuté. En ce qui concerne particulièrement l'estimation de la probabilité de transition TP7, l'impact de la prise en compte de la mortalité générale ajustée plutôt que de la survie globale de l'essai FLAURA sur l'incertitude n'a pas fait l'objet d'une analyse de sensibilité en scénario.</p> | <p>Mineure</p> |

| Évaluation déposée par l'industriel | | | Analyse critique SEM | Réserve |
|--|--|---|---|------------|
| <p>1^{ère} ligne du CPNPC localement avancé ou métastatique avec mutation de l'EGFR. 13 essais cliniques ont été inclus dans cette méta-analyse</p> <ul style="list-style-type: none"> – <i>Données de l'INSEE</i> : mortalité de la population générale française qui a été ajustée par l'application d'un surrisque dans le modèle de Markov. | | | <ul style="list-style-type: none"> – Les données mobilisées pour estimer les probabilités de transition sont caractérisées par une forte hétérogénéité au niveau des caractéristiques des patients et des indications. Cette très forte hétérogénéité n'a pas été discutée au regard de l'incertitude qu'elle induit dans la modélisation. ➔ Cette limite est la résultante d'un choix d'une structure de modèle requérant une multitude sources de données et d'hypothèses arbitraires pour modéliser les lignes de traitements subséquentes à l'indication étudiée dans un contexte d'imaturité des données sur la survie globale. – La méthode d'estimation des probabilités de transition est décrite. Les analyses de sensibilité, consistant à tester les distributions pour lesquelles les critères d'ajustements statistiques ont des rangs élevés ou suggérés par avis d'experts et suite à l'inspection visuelles, sont présentées. Toutefois : <ul style="list-style-type: none"> • Le calcul des probabilités de transition (TP6) du bras osimertinib à partir de l'extrapolation ajustée du bras comparateur (erlotinib/gefitinib) ne semble pas tenir compte de l'hypothèse de retraitement considérée dans le schéma thérapeutique de prise en charge. L'impact de ce choix n'est pas discuté. • Par ailleurs, lors de l'identification des modèles paramétriques de survie pour l'extrapolation de la probabilité de transition TP6, l'hypothèse des risques proportionnels n'a pas été retenue bien que le diagnostic statistique n'aboutisse pas à son rejet. L'industriel justifie ce choix par une volonté d'homogénéité avec les autres extrapolations du modèle. Cependant, son impact sur les résultats reste inconnu en l'absence d'analyse de sensibilité en scénario appropriées. • Les données de survie de l'essai FLAURA sur lesquelles reposent l'extrapolation de la probabilité de transition TP8 ne sont pas clairement identifiées, il semble s'agir de la mortalité post-progression de l'essai. | Importante |
| Probabilité de transition | Source de données utilisées dans le calcul de la probabilité de transition dans l'Analyse de Référence | AS (distributions) | | |
| TP1 : DF→LRR | <p>Ajustement courbes rechutes loco-régionales (RLR) d'ADAURA (bras osimertinib et bras placebo) par distribution log-normal (RP rejeté)</p> <ul style="list-style-type: none"> – Osimertinib : extrapolation du bras osimertinib – Surveillance active : extrapolation du bras placebo | Gama-généralisée (RDCR +0,7%) | | |
| TP2 : DF→DM1 | <p>Ajustement courbes rechutes à distance (RD) d'ADAURA (bras osimertinib et bras placebo) par distribution gamma-généralisée (RP rejeté)</p> <ul style="list-style-type: none"> – Osimertinib : extrapolation du bras osimertinib – Surveillance active : extrapolation du bras placebo | <p>Log-logistique (RDCR +4%)</p> <p>Log-normale (RDCR -9,1%)</p> <p>Weibull (RDCR +12,5%)</p> | | |
| TP4 : LRR→DM1 | <ul style="list-style-type: none"> – Osimertinib et Surveillance active : ajustement courbe de progression du CCBNPC au stade métastatique de CancerLinQ par distribution gamma-généralisée | Log-logistique (RDCR +12,2%) | | |
| TP6 : DM1→DM2 | Ajustement courbes RD de FLAURA (bras osimertinib et bras placebo) par distribution gamma-généralisée (RP rejeté) | Gama-généralisée (RDCR -2,1%) | | |

| Évaluation déposée par l'industriel | | Analyse critique SEM | Réserve |
|--|--|---|---------|
| | <ul style="list-style-type: none"> – Osimertinib : extrapolation du bras comparateur (erlotinib/gefitinib) + ajustement HR de la MAR d'Holleman et al. (2019). – Surveillance active : extrapolation du bras osimertinib | | |
| TP8 : DM2→Décès | <p>Ajustement courbes RD de FLAURA (bras osimertinib et bras placebo) par distribution Weibull (RP rejeté)</p> <ul style="list-style-type: none"> – Osimertinib et Surveillance active : extrapolation du bras osimertinib | Gama-généralisée (RDCR - 0,4%) | |
| TP3 : DF→Décès | <ul style="list-style-type: none"> – Osimertinib et bras surveillance active : mortalité générale population française (INSEE) ajustée (HR=2) | Mortalité non ajustée (RDCR -15,4%) | |
| TP5 : LRR→Décès | | | |
| TP7 : DM1→Décès | | | |
| <p>Méthodes d'estimation des événements intercurrents</p> <ul style="list-style-type: none"> – Effets indésirables : <ul style="list-style-type: none"> • Sélection des EI toutes causes de grade 3 et 4 observés dans l'essai AUDURA pour au moins 2 patients de l'un des deux bras (cf. Tableau 14). – Arrêt de traitement : <ul style="list-style-type: none"> • L'estimation de la durée de traitement repose sur les données du temps jusqu'à l'arrêt du traitement (TTD) et ne fait pas l'objet d'extrapolation. • La durée maximale de traitement dans l'essai ADAURA est fixée à 3 ans. • Les durées moyennes de traitement observées dans l'essai ADAURA : 35,8 mois (osimertinib) vs. 25,8 mois (placebo). <p><i>Analyse de sensibilité : DdT de 2 et 4 ans (RDCR -82% et 72,7% respectivement)</i></p> | | <ul style="list-style-type: none"> – D'après le rapport d'étude clinique (CSR), les EI identifiés sont de grade ≥ 3 et pourraient inclure des EI de grade 5. Le pourcentage des patients associés à ce grade n'est pas pris en compte dans la sélection des EI et l'absence de son prise en compte n'est pas discuté. – Les fréquences mobilisées des EI identifiés ne tiennent pas compte de l'éventuelle récurrence des événements, et rendent compte du nombre de patient ayant expérimenté les EI identifiés. – La durée de traitement à partir de laquelle intervient l'arrêt de traitement est estimée et son intégration dans le modèle interpelle : <ul style="list-style-type: none"> • la durée de 35,8 mois présentée comme durée moyenne de traitement constitue en fait la durée médiane de traitement, à la date de l'analyse intermédiaire ; • la durée médiane d'exposition au traitement (population de tolérance de l'essai) est de 22,5 mois (osimertinib+ surveillance active) vs. 18,3 mois (surveillance active+placebo), à la date de l'analyse intermédiaire. | Mineure |

| Évaluation déposée par l'industriel | Analyse critique SEM | Réserve |
|-------------------------------------|--|---------|
| | <ul style="list-style-type: none"> • les analyses de sensibilité en scénario sur la durée de traitement de l'osimertinib montrent une forte variabilité du RDCR : les variations liées à la durée de traitement d'osimertinib de 2 ans à 4 ans font varier le RDCR de -82,0% à 72,7%. • une analyse de sensibilité en scénario de la durée de traitement (calculée selon le temps jusqu'à progression) aurait peut-être pu être réalisée et ce d'autant plus que les patients du bras surveillance active + placebo ne reçoivent aucun traitement. | |

Validation

| <p>– Validation interne :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Contrôle qualité (ex. validation de la logique de structure du modèle, des formules mathématiques, des séquences de calculs et des valeurs des entrées du modèle). • Tests de vérification tels que la vérification de la concordance entre les données d'entrée dans le modèle et les données des sources utilisées et la vérification des formules (ex. somme des probabilités dans les traces de Markov égale à 100 %, application correcte des HR) <p>– Validation externe :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pour valider les extrapolations de la survie globale, la survie globale pour le bras placebo a été comparée avec celles observée des études Thassos (Danemark), CancerLinQ@90 dans la cohorte chez les patients EGFR mutés au stade IB-IIIa indépendamment de la résection de la tumeur et POTENT-PMH (étude canadienne). | <ul style="list-style-type: none"> – Les procédures de la validation technique sont mentionnées. – L'industriel ne propose pas une comparaison du modèle et de ses résultats à d'autres évaluations économiques comparables de la littérature. Ceci est probablement lié à l'absence d'évaluations économiques portant sur la même indication au moment du dépôt du dossier. – La validation externe repose uniquement sur un exercice de validation de la survie globale du bras surveillance active + placebo. L'industriel ne justifie pas l'absence d'exercices de validation pour le taux de récurrence loco-régionale et les probabilités de transition associées au stade métastatique et son impact sur les résultats du modèle. | <p>Importante</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|-----------------------------|-------------|-------------|------------|---------|-----|---|---|-----|---------|-----|---|---|-----|---------|-----|-----|-------|---|--|--|
| <table border="1" data-bbox="147 1018 1014 1332"> <thead> <tr> <th>Taux de survie globale</th> <th>Modélisation : bras placebo</th> <th>Thassos</th> <th>Cancer-LinQ</th> <th>POTENT-PMH</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A 2 ans</td> <td>93%</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>92%</td> </tr> <tr> <td>A 4 ans</td> <td>76%</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>63%</td> </tr> <tr> <td>A 5 ans</td> <td>67%</td> <td>77%</td> <td>53,9%</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> | Taux de survie globale | Modélisation : bras placebo | Thassos | Cancer-LinQ | POTENT-PMH | A 2 ans | 93% | - | - | 92% | A 4 ans | 76% | - | - | 63% | A 5 ans | 67% | 77% | 53,9% | - | | |
| Taux de survie globale | Modélisation : bras placebo | Thassos | Cancer-LinQ | POTENT-PMH | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| A 2 ans | 93% | - | - | 92% | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| A 4 ans | 76% | - | - | 63% | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| A 5 ans | 67% | 77% | 53,9% | - | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Estimation de l'utilité

| Évaluation déposée par l'industriel | Analyse critique SEM | Réserve | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|-------------------------------|-----------------------|--------|--------------------------|-------|-------|--------------------|-------------------------------|-------|--------|--------------------|---|-------|--------|-----------------------|---|-------|--------|-----------------------|--|--|
| <p>Score d'utilité associés aux états de santé</p> <p>– Sources de données et méthodes d'estimation</p> <ul style="list-style-type: none"> • États DF et LRR : la version 2 standard du questionnaire SF-36 est administrée dans l'essai pivot ADAURA pour collecter l'information sur la qualité de vie. Les scores d'utilité sont estimés via un mapping du SF-36 en EQ-5D-5L (valeurs françaises). Le mapping a été réalisé à l'aide de la régression des moindres carrés ordinaires. La variable dépendante dans les modèles MCO était le score d'utilité EQ-5D-5L (valeurs françaises). Les variables indépendantes comprenaient les 8 domaines du questionnaire SF-36 bruts (modèle 1), les 8 domaines au carré (modèle 2) et les termes d'interaction entre les domaines pour les 8 domaines du SF-36 (modèle 3) • États DM1 et DM2 : le questionnaire EORTC QLQ-C30 est administré dans l'essai FLAURA. Les scores d'utilité sont estimés via un mapping EORTC QLQ-C30 en EQ-5D-5L valeurs françaises. Le mapping a été réalisé à l'aide de deux régressions en 2 étapes : la méthode des moindres carrés ordinaires selon Versteegh et al (2011) et la régression beta (Woodcock et Doble (2018). <p>– Intégration des scores d'utilité dans le modèle</p> | <p>– Le questionnaire EQ-5D-5L n'a pas été utilisé dans l'essai pivot ADAURA. Le questionnaire SF-36 a été utilisé pour la collecte d'information sur la qualité de vie. Selon l'industriel, le SF-36 est le questionnaire générique le plus utilisé en médecine pour l'évaluation de la qualité de vie en général et le plus adapté à la population incluse dans l'essai ADAURA. Ce raisonnement n'est pas convaincant : l'EQ-5D-5L est recommandé par la HAS. Il est aussi un instrument fréquemment utilisé. L'industriel n'argumente pas pourquoi l'EQ-5D (le cas échéant l'EQ-5D-3L) n'est pas l'instrument le plus adapté à la population ADAURA.</p> <p>– Les mapping utilisés dans l'estimation des scores d'utilité présentent les limites suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • États DF et LRR : le mapping se fonde sur une fonction de transformation du SF-36 ne faisant pas l'objet d'un exercice de validation externe. Les conditions du mapping ne sont pas discutées au regard des recommandations méthodologiques (ex. Wailoo, Hernandez et Manca 2016). De plus les limites mentionnées dans l'annexe documentant l'utilisation de ce mapping ne sont pas discutées et leur impact sur l'incertitude associée aux résultats du modèles reste inconnu. Aujourd'hui, on connaît les limites du mapping SF-36 en EQ-5D-3L (Rowen et al, 2009) mais pas celles du mapping SF-36 en EQ-5D-5L. L'impact de l'utilisation de ce mapping sur l'incertitude reste inconnu en l'absence d'une validation externe permettant d'explorer d'autres formes fonctionnelles de la fonction de transformation (notamment non linéaires) renseignant sur les limites de ce mapping. • États DM1 et DM2 : Le mapping se fonde sur une fonction de transformation de EORTC QLQ-C30. La validité externe de ce mapping pose problème. Elle est mentionnée dans l'annexe du rapport technique documentant l'utilisation de ce mapping : « ...Deuxièmement, nous n'avons pas été en mesure de valider les résultats du mapping à l'aide des données externes. La validité externe des algorithmes est donc actuellement inconnue et fait l'objet de recherches complémentaires. Troisièmement, nous n'avons pas été en mesure d'explorer pleinement les moyens d'améliorer l'ajustement des moindres carrés ou la « two part beta régression », y compris la prise en compte des termes non linéaires et d'interaction pour les moindres carrés ordinaires ou une amélioration du « two part beta régression » à l'aide de la sélection de paramètres ». <p>Le score d'utilité associé à la première ligne de traitement pour une récurrence à distance (DM1) pose problème. Il est presque identique à celui de l'état</p> | <p>Mineure</p> <p>Majeure</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <table border="1" data-bbox="147 869 981 1340"> <thead> <tr> <th>État de santé</th> <th>Utilité</th> <th>Écart-type</th> <th>Source</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Survie sans maladie (DF)</td> <td>0,919</td> <td>0,018</td> <td>Essai pivot ADAURA</td> </tr> <tr> <td>Récidive loco-régionale (LRR)</td> <td>0,919</td> <td>0,0053</td> <td>Essai pivot ADAURA</td> </tr> <tr> <td>1^{ère} ligne de traitement pour une récurrence à distance (DM1)</td> <td>0,918</td> <td>0,0053</td> <td>Essai clinique FLAURA</td> </tr> <tr> <td>2^e ligne de traitement pour une récurrence à distance (DM2)</td> <td>0,878</td> <td>0,0149</td> <td>Essai clinique FLAURA</td> </tr> </tbody> </table> | État de santé | Utilité | Écart-type | Source | Survie sans maladie (DF) | 0,919 | 0,018 | Essai pivot ADAURA | Récidive loco-régionale (LRR) | 0,919 | 0,0053 | Essai pivot ADAURA | 1 ^{ère} ligne de traitement pour une récurrence à distance (DM1) | 0,918 | 0,0053 | Essai clinique FLAURA | 2 ^e ligne de traitement pour une récurrence à distance (DM2) | 0,878 | 0,0149 | Essai clinique FLAURA | | |
| État de santé | Utilité | Écart-type | Source | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Survie sans maladie (DF) | 0,919 | 0,018 | Essai pivot ADAURA | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Récidive loco-régionale (LRR) | 0,919 | 0,0053 | Essai pivot ADAURA | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 ^{ère} ligne de traitement pour une récurrence à distance (DM1) | 0,918 | 0,0053 | Essai clinique FLAURA | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2 ^e ligne de traitement pour une récurrence à distance (DM2) | 0,878 | 0,0149 | Essai clinique FLAURA | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| Évaluation déposée par l'industriel | Analyse critique SEM | Réserve | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|-----------------------|-------------------------------|-----------|----------|---------|-------------|------------|-------|---------------|-----------|---------|-------------------------------|--------------|----------|---|---------|-------------------|-------|------------|-------------------------|----------|---------------------------|---|-------------------|
| <p>Désutilités associées à la survenue des évènements indésirables</p> <ul style="list-style-type: none"> - Source de données (cf. Tableau) - Méthodes : <ul style="list-style-type: none"> • Les désutilités publiées (Nafees et al. 2008) repose sur la méthode de révélation des préférences de Standard Gamble et la matrice des préférences anglaises. • Avis HAS : IMFINZI (durvalumab) • Hypothèse de désutilité moyenne : certaines désutilités n'ont pas été retrouvées dans la littérature. Une hypothèse d'une désutilité moyenne des désutilités utilisées de 0,07621 a été considérée. - Intégration des désutilités dans le modèle <table border="1" data-bbox="152 630 1010 1133"> <thead> <tr> <th>Événement indésirable</th> <th>Valeur de désutilité</th> <th>Référence</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Diarrhée</td> <td>-0,0468</td> <td>Nafees 2008</td> </tr> <tr> <td>Stomatites</td> <td>-0,14</td> <td>Tabberer 2006</td> </tr> <tr> <td>Pneumonie</td> <td>-0,0735</td> <td rowspan="3">Avis HAS IMFINZI (durvalumab)</td> </tr> <tr> <td>Hypertension</td> <td>-0,07346</td> </tr> <tr> <td>Infection des voies aériennes supérieures</td> <td>-0,0735</td> </tr> <tr> <td>Fracture du fémur</td> <td>-0,05</td> <td>Matza 2014</td> </tr> <tr> <td>Moyenne des désutilités</td> <td>-0,07621</td> <td>Valeur calculée (moyenne)</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Analyses de sensibilité : Utilités similaires au modèle KADCYCLA (RDCR +6,4 %), Utilités arbitraires (RDCR -8,9 %), Utilités états DFF et LRR EQ-5D-3L/préférences UK (RDCR +23,4 %)</i></p> | Événement indésirable | Valeur de désutilité | Référence | Diarrhée | -0,0468 | Nafees 2008 | Stomatites | -0,14 | Tabberer 2006 | Pneumonie | -0,0735 | Avis HAS IMFINZI (durvalumab) | Hypertension | -0,07346 | Infection des voies aériennes supérieures | -0,0735 | Fracture du fémur | -0,05 | Matza 2014 | Moyenne des désutilités | -0,07621 | Valeur calculée (moyenne) | <p>sans maladie. La similarité des scores d'utilité associés aux stades précoces et métastatique est très discutable et suggère que le score d'utilité associé à l'état DM1 est vraisemblablement surestimé. Les valeurs des scores d'utilité intégrées dans le modèle correspondant au stade métastatique sont également largement supérieures à celles identifiées par l'industriel (rapport technique, page 87).</p> <p>→ L'impact de l'utilisation de ces mappings sur l'incertitude associée aux résultats du modèles reste inconnu.</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'industriel ne différencie pas les scores d'utilités par bras de traitement (Tableau ci-contre). Il ne précise pas s'il utilise la valeur moyenne des scores d'utilité issues pour les deux bras. Cette démarche n'est pas cohérente avec l'analyse de sensibilité sur ce paramètre : le diagramme de Tornado présente les scores d'utilité par bras de traitement et montre : <ul style="list-style-type: none"> - pour osimertinib + surveillance active : la borne basse de l'intervalle de confiance correspond à un RDCR de 36 989,02 €/QALY, soit une variation de +23,2 % - pour surveillance active + placebo : la borne haute de l'intervalle de confiance correspond à un RDCR de 32 721,63 €/QALY, soit une variation de +9,0 %, → L'argumentation sur l'absence de différence significative d'utilité entre les bras n'est pas claire - L'industriel ne précise pas pourquoi il n'a pas proposé d'estimer des désutilités issues des essais ADAURA ou FLAURA. La disponibilité des données de tolérance sur l'osimertinib dès son évaluation en primo-inscription aurait pu aider à estimer directement les pertes de qualité de vie à partir des différents essais cliniques disponibles (ADAURA et FLAURA). | <p>Importante</p> |
| Événement indésirable | Valeur de désutilité | Référence | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Diarrhée | -0,0468 | Nafees 2008 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Stomatites | -0,14 | Tabberer 2006 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Pneumonie | -0,0735 | Avis HAS IMFINZI (durvalumab) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Hypertension | -0,07346 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Infection des voies aériennes supérieures | -0,0735 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Fracture du fémur | -0,05 | Matza 2014 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Moyenne des désutilités | -0,07621 | Valeur calculée (moyenne) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| Évaluation déposée par l'industriel | Analyse critique SEM | Réserve |
|-------------------------------------|----------------------|---------|
|-------------------------------------|----------------------|---------|

Estimation des coûts

Les postes de coûts pris en compte dans l'analyse sont :

- Coûts d'acquisition des traitements reçus dans les différents états du modèle (DF, LRR, DM1, DM2) ;
- Coûts d'administration des traitements ;
- Coûts des traitements consécutifs (suite à la progression du patient),
- Coûts de suivi de la maladie ;
- Coûts spécifiques à certains états de santé, à savoir :
 - Suivi de la pathologie dans l'état survie sans récurrence ;
 - Suivi de la pathologie dans l'état récurrence locorégionale ;
 - Suivi de la pathologie dans l'état métastase à distance avec l'ajout du différentiel du coût de prise en charge d'un patient ayant une métastase cérébrale.
- Coût de prise en charge des événements indésirables ;
- Coûts du transport sanitaire ;
- Coût lié à la fin de vie pour l'état « décès ».

L'estimation des coûts mobilisés dans le modèle est détaillée dans le Complément C à la section 4.1.3.1.

Tableau récapitulatif des coûts unitaires mobilisés

| Ressource | Coût unitaire (€ 2021) | Sources et hypothèses |
|---------------------------|--------------------------|-----------------------|
| Coût d'acquisition | | |
| Tagrisso (osimertinib) | ██████ € (pour 30 jours) | ████████████████████ |

- La définition des postes de coûts considérés dans la modélisation est imprécise. Ceci ne facilite pas la compréhension des coûts intégrés et leur intégration dans le modèle.
 - Les coûts d'acquisition ne concernent que les traitements médicamenteux, et ne concerne pas en fin de compte l'état DM2 (les traitements associés étant financés à travers les tarifs d'hospitalisation).
 - Les coûts de traitements spécifiques à certains états de santé, ils semblent s'apparenter davantage à des coûts de mise en œuvre des traitements spécifiques aux états de santé plutôt qu'à des coûts de suivi comme annoncé.
 - La considération du coût de prise en charge des métastases cérébrales n'est pas étayée. Les données cliniques sur lesquelles reposent ce poste ne sont pas documentées, et la considération de ce poste uniquement à l'état DM1 n'est pas discutée.
 - Les coûts de suivi dans l'état DF ne semblent pas exister.
 - Les coûts de traitements consécutifs (suite à la progression du patient) ne renseignent que la répartition des traitements, qui sont déjà présentés dans le rapport technique en amont de la mesure et la valorisation des coûts (section options comparées). Et ce d'autant plus que la durée de traitement sous osimertinib dans l'état DM1 n'est ni décrite ni documentée, malgré une demande de précision à l'occasion de l'échange technique.
- L'estimation des coûts unitaires hospitaliers, des traitements médicamenteux et non médicamenteux, et des consultations est conforme aux recommandations compte-tenu de la perspective retenue et est clairement décrite.
- La mesure des ressources consommées liées au poste de coûts de suivi de la maladie à partir de l'étude observationnelle LuCaBis porte notamment sur une population française dont l'indication est assez similaire à celle de la présente évaluation. Toutefois, l'industriel ne discute pas :
 - L'ancienneté de l'étude LuCaBis : la période d'analyse était entre le 1^{er} août 2009 et le 31 juillet 2012.
 - Les limites de l'étude : la taille de l'échantillon des patients français retenue dans l'analyse (n=104), la représentativité des centres et les difficultés de validation externe des dossiers de suivis médico-administratifs.
- L'estimation du coût de prise en charge de la fin de vie, à partir d'un GHM non spécifique à la pathologie n'est pas discutée.

Mineure

Mineure

| Évaluation déposée par l'industriel | | | Analyse critique SEM | Réserve |
|--|--------------------------|---|--|---------|
| Alimta (pemetrexed) | 619,09 € (pour 21 jours) | JO, RCP, partage des reliquats, conditionnement générant le prix au mg le moins élevé | <ul style="list-style-type: none"> – Une présentation claire des coûts intégrés par cycle et par états de santé, à travers un tableau récapitulatif synthétique (requête de l'échange technique), n'est proposée que pour le poste de coûts de suivi de la maladie (cf. Tableau 22) et ne permet pas d'appréhender pleinement les coûts implémentés. C'est pourquoi le tableau récapitulatif proposé ci-contre rend compte uniquement des coûts unitaires. | |
| Coût d'administration des traitements | | | | |
| Administration IV en hôpital de jour | 390,52 € | Tarifs T2A 2021, pondération effectif PMSI public/privé 2019, GHM 28Z07Z « Chimiothérapie pour tumeur, en séances » | | |
| Coûts de suivi de la maladie | | | | |
| Hospitalisation | | | | |
| Hospitalisation complète | 2 345,79 € | Tarifs T2A 2021, pondération effectif PMSI public/privé 2019, GHM 04M09X « Tumeurs de l'appareil respiratoire » | | |
| Consultations | | | | |
| Consultation oncologue | 36,68 € | Activité et honoraires totaux des médecins APE, France métropolitaine (2018). | | |
| Consultation chirurgien | 279,65 € | | | |
| Consultation pneumologue | 61,93 € | | | |
| Consultation autres spécialistes | 63,39 € | | | |
| Imagerie | | | | |
| Tomographie par émission de positrons (TEP) | 89,54 € | CCAM v67, code acte : ZZQL016 | | |

| Évaluation déposée par l'industriel | | | Analyse critique SEM | Réserve |
|--|------------|--|----------------------|---------|
| Tomodensitométrie (TDM) | 25,27 € | CCAM v67, code acte : ZBQH001 | | |
| Imagerie par résonance magnétique (IRM) | 69,00 € | CCAM v67, code acte : ZBQJ001 | | |
| Echographie | 168,39 € | CCAM v67, code acte : DZQJ010 | | |
| Visites aux urgences | 148,20 € | Cour des compte 2019 | | |
| Coûts spécifiques aux états de santé | | | | |
| Surcoût lié à la prise en charge des métastases cérébrales (DM1) | 554,67 € | Girard <i>et al.</i> 2018 | | |
| Séance de radio-chimiothérapie (état LRR) | 3 751,17 € | Coût GHM 28Z18Z « Radiothérapie conformationnelle avec modulation » ENC 2018 + acte YYYYY387 « Fraction de radiothérapie » + Chimiothérapie par pemetrexed et cisplatine | | |
| Coûts liés à la prise en charge des événements indésirables | | | | |
| Diarrhée | 1 998,22 € | Diagnostic K251 : Gastro-entérite et colite toxiques. Tarifs T2A 2021, pondération effectif PMSI public/privé 2019 | | |
| Perte d'appétit | 2 115,04 € | Diagnostic R630 : Anorexie. Tarifs T2A 2021, pondération effectif PMSI public/privé 2019 | | |
| Paronychie | 1 086,91 € | Diagnostic L030 : Phlegmon des doigts et des orteils. Tarifs | | |

| Évaluation déposée par l'industriel | | | Analyse critique SEM | Réserve |
|--------------------------------------|------------|---|----------------------|---------|
| | | T2A 2021, pondération effectif PMSI public/privé 2019 | | |
| Stomatite | 2 709,61 € | Chouaïd <i>et al.</i> 2017 | | |
| Allongement intervalle QT de l'ECG | 1 176,81 € | Diagnostic R943 : Résultats anormaux d'explorations fonctionnelles cardio-vasculaires. Tarifs T2A 2021, pondération effectif PMSI public/privé 2019 | | |
| Pneumonie | 5 923,04 € | Chouaïd <i>et al.</i> 2017 | | |
| Hypertension | 1 748,74 € | Chouaïd <i>et al.</i> 2017 | | |
| Infection pulmonaire haute | 5 923,04 € | Chouaïd <i>et al.</i> 2017 | | |
| Cataracte | 387,13 € | Chouaïd <i>et al.</i> 2017 | | |
| Arthrose | 990,39 € | Chouaïd <i>et al.</i> 2017 | | |
| Gastro-entérite | 1 998,22 € | Diagnostic K251 : Gastro-entérite et colite toxiques. Tarifs T2A 2021, pondération effectif PMSI public/privé 2019 | | |
| Fracture du fémur | 3 456,38 € | Diagnostic S729 : Fracture du fémur, partie non précisée. Tarifs T2A 2021, pondération effectif PMSI public/privé 2019 | | |
| Coûts des transport sanitaire | | | | |
| Transport sanitaire (aller/retour) | 104,38 € | Cour des comptes 2019 | | |
| Coûts de fin de vie | | | | |

| Évaluation déposée par l'industriel | | | Analyse critique SEM | Réserve |
|-------------------------------------|------------|---|----------------------|---------|
| Hospitalisation fin de vie | 3 763,68 € | Tarifs T2A 2021, pondération effectif PMSI public/privé 2019, GHM 23Z02T « C Soins Palliatifs, avec ou sans acte, très courte durée » et 23Z02Z « Soins Palliatifs, avec ou sans acte » | | |

Analyse de l'incertitude

| | | |
|---|--|----------------------------------|
| <p>– Analyses de sensibilité testant la variabilité des paramètres :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 219 paramètres pris en compte (ex. poids, probabilités de transition, scores d'utilité, coûts). • Choix des bornes inférieure et supérieure des paramètres : intervalle de confiance à 95% ou à défaut des bornes arbitraires (+/- 10 %). <p>– Analyses de sensibilité déterministes en scénario (détails cf. Tableau section 3.2)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Choix structurants : horizon temporel (2 ans, 3ans, 5 ans, 10 ans, 20 ans) taux d'actualisation (0% et 4%). • Les hypothèses et choix méthodologiques de modélisation telles que la durée de traitement par osimertinib, le taux de patients en rémission complète, le surrisque de mortalité, le choix des distributions paramétriques, les scores d'utilité, la variation du prix de TAGRISSO. <p>– Analyses de sensibilité probabiliste</p> <ul style="list-style-type: none"> • Analyse fondée sur la méthode de simulation de Monte Carlo (1000 itérations) • Des distributions statistiques sont associées aux différentes catégories de variables telles que la distribution beta pour les scores d'utilité et les fréquences des EI, la distribution log normale pour les coûts et la distribution normale multivariée pour les paramètres des fonctions paramétriques. | <ul style="list-style-type: none"> – La portée de la justification du choix des bornes arbitraires selon laquelle « l'utilisation d'une variation de 10 % a pour avantage de faire varier de manière identique tous les paramètres : la lecture du diagramme de Tornado en est facilitée » est limitée car cette hypothèse impose un seuil de variation identique de la variabilité des paramètres. – La portée des analyses de scénario sur certaines hypothèses, telles que la rémission complète, le surrisque associé à la mortalité française est limitée. Par exemple, des valeurs arbitraires (2 ans et 4 ans) ont été choisies sans justification. Par ailleurs, les bornes inférieure et supérieure de la durée de traitement n'ont pas été prises en compte dans l'analyse de sensibilité déterministe testant l'étendue de la variation du RDCR liée à ce paramètre. – La droite décrivant la relation entre le RDCR et le prix de l'osimertinib (rapport technique, Figure 4, page 153) ne correspond pas aux variations des analyses de scénario de l'analyse de référence mentionnées dans le tableau 68 (page 137) et la valeur du RDCR correspondant au prix revendiqué ne correspond à celle de l'analyse de référence (i.e. AR : 30 017 €/QALY). – L'industriel mentionne dans le rapport technique (page 124) : « Enfin, il est important de noter que les coefficients définissant les distributions paramétriques des extrapolations (<i>décomposition de Cholesky</i>) sont également considérés en ASP » sans les préciser. L'absence de présentation analytique de cette décomposition de Chloesky dans le rapport (ou a minima dans une annexe) ne permet pas de valider sa prise en compte dans l'analyse probabiliste. – Les distributions statistiques associées à la durée de traitement et les paramètres d'efficacité (ex. les différentes probabilités de transition, durée de traitement) ne | <p>Mineure</p> <p>Importante</p> |
|---|--|----------------------------------|

| Évaluation déposée par l'industriel | Analyse critique SEM | Réserve |
|-------------------------------------|---|---------|
| | sont pas intégrées dans le rapport technique post-échange (tableau 55 page 119). L'absence de leur prise en compte dans l'analyse probabiliste pose problème. | |

3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude

Ces résultats doivent être lus en tenant compte des réserves formulées dans l'avis de la CEESP

Résultats de l'analyse de référence

Résultats

Pour un horizon temporel de 15 ans, le RDCR de l'osimertinib vs surveillance est de 30 017 €/QALY.

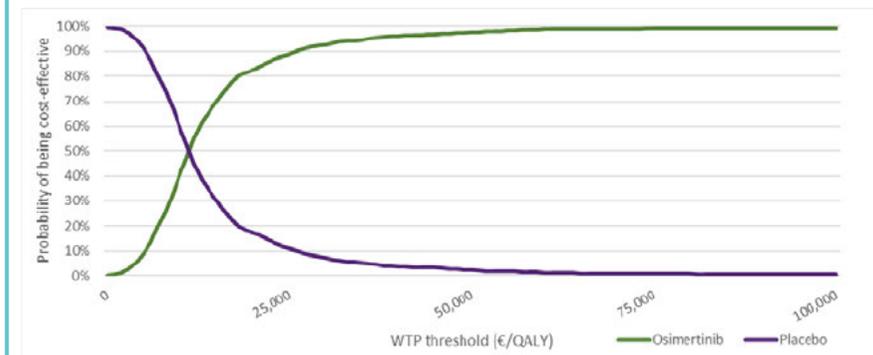
| Stratégie | Coûts (€) | QALYs | AV | RDCR (€/AV) | RDCR (€/QALY) |
|-----------------------------------|-----------|-------|------|-------------|---------------|
| Surveillance active + placebo | 129 864 | 6,77 | 7,40 | | |
| Osimertinib + surveillance active | 178 738 | 8,40 | 9,15 | 27 842 | 30 017 |

Abréviations : AV : années de vie gagnées

Analyse probabiliste : analyse de sensibilité probabiliste de l'AR

La probabilité de 80% pour osimertinib + surveillance active d'être coût-efficace est atteinte pour une disposition à payer de 37 000 €/QALY.

Courbe d'acceptabilité



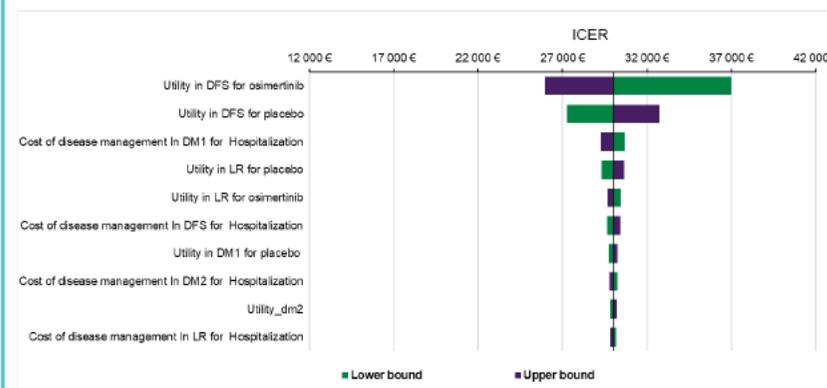
Variation du RDCR en fonction du prix de l'osimertinib

| Variation | Différentiel de coût (en €) | RDCR (€/QALY) | % variation par rapport à l'AR |
|--|-----------------------------|---------------|--------------------------------|
| Analyse de référence (AR) : 30 017 €/QALY | | | |
| Réduction de [REDACTED] | [REDACTED] € | 2421 | -91,9% |
| Réduction de [REDACTED] | [REDACTED] € | 10 305 | -65,7% |
| Réduction de [REDACTED] | [REDACTED] € | 22132 | -26,3% |
| Réduction de [REDACTED] | [REDACTED] € | 26 074 | -13,1% |
| Réduction de [REDACTED] | [REDACTED] € | 28 045 | -6,6% |

Analyse de l'incertitude : analyses de sensibilité déterministe (ASD)

Les principaux paramètres d'entrée au modèle affectant la variabilité du RDCR sont :

- Le score d'utilité de l'état DF pour les deux bras comparés : osimertinib + surveillance active et placebo + surveillance active :
- osimertinib + surveillance active : la borne basse de l'intervalle de confiance du score d'utilité correspond à un RDCR de 36 989,02 €/QALY, soit une variation de +23,2 % ;
- surveillance active + placebo : La borne haute de l'intervalle de confiance du score d'utilité correspond à un RDCR de 32 721,63 €/QALY, soit une variation de +9,0 % ;
- coûts de prise en charge de la maladie à travers des hospitalisations associées au stade métastatique (état DM1) ;
- score d'utilité de l'état LRR pour surveillance active + placebo



Analyses de sensibilité en scénario :

| Scénarios (analyse de référence : RDCR = 30 017 €/QALY) | RDCR osimertinib + surveillance active vs placebo + surveillance active (€/QALY) | Variation par rapport à l'AR |
|---|--|------------------------------|
| Horizon temporel de 2 ans | 4 206 314 | +13 913,1 % |
| Horizon temporel de 3 ans | 1 620 838 | +5 299,7 % |

| | | |
|---|---------|-----------|
| Horizon temporel de 5 ans | 354 374 | +1020,6 % |
| Horizon temporel de 10 ans | 60 441 | +101,4 % |
| Horizon temporel de 20 | 21 656 | -28,9 % |
| Extrapolation de la probabilité de transition TP2 : distribution log logistique | 110 819 | 124,7% |
| Extrapolation de la probabilité de transition TP2 : distribution Weibull | 357 189 | 624,3% |
| Extrapolation de la probabilité de transition TP2 : distribution log-normale | 58 140 | 17,9% |
| Durée maximale de traitement : 2 ans | 15 663 | -68,2% |
| Durée maximale de traitement : 4 ans | 79 122 | 60,4% |
| Utilité (DF/LRR : EQ-5D-3L et préférences UK) | 62 114 | 26,0% |

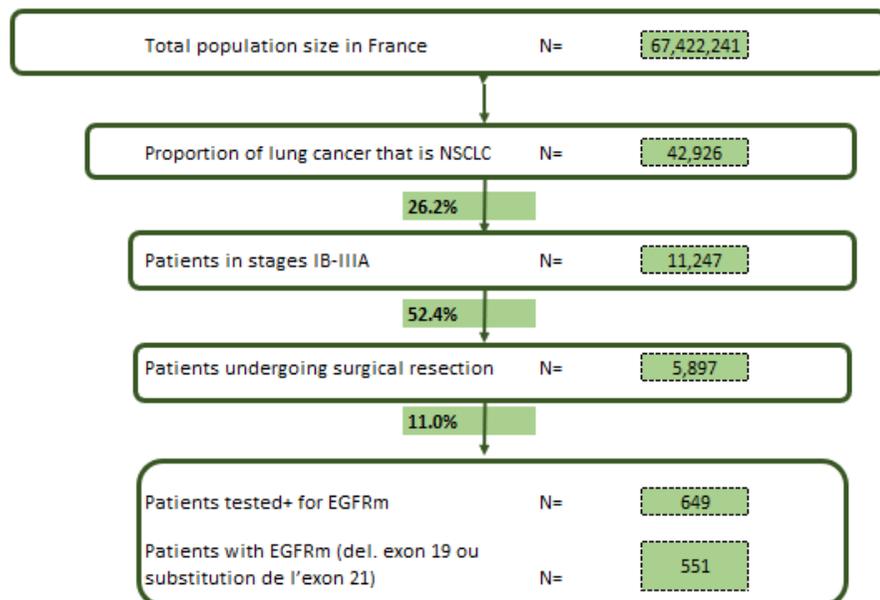
3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique

Ces résultats doivent être lus en tenant compte des réserves formulées dans l'avis de la CEESP

| Évaluation déposée par l'industriel | Analyse critique SEM | Réserve |
|--|--|---------|
| Objectif | | |
| <p>L'objectif de cette analyse d'impact budgétaire est d'estimer les conséquences financières annuelles sur le budget de l'assurance maladie liées à l'introduction de TAGRISSO (osimertinib) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients de l'indication évaluée.</p> <p><i>Analyse de sensibilité : Retraitement par osimertinib non considéré (IB +0,06%) :</i></p> <p><i>Analyse complémentaire : limitation du périmètre à la prise en charge précoce des patients avec un horizon temporel de 3 ans (IB= [REDACTED]) :</i></p> | <p>Acceptable. Cet objectif est cohérent avec le modèle de l'efficience (i.e. estimer l'impact de l'introduction de l'osimertinib par rapport à la stratégie thérapeutique actuelle en stade précoce, prenant en compte les coûts des traitements ultérieurs, aux états de santé (stade loco-régionale, 1^{ère} ligne de traitement métastatique DM1, 2^{ème} ligne de traitement métastatique, DM2).</p> <p>Compte tenu de l'incertitude sur l'évolution du stade précoce au stade métastatique au cours de l'horizon de l'impact budgétaire, une analyse complémentaire a été proposée par la HAS pour limiter le périmètre à la prise en charge précoce des patients avec un horizon temporel de 3 ans.</p> | Aucune |
| Choix structurants | | |
| Perspective : Assurance Maladie obligatoire. | Conforme. | Aucune |
| Horizon temporel : 5 ans | Conforme. Dans le dossier déposé, l'année 1 correspond à l'année 2021. | Aucune |
| Population d'analyse : adultes atteints d'un CBNPC de stade IB à IIIA avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) par délétion de l'exon 19 ou substitution de l'exon 21 (L858R), après résections tumorale complète. | Conforme. La population d'analyse est identique à celle de l'analyse de l'efficience. | Aucune |
| Scénarios comparés <ul style="list-style-type: none"> - <i>Scénario sans osimertinib</i> : l'osimertinib en traitement adjuvant uniquement dans la prise en charge des stades avancés - <i>Scénario avec osimertinib</i> : introduction de l'osimertinib en traitement adjuvant dans la prise en charge des stades précoces (IB-IIIa) et des stades avancés | <ul style="list-style-type: none"> - Les scénarios comparés sont cohérents avec l'objectif formulé. - A l'instar de l'analyse de l'efficience, le retraitement par osimertinib en 1^{ère} ligne métastatique est une hypothèse incertaine. Le retraitement par osimertinib est conditionné par l'absence d'autres classes thérapeutiques de produits concurrents dont le développement est en cours. | Aucune |

Population cible :

Étapes de l'estimation de la population cible



Les paramètres par stade de la maladie le cas échéant, et les sources sont présentés en annexe dans le **Tableau 42**.

Analyse de sensibilité : variation taille population cible incidente -20%, -10%, +10%, +20% (IB -20%, -10%, +10%, +20% respectivement).

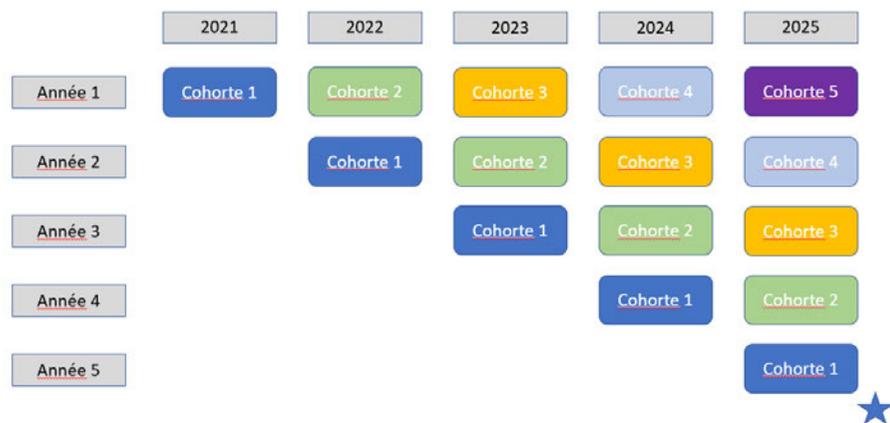
- L'estimation de la population cible est décrite. Les sources et la transposabilité des données non françaises mobilisées ne sont toutefois pas discutées.
- Le choix d'un taux de positivité de la mutation activatrice de l'EGFR moins récent que celui de l'INCa est justifié par l'industriel de la manière suivante « depuis 2016 le taux de positivité EGFR étudié par l'INCa a augmenté en raison de la mise à disposition de l'osimertinib en deuxième ligne métastatique du CBNPC chez les patients présentant la mutation T790M. Ainsi, depuis 2016, le test à la rechute pour identifier la mutation T790M a augmenté « artificiellement » le taux de positivité (un même patient peut être détecté EGFRm deux fois »).
 - Cette hypothèse conduit à retenir un taux de mutation moins élevé, et aurait dû faire l'objet d'une analyse de sensibilité.
- Les données mobilisées pour estimer les proportions de patients éligibles à une résection et de ceux ayant bénéficié d'une résection complète ne sont pas transparentes.
 - Les données de l'étude de marché ne sont pas disponibles. Le calcul des proportions issues de l'étude Osarogiagbon et al. (2016) n'a pas été expliqué.

Importante

Modèle de l'AIB

- Modèle à cohortes incidentes qui repose sur le modèle semi-markovien (5 états et 8 probabilités de transition) de l'analyse de l'analyse de l'efficience
- Les cohortes incidentes entrent dans le modèle annuellement et sont suivies jusqu'à la fin de l'horizon temporel.
- L'hypothèse de rémission complète ne s'applique pas au modèle d'AIB.

Schéma analytique du modèle



★ L'hypothèse de rémission complète n'intervenant qu'à partir d'une période de 5 ans sans une quelconque récurrence (qu'elle soit loco-régionale ou à distance), cette hypothèse n'a aucun impact sur la présente AIB.

Analyse de sensibilité : événement arrêt de traitement intervenant à 24 et 48 mois (IB -23,6% et +1,6%).

- Le type du modèle de l'impact budgétaire retenu est acceptable compte tenu de l'objectif formulé et l'histoire naturelle de la pathologie. L'analyse critique du modèle de l'efficience s'applique également dans le cas du modèle de l'impact budgétaire.
- L'impact de l'immaturation de la survie sans maladie et la survie globale sur les résultats de l'analyse d'impact budgétaire n'est pas discuté.

Mineure

Parts de marché et détermination des populations rejointes

L'estimation des populations rejointes des options de traitement dans le scénario avec osimertinib repose sur :

- *Le taux de patients testés pour identifier la mutation EGFR au stade précoce.*
 - L'estimation du taux de recherche en 2022 repose sur une étude de marché réalisée du 27 novembre 2020 au 28 janvier 2021, et ayant recueilli 553 patients avec un CBNPC (Ib, II et III) opérés EGFRm ou non testé, auprès de 80 médecins (43 oncologues, 28 pneumologues et 9 chirurgiens thoraciques).
 - L'estimation du taux de recherche en 2023 (plateau) est une moyenne entre
 - le taux de recherche de 86% établi selon une étude de marché réalisée entre le 1^{er} décembre 2020 et le 27 janvier 2021, auprès de 80 médecins, et ayant

- L'estimation des populations rejointes est décrite et les hypothèses sur lesquelles reposent les projections des taux de recherche de la mutation EGFR et des parts de marché sont présentées. Néanmoins, dans le scénario avec osimertinib, l'application successive des taux de recherche et des parts de marché à la population cible pose problème :
 - Il est mentionné que la part de marché initiale de [REDACTED] en année 1 (2021) de l'osimertinib se fonde sur la prescription du produit dans le cadre de l'ATU au sein de la population cible ;

Aucune

recueilli 554 cas patients CBNPC EGFRm actuellement traités par un traitement systémique en 1L, et

- le taux de 82% de recherche de mutation EGFR issu de la base OncoDynamics d'IQVIA au Q1'21.
- le plateau est atteint courant 2023 (donc en moyenne annuelle en année 3), en estimant qu'il faudrait au moins un an pour arriver au niveau observé dans les stades métastatiques

– *Parts de marché de l'osimertinib comme traitement adjuvant au stade précoce*

- L'estimation de la part de marché en 2022 repose sur des hypothèses formulées à partir des données de l'ATU.
- L'évolution des parts de marché repose sur des hypothèses de pénétration du marché supposant un accès au remboursement dans le droit commun puis la publication de données concluantes sur la survie globale.
- L'estimation de la part de marché repose sur une étude de marché réalisée auprès de 43 oncologues et 28 pneumologues.

Parts de marché : scénario sans osimertinib

| | 2021 | 2022 | 2023 | 2024 | 2025 |
|---------------------|------|------|------|------|------|
| Osimertinib | - | - | - | - | - |
| Surveillance active | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% |

Paramètre de l'estimation des parts de marché du scénario avec osimertinib

| | 2021 | 2022 | 2023 | 2024 | 2025 |
|---|-------|-------|-------|-------|-------|
| Taux moyen annuel de patients testés (mutation EGFR au stade précoce) | 58,0% | 79,0% | 84,0% | 84,0% | 84,0% |
| Parts de marché osimertinib | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |

Parts de marché : monde avec osimertinib

| | 2021 | 2022 | 2023 | 2024 | 2025 |
|---------------------|------|------|------|------|------|
| Osimertinib | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Surveillance active | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |

Analyse de sensibilité : variation parts de marché -15%, +15% (IB -15% et +15% respectivement)

- La part de marché ainsi formulée rend compte du taux d'utilisation du traitement au sein de la population cible parmi les patients EGFR mutés pour lesquels une recherche de mutation a été effectuée ;
- Il n'apparaît donc pas nécessaire d'appliquer un taux de recherche de la mutation au préalable de l'application d'une part de marché, qui par construction rend compte de l'utilisation du traitement dans la population cible ;
- Les caractéristiques des deux études de marché mentionnées dans l'estimation du taux de recherche EGFR et des parts de marché auprès des professionnels ne sont pas étayées (ex : représentativité des professionnels de santé).

| Données cliniques mobilisées | | |
|--|---|-------------------|
| <p>Identiquement au modèle d'efficience, le modèle repose sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> – les données d'efficacité issues de l'essai de phase III ADAURA et des données publiées de FLAURA (ajustées par la méta-analyse de Holleman et.), et des données issues de la cohorte CancerLinq ; – la mortalité de la population générale française ajustée par l'application d'un sur-risque ; – les données de tolérance de l'essai pivotale de phase III ADAURA. | <p>La méthode de sélection et de modélisation des paramètres d'efficacité est identique à celle de l'analyse de l'efficience et a fait l'objet d'une analyse critique qui s'applique également dans le cadre de l'AIB (cf. Tableau de synthèse sur l'analyse critique de l'efficience)</p> | <p>Aucune</p> |
| Coûts pris en compte | | |
| <ul style="list-style-type: none"> – Les postes de coûts considérés sont identiques à ceux considérés dans l'analyse de l'efficience, excepté la prise en compte des tests de mutation de l'EGFR dans le poste de coûts de suivi de la maladie. – La mesure des ressources consommées est identique à celle de l'analyse de l'efficience. – Il est fait l'hypothèse que les patients sont pris en charge dans le cadre de l'Affection Longue Durée (ALD) impliquant une prise en charge des frais de santé à 100% par l'assurance maladie et une exonération du ticket modérateur. <p><i>Analyse de sensibilité : prix osimertinib -20%, -10%, -5% (IB -20,7%, -10,4%, -5,2% respectivement)</i></p> | <ul style="list-style-type: none"> – Les coûts pris en compte font l'objet d'une analyse critique similaire à celle développée dans le cadre de l'analyse de l'efficience. – S'agissant des spécificités introduites dans le cadre de l'AIB : <ul style="list-style-type: none"> • La prise en compte des tests de mutations de l'EGFR est un choix recevable dans le cadre d'une analyse d'impact budgétaire à cohorte incidentes sur un horizon temporel restreint. • La valorisation des coûts unitaires est conforme aux recommandations compte tenu de la perspective adoptée. | <p>Aucune</p> |
| Analyses de sensibilité | | |
| <p>Analyses de sensibilité sur la variabilité des paramètres du modèle</p> <ul style="list-style-type: none"> – 184 paramètres suivantes : parts de marché, coûts, paramètres relatifs à l'estimation de la population cible incidente (testées à travers des analyses de sensibilité déterministes univariées – Choix des bornes : IC95% ou à défaut bornes arbitraires de +/- 10%. <p>Analyses de sensibilité en scénario</p> <p>13 scénarios ont été proposés, portant notamment sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> – La taille de la population cible incidente ; – Les parts de marché de l'osimertinib ; – Le retraitement par l'osimertinib en stade avancé ; – Le prix de l'osimertinib. | <ul style="list-style-type: none"> – Les interrogations soulevées lors de l'analyse de l'efficience sur la prise en compte de la durée de traitement dans l'analyse de sensibilité testant l'effet de la variation des paramètres restent valables pour l'analyse de la variabilité de l'impact budgétaire. Par ailleurs, aucun paramètre lié au surrisque de mortalité n'a été intégré dans les analyses de sensibilité. – La portée des analyses de sensibilité fondées sur les bornes arbitraires est limitée. Par exemple, au lieu de fixer des valeurs arbitraires sur l'évolution des parts de marché (i.e. +/15%), il est plus pertinent de proposer des analyses de sensibilité en scénario correspondant à des hypothèses sur le rythme de pénétration du produit sur le marché. – Il est regrettable que l'industriel n'ait pas proposé les mêmes variations de prix pour l'analyse de sensibilité de l'impact budgétaire que celles utilisées pour l'analyse de l'efficience (i.e. ■%). | <p>Importante</p> |

3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude

Ces résultats doivent être lus en tenant compte des réserves formulées dans l'avis de la CEESP

| Résultats de l'analyse d'impact budgétaire | | | | | | | | Analyse de l'incertitude | | | |
|--|---------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|---------------|---|--|---------|---|------------------------|
| – Population rejointe | | | | | | | | – Analyse de sensibilité impactant la variabilité des paramètres | | | |
| Populations | Produit | 2021 | 2022 | 2023 | 2024 | 2025 | Cumul | | | | |
| Population cible | | 551 | 558 | 565 | 572 | 579 | 2827 | | | | |
| Scénario SANS Osimertinib | | | | | | | | | | | |
| Population re-jointe | Surveillance active | 551 | 558 | 565 | 572 | 579 | 2827 | | | | |
| Scénario AVEC Osimertinib | | | | | | | | | | | |
| Population incidente | Osimertinib | [REDACTED] | | | | | | | | | |
| | Surveillance active | | | | | | | | | | |
| – Coûts par poste | | | | | | | | | | – Analyse de sensibilité en scénario | |
| • Scénario sans osimertinib | | | | | | | | | | (*) : IB : impact budgétaire ; AR : analyse de référence. | |
| | 2021 | 2022 | 2023 | 2024 | 2025 | Cumul | Scénarios | | | IB (€) | (%) par rapport à l'AR |
| Coût d'administration (€) | [REDACTED] | | | | | | Analyse de référence | - | - | | |
| Coût d'acquisition (€) | | | | | | | | | | | |
| Coût de suivi de la maladie (€) | 1777 184,39 | 4 004 997,26 | 6 347 629,45 | 8 037 582,75 | 9 656 757,92 | 29 824 151,77 | Augmentation de la population incidente = + 10% | [REDACTED] | +10 % | | |
| | | | | | | | Augmentation de la population incidente = + 20% | [REDACTED] | +20 % | | |
| | | | | | | | Δ Prix de l'osimertinib =-20% | [REDACTED] | -20,7% | | |
| | | | | | | | Δ Prix de l'osimertinib = -10% | [REDACTED] | -10,3 % | | |
| | | | | | | | Δ Prix de l'osimertinib= -5% | [REDACTED] | - 5,2 % | | |

| | | | | | | |
|-------------------|------------|-----------|-----------|------------|------------|------------|
| Coût de test EGFR | - | 29 443,45 | 74 694,99 | 120 718,17 | 162 054,49 | 386 911,10 |
| Coût des EI (€) | - | - | - | - | - | - |
| Total (€) | [REDACTED] | | | | | |

• Scénario avec osimertinib

| | 2021 | 2022 | 2023 | 2024 | 2025 | Cumul |
|-----------------------------|------------|------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Coût d'administration (€) | [REDACTED] | | | | | |
| Coût d'acquisition (€) | [REDACTED] | | | | | |
| Coût de suivi de la maladie | 113 989,54 | 491 927,34 | 1 200 236,64 | 1 991 187,15 | 2 718 809,29 | 6 516 149,96 |
| Coût lié au test EGFR (€) | 13 133,47 | 43 748,17 | 81 447,41 | 97 500,65 | 105 331,46 | 341 161,17 |
| Coût lié aux EI (€) | 12 944,22 | 43 117,76 | 80 273,76 | 96 095,68 | 103 813,64 | 336 245,07 |
| Total (€) | [REDACTED] | | | | | |

– Impact budgétaire

| | 2021 | 2022 | 2023 | 2024 | 2025 | Cumul |
|---------------------------|------------|------|------|------|------|-------|
| Coût d'administration (€) | [REDACTED] | | | | | |
| Coût d'acquisition (€) | [REDACTED] | | | | | |

| | | |
|--|------------|---------|
| Coûts d'acquisition, administration EGFR, liés à l'état de santé DFS | [REDACTED] | -59,2 % |
| Diminution du % des parts de marché = - 15% | [REDACTED] | -15 % |
| Augmentation du % des parts de marché = +15% | [REDACTED] | +15% |
| Durée de traitement maximale de l'osimertinib = 24 mois | [REDACTED] | -23,6 % |
| Durée de traitement maximale de l'osimertinib = 48 mois | [REDACTED] | +1,6 % |

| | | | | | | |
|--|-------------|--------------|--------------|--------------|----------------|----------------|
| Coût de suivi de la maladie (€) | - 20 010,17 | - 120 733,72 | - 357 584,02 | - 732 172,35 | - 1 181 501,84 | - 2 412 002,10 |
| Coût lié au test EGFR (€) | 13 133,47 | 41 528,13 | 70 668,16 | 69 060,34 | 53 535,33 | 247 925,43 |
| Coût lié aux EI (€) | 12 944,22 | 43 117,76 | 80 273,76 | 96 095,68 | 103 813,64 | 336 245,07 |
| Total (€) | | | | | | |

4. Complément C. Méthode et résultats de l'étude d'efficacité

4.1. Modélisation

4.1.1.1. Population simulée

Description de la population simulée

Tableau 5. Principales caractéristiques des patients de l'essai ADAURA - Source : rapport technique de l'industriel - Novembre 2021

| Caractéristiques des patients | Osimertinib N=339 | Placebo N=343 | Total N=682 |
|--|----------------------|------------------|----------------|
| Sexe, n (%) | | | |
| Femme | 230 (67,8) | 248 (72,3) | 478 (70,1) |
| Age (années) | | | |
| Moyenne (ET) | 62,5 (10,27) | 61,6 (10,46) | 62,1 (10,37) |
| Catégorie d'âge (années), n (%) | | | |
| <50 | 40 (11,8) | 43 (12,5) | 83 (12,2) |
| ≥50 et <65 | 145 (42,8) | 152 (44,3) | 297 (43,5) |
| ≥65 et <75 | 118 (34,8) | 106 (30,9) | 224 (32,8) |
| ≥75 | 36 (10,6) | 42 (12,2) | 78 (11,4) |
| Ethnie, n (%) | | | |
| Asiatique | 216 (63,7) | 218 (63,6) | 434 (63,6) |
| Caucasienne | 122 (36,0) | 122 (35,6) | 244 (35,8) |
| Autre/non documenté | 1 (0,3) | 3 (0,9) | 4 (0,5) |
| Statut tabagique, n (%) | | | |
| Jamais | 231 (68,1) | 257 (74,9) | 488 (71,6) |
| Actuel | 4 (1,2) | 3 (0,9) | 7 (1,0) |
| Ancien | 104 (30,7) | 83 (24,2) | 187 (27,4) |
| Caractéristiques de la maladie | | | |
| Statut de performance ECOG/OMS, n (%) | | | |
| 0 | 216 (63,7) | 218 (63,6) | 434 (63,6) |
| 1 | 123 (36,3) | 125 (36,4) | 248 (36,4) |
| Stade du CBNPC post-opératoire (TNM, 7ème édition), n (%) | | | |

| Caractéristiques des patients | Osimertinib N=339 | Placebo N=343 | Total N=682 |
|---|----------------------|------------------|----------------|
| IB | 107 (31,6) | 109 (31,8) | 216 (31,7) |
| IIA | 86 (25,4) | 90 (26,2) | 176 (25,8) |
| IIB | 29 (8,6) | 26 (7,6) | 55 (8,1) |
| IIIA | 117 (34,5) | 118 (34,4) | 235 (34,5) |
| Mutation de l'EGFR (évaluation centralisée), n (%) | | | |
| Délétion sur l'exon 19 | 185 (54,6) | 188 (54,8) | 373 (54,7) |
| Mutation L858R sur l'exon 21 | 153* (45,1) | 155 (45,2) | 308 (45,2) |
| Histologie, n (%) | | | |
| Adénocarcinome : acineux | 85 (25,1) | 82 (23,9) | 167 (24,5) |
| Adénocarcinome : papillaire, malin | 43 (12,7) | 44 (12,8) | 87 (12,8) |
| Adénocarcinome : malin | 183 (54,0) | 188 (54,8) | 371 (54,4) |
| Adénocarcinome : bronchio-alvéolaire | 11 (3,2) | 13 (3,8) | 24 (3,5) |
| Adénocarcinome : solide avec mucines | 4 (1,2) | 5 (1,5) | 9 (1,3) |
| Carcinome des glandes bronchiques | 1 (0,3) | 2 (0,6) | 3 (0,4) |
| Carcinome adénoquameux, malin | 4 (1,2) | 5 (1,5) | 9 (1,3) |
| Autre | 8 (2,4) | 4 (1,2) | 12 (1,8) |
| Type de résection, n (%) | | | |
| Lobectomie | 328 (96,8) | 322 (93,9) | 650 (95,3) |
| Résection en manchon | 1 (0,3) | 3 (0,9) | 4 (0,6) |
| Bi-lobectomie | 7 (2,1) | 8 (2,3) | 15 (2,2) |
| Pneumonectomie | 3 (0,9) | 10 (2,9) | 13 (1,9) |

Analyse de la représentativité de la population simulée

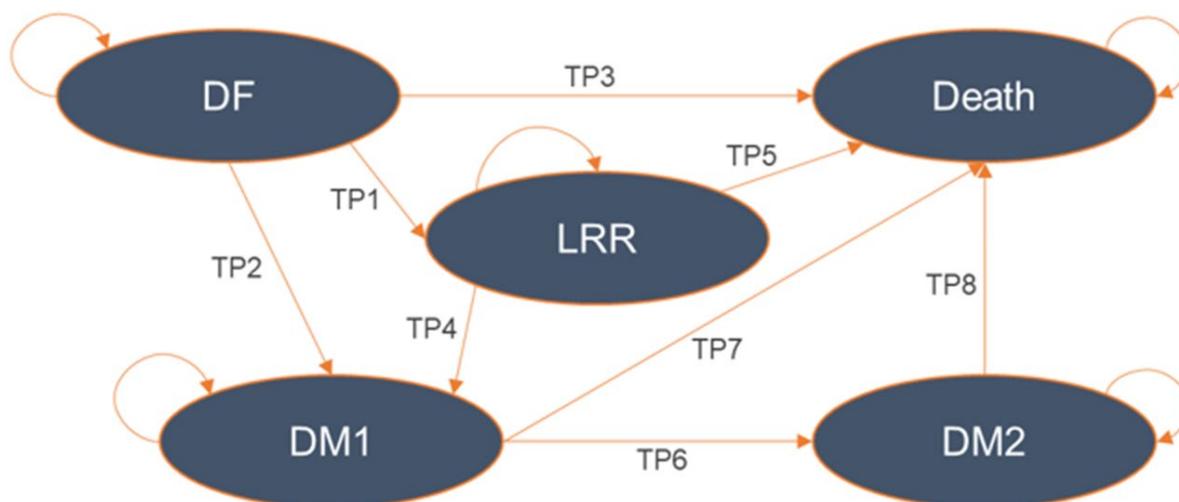
Tableau 6. Caractéristiques comparatives des patients issus d'ADAURA et des études LuCaBis, Territoire et Thassos – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021

| Caractéristiques de la population | ADAURA 38 | LuCaBis 13 | Etude Territoire (sous population non métastatique) 36 | Thassos 27 | Données ATUc 35 |
|--|--------------|------------|--|------------|-----------------|
| Nombre de patients | N = 682 | N = 251 | N = 19 741 | N = 195 | N = 28 |
| Sexe (% femme) | 67,8% | 29,1% | 27,7% | 71,0% | 67,9% |
| Age moyen, année (ecart-type) | 62,1 (10,37) | NA | 66,8 (11,9) | NA | 67,5 (8,73) |
| Age en années | | NA | NA | NA | |
| <50 ans | 12,2% | | | | 0,0% |
| ≥50-<65 | 43,5% | | | | 39,3% |
| ≥65-75 | 32,8% | | | | 46,4% |
| ≥75 | 11,4% | | | | 14,3% |
| Age en années | NA | | NA | NA | NA |
| ≤60 ans | | 43,8% | | | |
| 61-70 | | 35,9% | | | |
| ≥71 | | 20,3% | | | |
| Age en années | NA | NA | NA | | NA |
| <60 ans | | | | 14,4% | |
| 60-69 | | | | 28,7% | |
| 70-79 | | | | 39,5% | |
| ≥80 | | | | 17,4% | |
| Stade de la pathologie | | | NA | | |
| IB | 31,6% | 23,1% | | 41,5% | 14,8% |
| II | 34,0% | 33,9% | | 26,7% | 14,8% |
| IIIA | 34,5% | 43,0% | | 31,8% | 70,4% |
| Patients recevant une chimiothérapie adjuvante | | | | | |
| Total | 60,0% | 61,8% | NA | 28,7% | 57,1% |
| Stade IB | 26,4% | 17,2% | | | |
| Stade IIA | 71,0% | 56,4% | | | |
| Stade IIB | 72,7% | 69,9% | | | |
| Stade IIIA | 79,6% | 84,3% | | | |

4.1.1.2. Structure du modèle

Type de modèle et états modélisés

Figure 1. Structure du modèle – Source : Rapport technique de l'industriel - Novembre 2021



La structure du présent modèle comporte 5 états de santé. Les données de l'essai FLAURA permettent de modéliser les probabilités de transition pour les DM de 1ère ligne et les DM de 2ème ligne, en utilisant les données pré et post-progression. La structure du modèle semi-markovienne dissociant les états de santé DM1 et DM2 a été retenue par l'industriel.

Au sein du modèle proposé, les patients entrent dans le modèle via l'état « DF » (survie sans récurrence) comme présenté dans la figure 1. À partir de cet état, chaque patient peut soit rester dans cet état, soit évoluer vers les différents états de santé :

- « LRR » (stade loco-régionale) ;
- « DM1 » (1ère ligne de traitement métastatique) : à partir de l'état de santé « DM1 », les patients peuvent soit rester dans cet état, soit évoluer vers les états de santé « DM2 » ou « décès ».
- « DM2 » (2^e ligne de traitement métastatique) : À partir de l'état de santé « DM2 », les patients peuvent soit rester dans cet état, soit décéder.
- « Décès »

4.1.1.3. Sources et estimation des probabilités de transitions

Sources de données des probabilités de transition

Les sources de données des probabilités de transition considérées dans le modèle sont récapitulées dans le **Tableau 7**.

Tableau 7. Sources de données cliniques utilisées pour alimenter le modèle – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021

| PROBABILITÉ TRANSITION | DE | SOURCE DONNÉES | DE | RATIONNEL DU CHOIX DE LA SOURCE |
|------------------------|------------|--|----|--|
| TP1 | DF à LR | ADAURA | | Essai clinique faisant l'objet de la présente évaluation et cohérent avec l'indication. |
| TP2 | DF à DM1 | ADAURA | | |
| TP3 | DF à Décès | Tables de mortalité de la population générale Française / surrisque de mortalité | | <ul style="list-style-type: none"> – Durée de suivi insuffisante dans l'essai ADAURA, – Le comité scientifique sollicité par l'industriel a validé la nécessité de récurrence tumorale au stade métastatique (DM2) pour considérer le décès du patient comme lié à sa maladie. Un surrisque de mortalité a été appliqué dans le modèle à la mortalité de la population générale française pour représenter la mortalité spécifique des patients ayant eu une résection tumorale complète. |
| TP4 | LR à DM1 | CancerLinQ® : base de données en vie réelle US | | <ul style="list-style-type: none"> – Durée de suivi insuffisante dans l'essai ADAURA, – Utilisation base de données CancerLinQ® qui présente la possibilité de suivre l'évolution des CBNPC aux stades IB-IIIa après résection complète de la tumeur. |
| TP5 | LR à Décès | Tables de mortalité de la population générale Française / surrisque de mortalité | | <ul style="list-style-type: none"> – Durée de suivi insuffisante dans l'essai ADAURA, – Le comité scientifique sollicité par l'industriel a validé la nécessité de récurrence tumorale au stade métastatique (DM2) pour considérer le décès du patient comme lié à sa maladie. Un surrisque de mortalité a été appliqué dans le modèle à la mortalité de la population générale française, pour représenter la mortalité spécifique des patients ayant eu une résection tumorale complète. |
| TP6 | DM1 à DM2 | FLAURA / Holleman et al. 2019 | | <ul style="list-style-type: none"> – Validation par les experts lors du comité scientifique, – Du fait de la stratégie globale validée par les experts sollicités par l'industriel et de la considération au stade DM1 de protocoles de chimiothérapies pour les patients du bras osimertinib, et, d'osimertinib pour les patients du bras comparateur, l'utilisation des données brutes de l'essai FLAURA qui compare osimertinib à 2 ITK (erlotinib/gefitinib) au stade DM1 risque d'entraîner une surestimation de la survie du bras osimertinib. La méta-analyse en réseau de Holleman a été utilisée pour corriger cette surestimation en appliquant un HR pour comparer osimertinib aux protocoles de chimiothérapies considérés dans le bras osimertinib. Ce HR calculé dans la méta-analyse en réseau de Holleman et al (2019) était de 0,43, et était directement appliqué dans le modèle dans le calcul de la probabilité de transition 6 pour chacun des cycles |

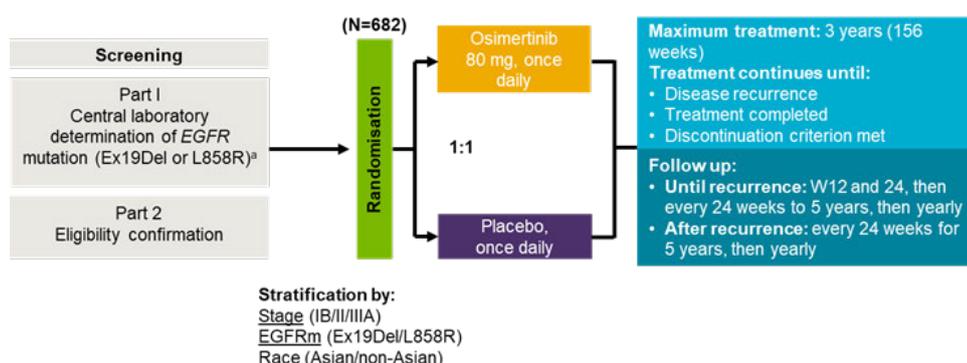
| | | | |
|-----|-------------|--|--|
| TP7 | DM1 à Décès | Tables de mortalité de la population générale Française / surrisque de mortalité | <ul style="list-style-type: none"> – Du fait du nombre limité de décès de patients dans l'état DM1 (lié cliniquement à la nécessité de rechute du cancer à un état DM2) dans l'essai FLAURA, ainsi que les censures/pertes de vue, toute extrapolation de survie globale sur la courbe de KM pour des patients n'ayant pas eu de seconde ligne de traitement (équivalent au stade DM2 dans le modèle) aboutit à une surestimation de la survie globale. – Le comité scientifique sollicité par l'industriel a validé la nécessité de récurrence tumorale au stade métastatique (DM2) pour considérer le décès du patient comme lié à sa maladie. Un surrisque de mortalité a été appliquée dans le modèle à la mortalité de la population générale française pour représenter la mortalité spécifique des patients ayant eu une résection tumorale complète. |
| TP8 | DM2 à Décès | FLAURA | Les données de l'essai FLAURA ont été utilisées et extrapolées pour alimenter le modèle pour TP8. Du fait de la considération seule des protocoles de chimiothérapies dans le modèle à l'état DM2, seule l'extrapolation du bras osimertinib de l'essai FLAURA a été validé et donc implémentée pour les 2 bras de traitement dans le modèle. Ce point a été validé par les experts sollicités par l'industriel. |

Sources de données principales : essai pivot ADAURA

- *Caractéristiques de l'essai ADAURA*

- L'essai pivot ADAURA (NCT02511106) est la source principale de données utilisée pour revendiquer l'extension d'indication revendiquée par l'industriel. Les principales caractéristiques de cet essai étaient :
- l'objectif de cet essai était de démontrer l'efficacité et de la tolérance de l'osimertinib en monothérapie, en traitement adjuvant des patients atteints d'un CBNPC de stade IB-III A (selon la 7ème édition de la classification TNM), avec mutation activatrice de l'EGFR (Ex19del ou L858R) ayant fait l'objet d'une résection tumorale complète, avec ou sans chimiothérapie adjuvante.
- il s'agit d'un essai phase III, multicentrique, international, randomisé en double insu, comparatif versus placebo. La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants : type de mutation EGFR (Ex19del ou L858R), l'origine ethnique (asiatique ou non) et le stade post-opératoire de la maladie (pTNM) (IB ou II ou IIIA). Le design de l'essai est présenté dans la **Figure 2**.

Figure 2. Schéma de l'essai ADAURA – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021



- 682 patients ont été randomisés selon un ratio 1:1 : 339 dans le groupe osimertinib, 80 mg par jour et par voie orale et 343 dans le groupe placebo.
- le traitement était instauré au plus tôt 4 semaines après l'intervention chirurgicale et au plus tard 10 semaines après chez les patients sans chimiothérapie adjuvante ou 26 semaines après chez les patients avec chimiothérapie adjuvante.
- le traitement devait être administré pendant 3 ans ou jusqu'à récurrence de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable.
- le critère de jugement principal d'efficacité était la survie sans maladie (SSM), évaluée par l'investigateur, chez les patients atteints d'un CBNPC de stades II et IIIA.
- les critères de jugement secondaires hiérarchisés, analysés avec contrôle de l'inflation du risque alpha, étaient la SSM dans la population totale de l'étude (stades IB à IIIA), la survie globale (SG) chez les patients atteints d'un CBNPC de stades II et IIIA et la SG dans la population totale de l'étude.
- d'autres critères exploratoires tels que le taux de SSM à 2, 3, 4 et 5 ans, les sites de récurrence, les délais avant la récurrence au niveau du système nerveux central (SNC) la qualité de vie liée à la santé et la tolérance.

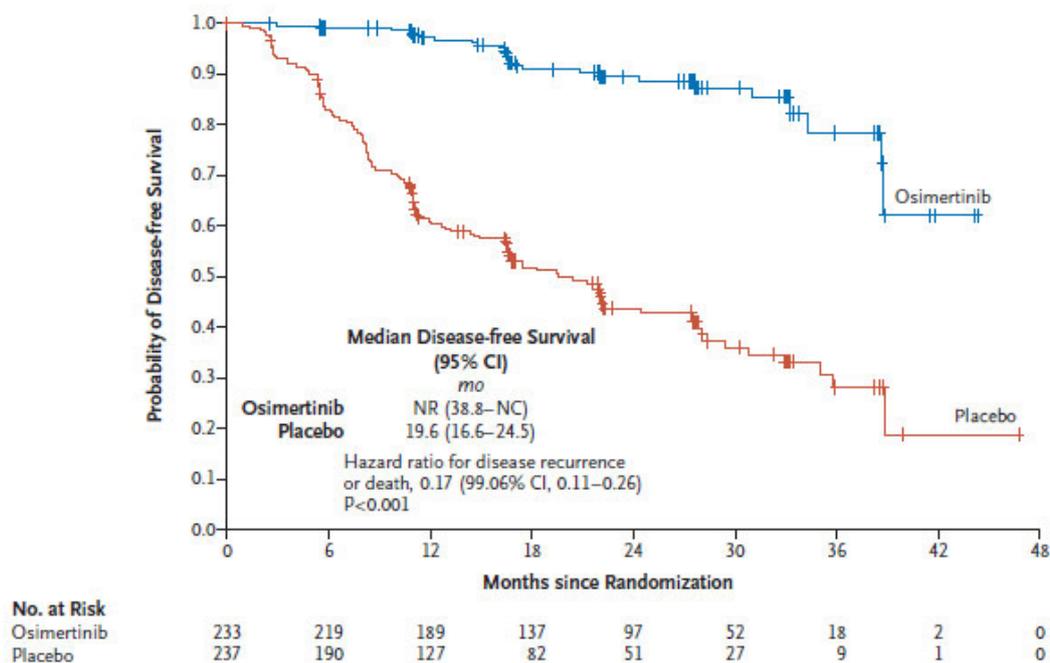
• Synthèses des résultats de l'essai ADAURA

– Critère de jugement principal : survie sans maladie chez les patients de stade II-III A

A la date de l'analyse, le 17 janvier 2020, après un suivi médian de 22,1 mois dans le groupe osimertinib et de 14,9 mois dans le groupe placebo, un total de 156 événements pour la SSM était survenu.

- Chez les patients de stade II-III A, 11,2% des patients du groupe osimertinib et 54,9% de ceux du groupe placebo avaient une récurrence de leur maladie ou étaient décédés, se traduisant par une réduction significative du risque de récurrence de la maladie en faveur de l'osimertinib : HR= 0,17 ; IC99,06% [0,11 ; 0,26], $p < 0,0001$, NNT=3. La médiane de survie sans maladie était de 19,6 mois (IC95% [16,6 ; 24,5]) dans le groupe placebo et non atteinte dans le groupe osimertinib (IC95% [38,8 ; non estimable (NE)]).

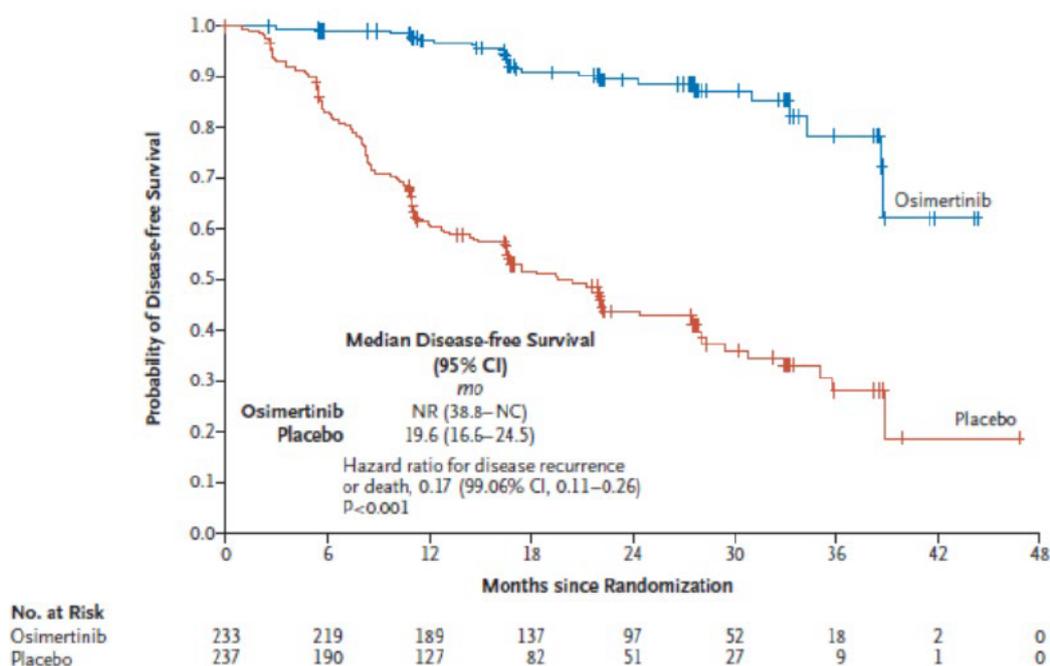
Figure 3. Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans maladie des patients de stades II-IIIa, au 17 janvier 2019 – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021



– Critère de jugement secondaire analysé avec contrôle de l'inflation du risque alpha : **Survie sans maladie dans la population totale (stades IB-IIIa)**

- Dans la population totale (stades IB à IIIa), après un suivi médian de 22,1 mois dans le groupe osimertinib et de 16,6 mois dans le groupe placebo, 10,9% des patients du groupe osimertinib et 46,4% des patients du groupe placebo avaient eu une récurrence de leur maladie ou étaient décédés, se traduisant par une réduction significative du risque de récurrence en faveur de l'osimertinib : HR= 0,20 ; IC99,12% [0,14 ; 0,30], p < 0,0001.
- La médiane de survie sans maladie était de 27,5 mois dans le groupe placebo (IC95% [22,0 ; 35,0]) et non atteinte dans le groupe osimertinib (IC95% [NE ; NE]).

Figure 4. Courbe de Kaplan-Meier de survie sans maladie dans la population totale (stades IB à IIIA), évaluée par l'investigateur – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021



– Localisation des récurrences :

- Dans la population totale de l'étude, les sites de récurrences ont été étudiés. Parmi les patients en rechute :
 - **groupe osimertinib** : 23 patients (soit 62% des patients en rechute) ont présenté une récurrence au niveau locorégional, 10 patients (27% des patients en rechute) au niveau distant (métastases) et 4 patients à la fois au niveau local et distant (11% des patients en rechute). Après la première récurrence, 38% des patients présentaient des métastases.
 - **groupe placebo** : 61 patients (soit 39% des patients en rechute) ont présenté une récurrence au niveau locorégional, 78 patients (50% des patients en rechute) au niveau distant (métastases) et 18 patients à la fois au niveau local et distant (11% des patients en rechute). Après la première récurrence, 61% des patients présentaient des métastases.
- Parmi les patients en rechute (37 dans le groupe osimertinib et 157 dans le groupe placebo), les récurrences locorégionales étaient les plus fréquentes dans le groupe osimertinib alors que dans le groupe placebo il s'agissait des récurrences métastatiques.

La synthèse des principaux résultats de l'efficacité est donnée dans le **Tableau 8**.

Tableau 8. Survie sans maladie dans la population totale de l'étude (stades IB à IIIA) (évaluation par l'investigateur) – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021

| | Osimertinib n = 339 | Placebo n = 343 |
|--|------------------------|--------------------|
| Nombre de récurrences ou de décès, n (%) | 37 (10,9) | 159 (46,4) |
| Récidive de la maladie | 37 (10,9) | 157 (45,8) |
| Locale ou loco-régionale uniquement | 23 (6,8) | 61 (17,8) |

| | Osimertinib n = 339 | Placebo n = 343 |
|--|------------------------|--------------------|
| A distance uniquement | 10 (2,9) | 78 (22,7) |
| Locale ou loco-régionale et à distance | 4 (1,2) | 18 (5,2) |
| Décès | 0 | 2 (0,6) |
| Comparaison intergroupes | | |
| Hazard ratio [IC95%] | 0,20 [0,15 ;0,27] | |
| [IC99,12%] | [0,14 ;0,30] | |
| pa | < 0,0001 | |
| Survie sans maladie (Kaplan Meier) | | |
| Médiane, mois [IC95%] | NA [NE ;NE] | 27,5 [22,0 ;35,0] |
| Patients sans récurrence et en vie à 12 mois, % [IC95%] | 97,4 [94,9 ;98,7] | 68,5 [63,2 ;73,2] |
| Patients sans récurrence et en vie à 18 mois, % [IC95%] | 91,6 [87,6 ;94,4] | 60,2 [54,6 ;65,4] |
| Patients sans récurrence et en vie à 24 mois, % [IC95%] | 89,1 [84,5 ;92,4] | 52,4 [46,4 ;58,1] |

Estimation des probabilités de transition

– Synthèse de la Méthode d'estimation des probabilités de transition :

Les probabilités de transitions TP1, TP2, TP6, TP7, TP8 et TP4 sont construites à partir de l'extrapolation respective des courbes de récurrence loco-régionale (RLR) et de récurrence à distance (RD) d'ADAURA, de SSP et de SG de FLAURA, et de progression au stade métastatique après récurrence loco-régionale issue de la cohorte CancerLinQ. Ces extrapolations sont ajustées par les distributions paramétriques présentées.

- **TP1 (DF→LRR)** : ajustement des courbes de RLR de l'essai ADAURA des bras osimertinib et placebo, par des fonctions paramétriques suivant une distribution log-normale, après rejet de l'hypothèse des risques proportionnels.
 - Osimertinib +surveillance active : l'extrapolation du bras de l'osimertinib est considérée
 - Surveillance active + placebo : l'extrapolation du bras placebo est considérée
- **TP2 (DF→DM1)** : ajustement des courbes de RD de l'essai ADAURA des bras osimertinib et placebo, par des fonctions paramétriques suivant une distribution gamma-généralisée, après rejet de l'hypothèse des risques proportionnels.
 - Osimertinib +surveillance active : l'extrapolation du bras osimertinib est considérée
 - Surveillance active + placebo : l'extrapolation du bras placebo est considérée
- **TP6 (DM1→DM2)** : ajustement des courbes de SSP de l'essai FLAURA des bras osimertinib et comparateur (SoC TKI : erlotinib/gefitinib), par des fonctions paramétriques suivant une distribution de Weibull, après rejet de l'hypothèse des risques proportionnels.
 - Osimertinib +surveillance active : l'extrapolation du bras comparateur (erlotinib/gefitinib) est considérée, ajustée par l'application d'un HR issu de la méta-analyse en réseau de Holleman et al (2019).
 - Surveillance active + placebo : l'extrapolation du bras osimertinib est considérée

- **TP8 (DM2→Décès)** : ajustement des courbes de l'essai FLAURA du bras osimertinib, par une fonction paramétrique suivant une distribution gamma-généralisée.
 - Osimertinib et surveillance active + placebo : l'extrapolation du bras osimertinib est considérée
- Les probabilités de transitions **TP3 (DF→Décès)**, **TP5 (LRR→Décès)** et **TP7 (DM1→Décès)** sont dérivées de la mortalité générale de la population ajustée par l'application d'un surrisque arbitraire de mortalité (HR=2), en l'absence de données dans la littérature, pour tenir compte des risques à long terme liés à la lobectomie/pneumectomie (avis d'experts).
- **TP3 (DF→Décès)** : la prise en compte de la mortalité générale ajustée est justifiée par une durée de suivi insuffisante des patients dans l'essai ADAURA.
- **TP5 (LRR→Décès)** : la prise en compte de la mortalité générale ajustée est justifiée par une durée de suivi insuffisante des patients dans l'essai ADAURA
- **TP7 (DM1→Décès)** : la prise en compte de la mortalité générale ajustée est justifiée par :
 - Un faible nombre de patients décédés avant progression dans l'essai FLAURA qui, cumulé aux censures et pertes de vue, conduit une survie supérieure à celle de la population générale.
 - L'hypothèse d'expert selon laquelle pour être liée à la maladie, le décès d'un patient doit avoir une récurrence tumorale au stade métastatique.

Probabilité de transition (TP 1)

Figure 5. Courbe de KM de l'essai ADAURA du risque de récurrence loco-régionale des bras osimertinib et placebo – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021

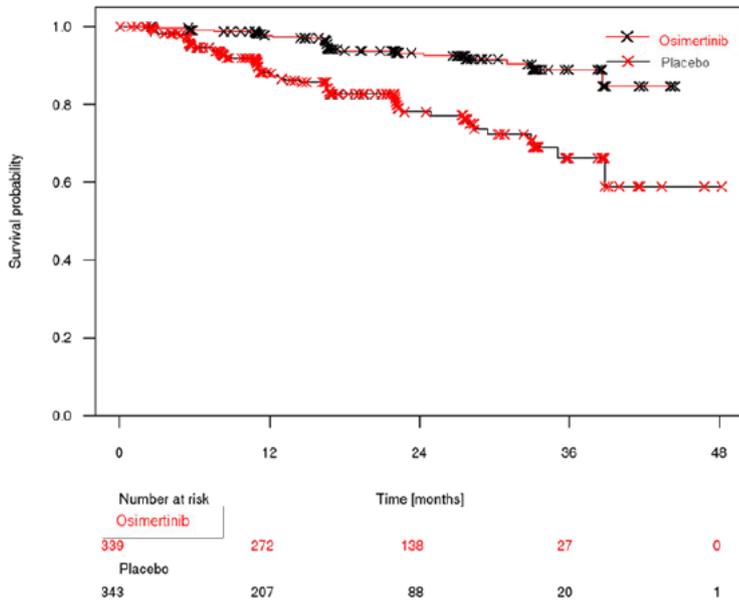


Figure 6. Résidus de Schoenfeld et courbes de risque cumulé d'évènement issus d'ADAURA pour le risque de récurrence loco-régionale – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021

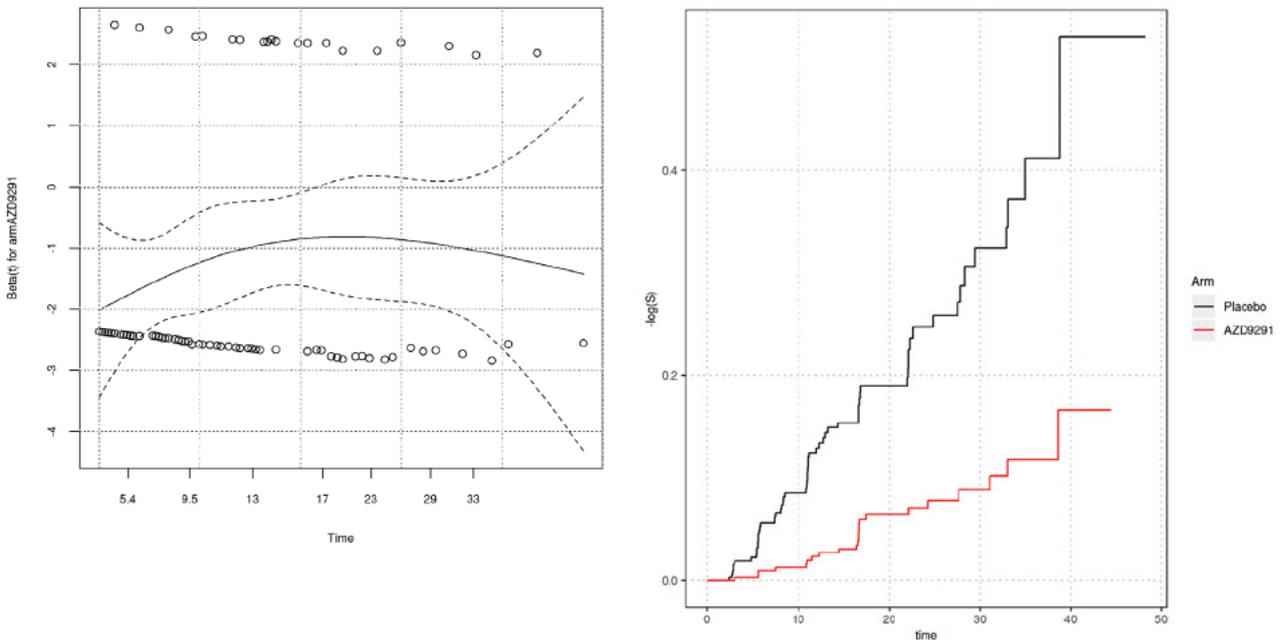


Tableau 9. Scores AIC/BIC liés aux extrapolations de TP1, pour extrapolations individuelle – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021

| Extrapolation individuelle | | | | |
|----------------------------|-----|-------------------------------|-----|--|
| Osimertinib | | Placebo + surveillance active | | |
| AIC | BIC | AIC | BIC | |
| | | | | |

| | | | | |
|--------------------------|--------|--------|--------|--------|
| Log-normale | 309,89 | 317,54 | 678,46 | 686,13 |
| Loglogistique | 310,55 | 318,2 | 681,99 | 689,67 |
| Weibull | 310,66 | 318,32 | 683,06 | 690,73 |
| Gamma Généralisée | 311,86 | 323,33 | 679,09 | 690,6 |
| Gompertz | 312,82 | 320,47 | 686,36 | 694,03 |
| Exponentielle | 314,32 | 318,15 | 685,82 | 689,66 |

Abréviations : AIC, Akaike information criterion; BIC, Bayesian information criterion; Bold values: preferred distribution

Figure 7. Extrapolation de TP1 avec les différentes distributions paramétriques - Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021

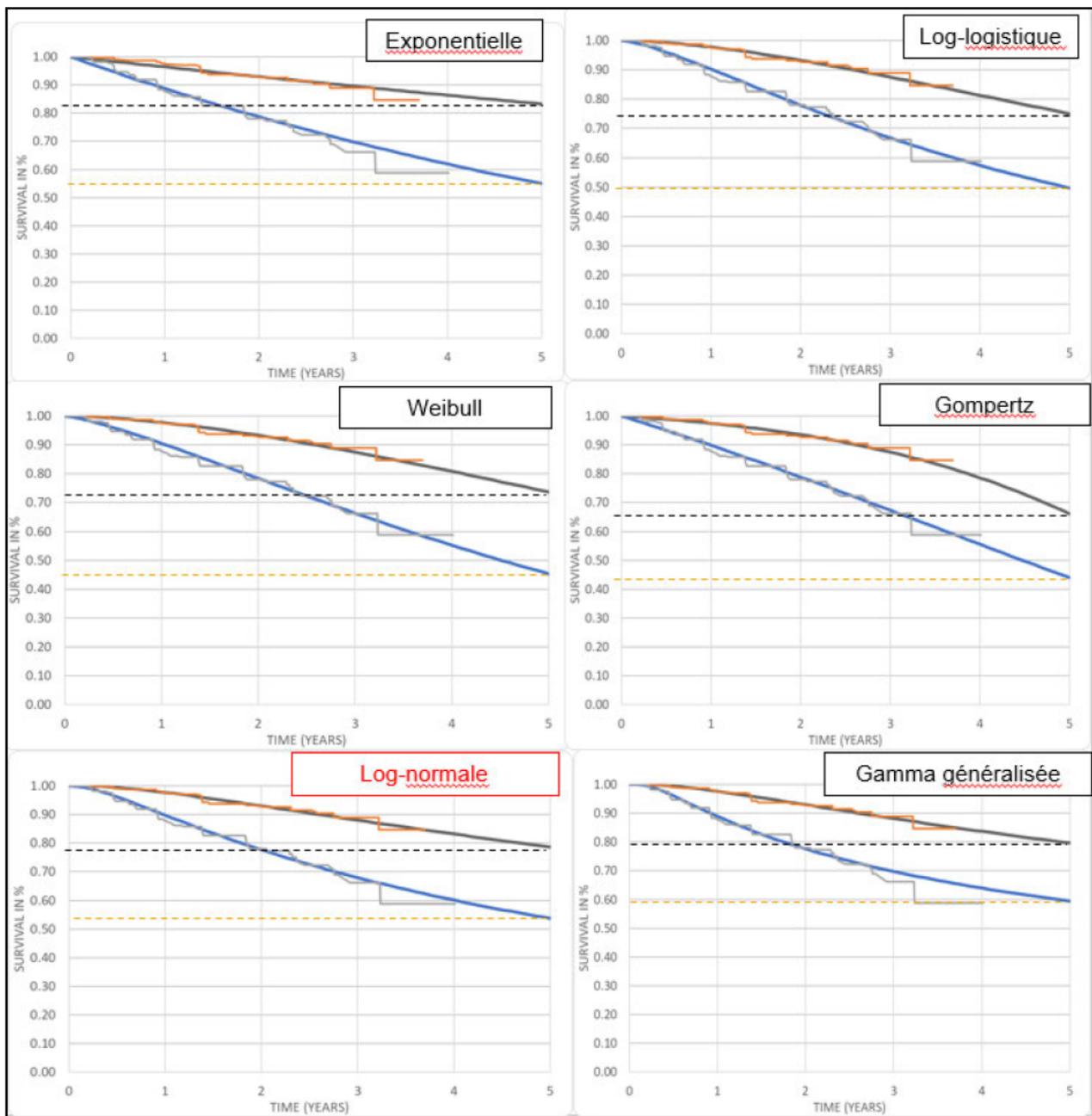
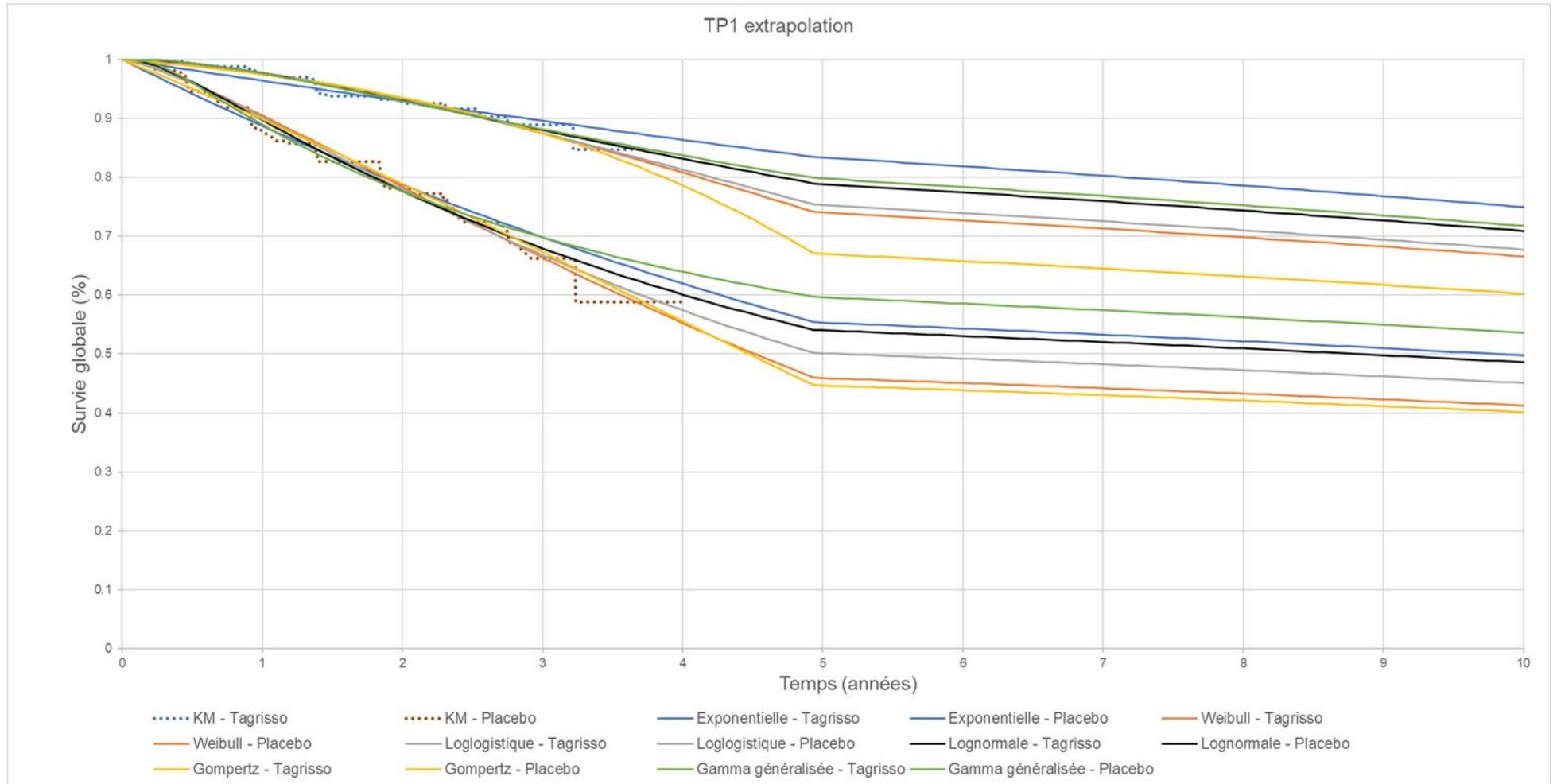


Figure 8. Extrapolations de TP1 avec les différentes distributions paramétriques – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021



Probabilité de transition 2 (TP 2)

Figure 9. Courbe de KM de l'essai ADAURA du risque de récurrence à distance des bras osimertinib et placebo – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021

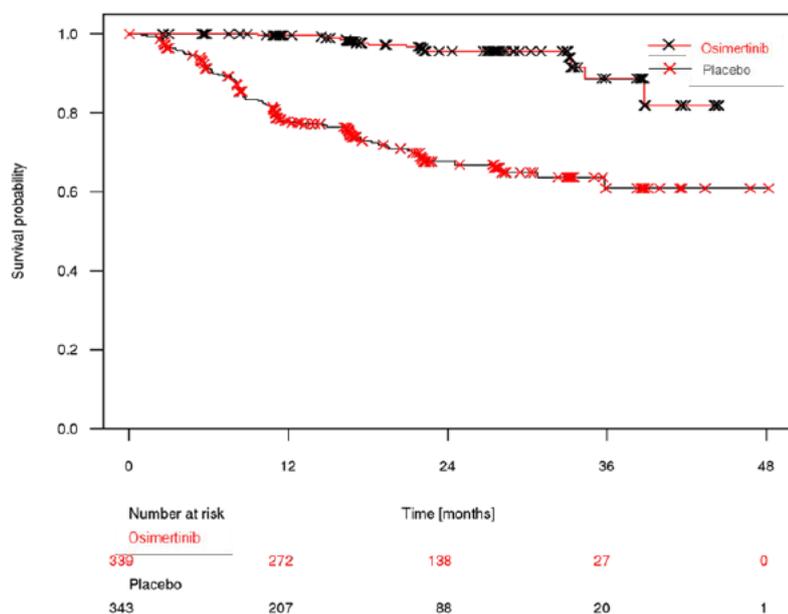


Figure 10. Résidus de Schoenfeld et les courbes de risque cumulé d'évènement issus d'ADAURA pour le risque de récurrence à distance – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021

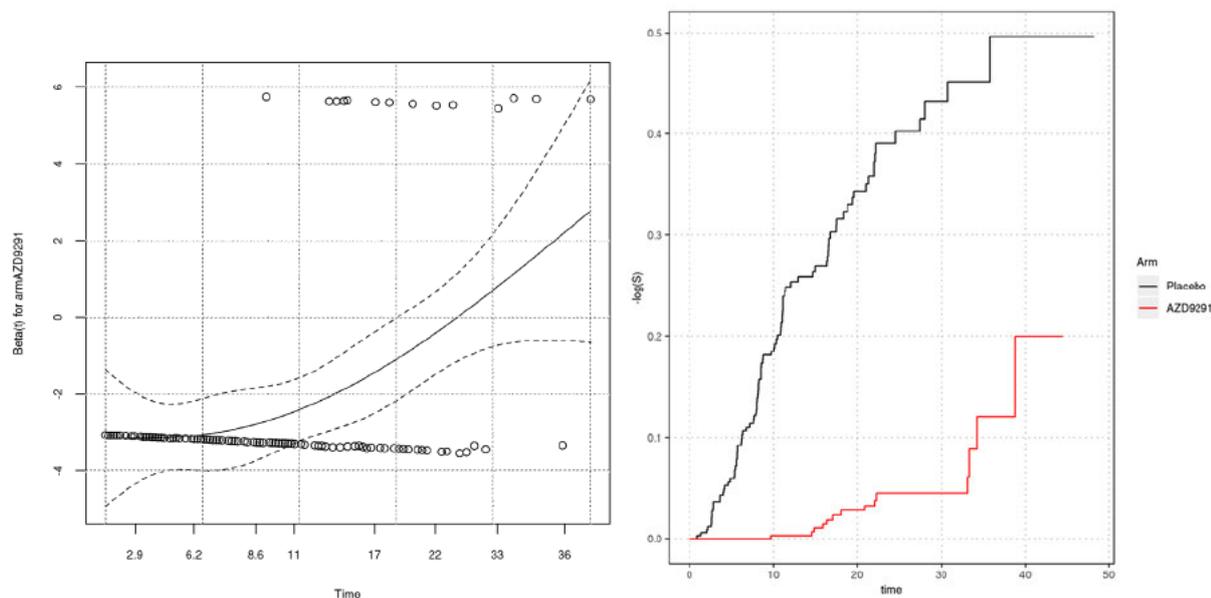


Tableau 10. Scores AIC/BIC liés aux extrapolations de TP2, pour extrapolation individuelle – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021

| | Extrapolation individuelle | | | |
|--------------------------|----------------------------|--------|-------------------------------|--------|
| | Osimertinib | | Placebo + surveillance active | |
| | AIC | BIC | AIC | BIC |
| Gamma Généralisée | 195,16 | 206,64 | 974,42 | 985,93 |
| Log-normale | 193,49 | 201,14 | 979,52 | 987,20 |

| | | | | |
|----------------------|--------|--------|--------|---------|
| Loglogistique | 194,17 | 201,82 | 987,45 | 995,12 |
| Gompertz | 196,52 | 204,18 | 990,13 | 997,81 |
| Exponentielle | 206,01 | 209,84 | 991,11 | 994,95 |
| Weibull | 194,19 | 201,84 | 992,91 | 1000,58 |

Key: AIC, Akaike information criterion; BIC, Bayesian information criterion; Bold values: preferred distribution

Figure 11. Extrapolation de TP2 avec les différentes distributions paramétriques – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021

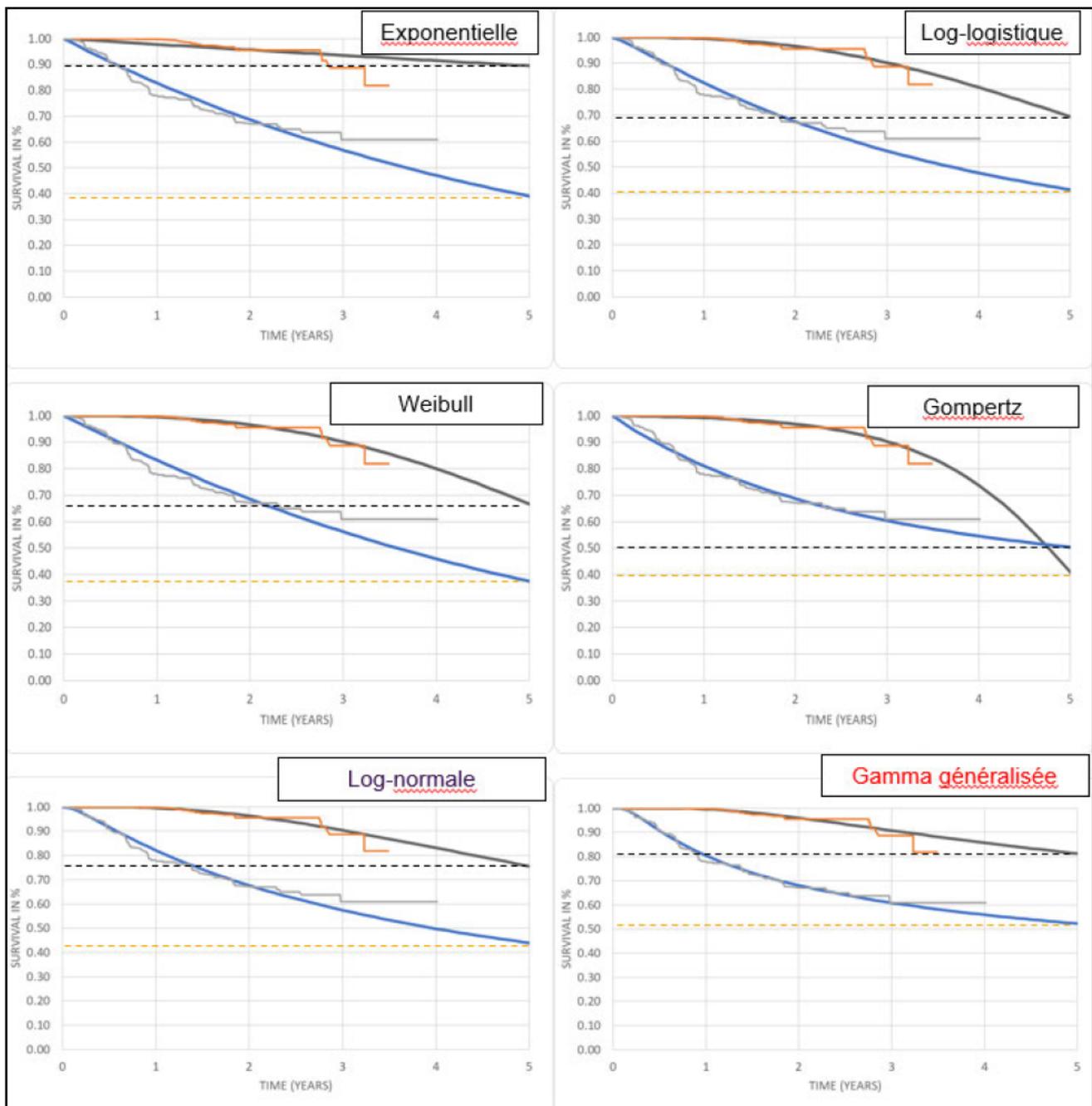
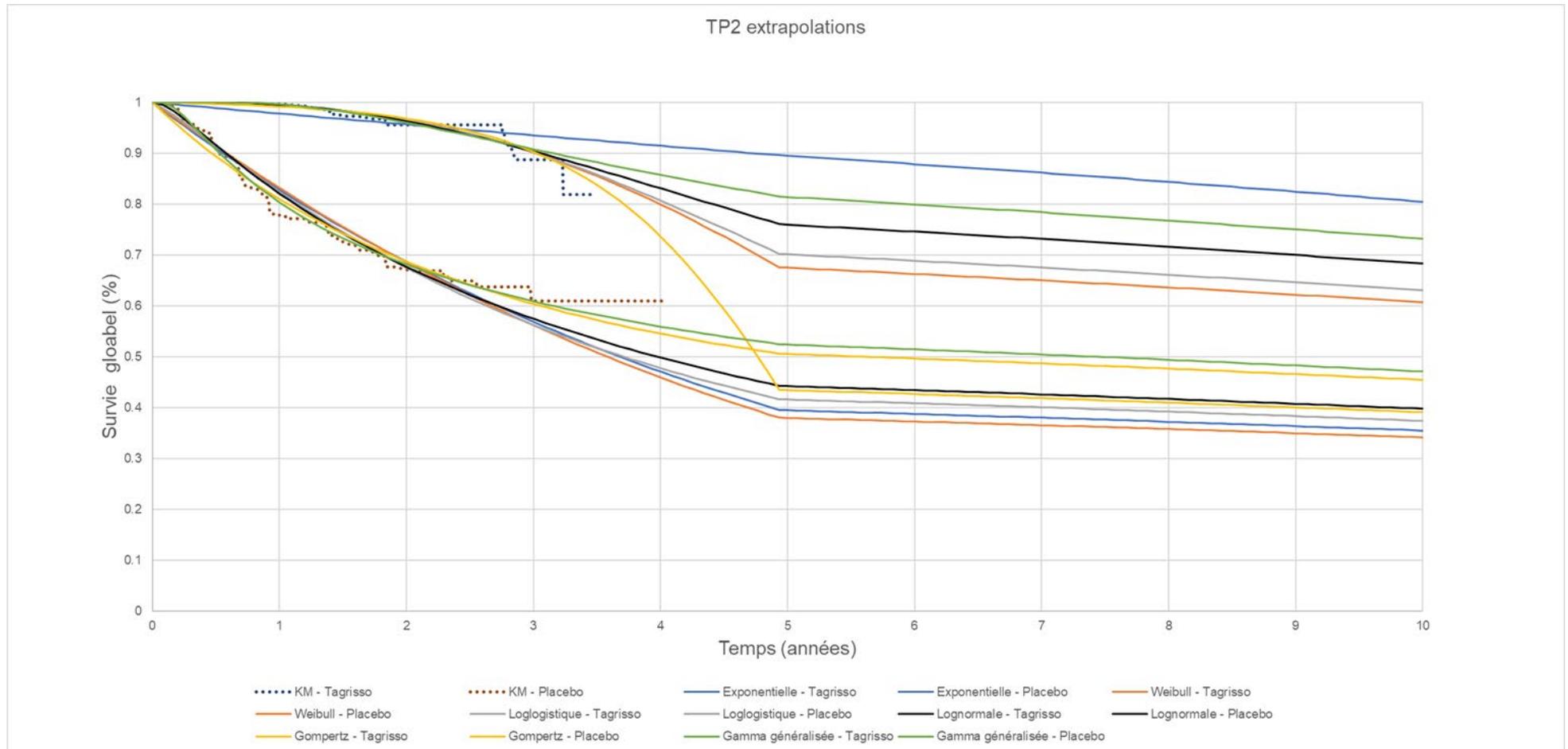


Figure 12. Extrapolations de TP2 avec les différentes distributions paramétriques – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021



Probabilité de transition 4 (TP 4)

Figure 13. Courbe de KM du risque de progression du CBNPC au stade métastatique, issue de CancerLinq® – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021

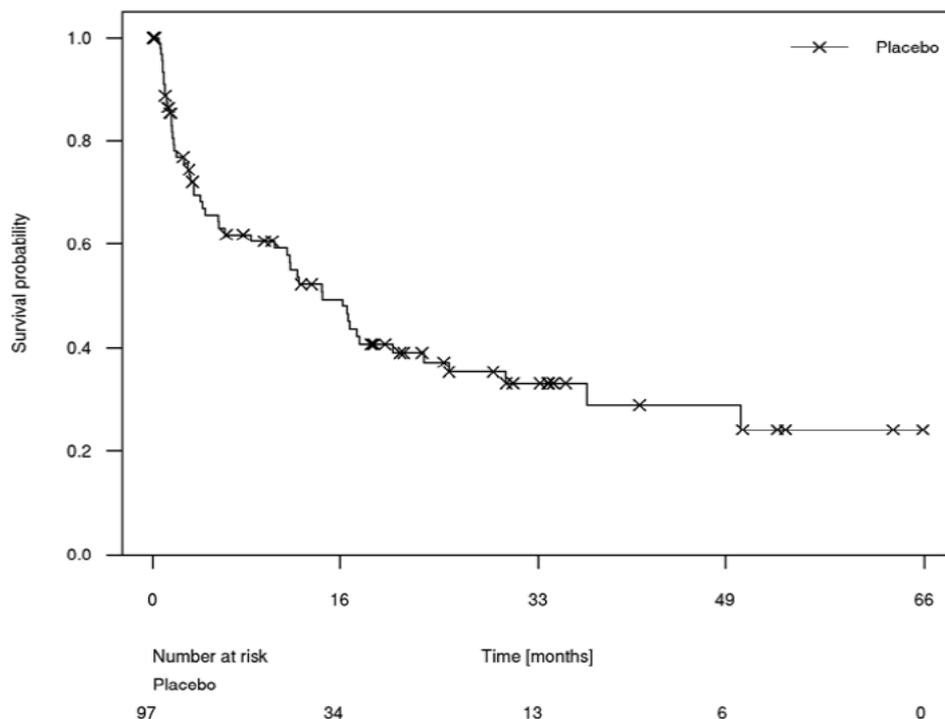
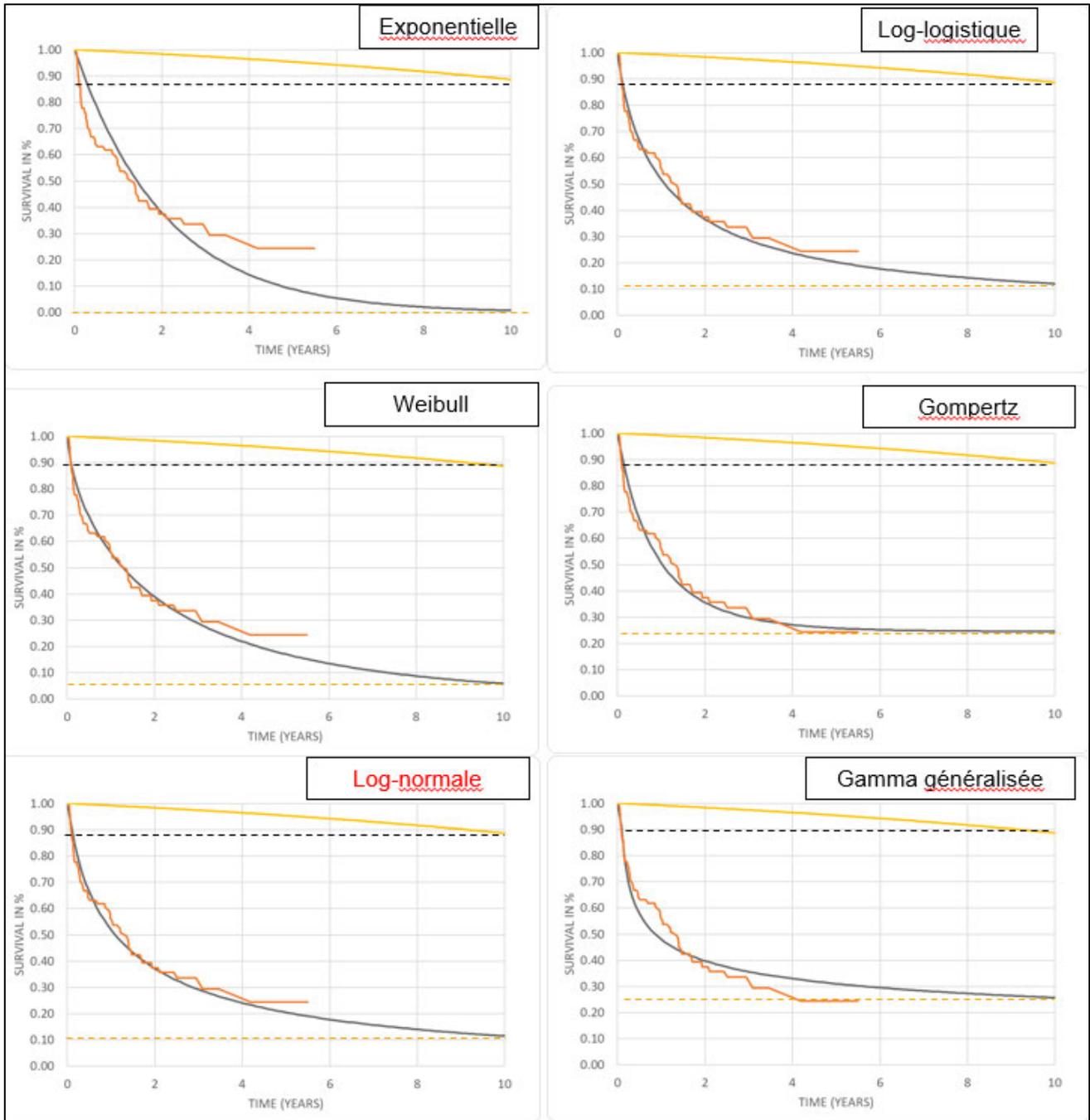


Tableau 11. Scores AIC/BIC liés aux extrapolations de TP4 – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021

| | AIC | BIC |
|--------------------------|--------|--------|
| Gamma Généralisée | 422,30 | 430,03 |
| Log-normale | 427,52 | 432,67 |
| Loglogistique | 431,48 | 436,63 |
| Gompertz | 432,72 | 437,87 |
| Weibull | 436,34 | 441,49 |
| Exponentielle | 447,83 | 450,40 |

Abréviations : AIC : Akaike information criterion; BIC : Bayesian information criterion

Figure 14. Extrapolation de TP4 avec les différentes distributions paramétriques – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021



Probabilité de transition 6 (TP 6)

Figure 15. Courbe de KM de l'essai FLAURA du risque de seconde récidive au niveau métastatique des bras osimertinib et placebo – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021

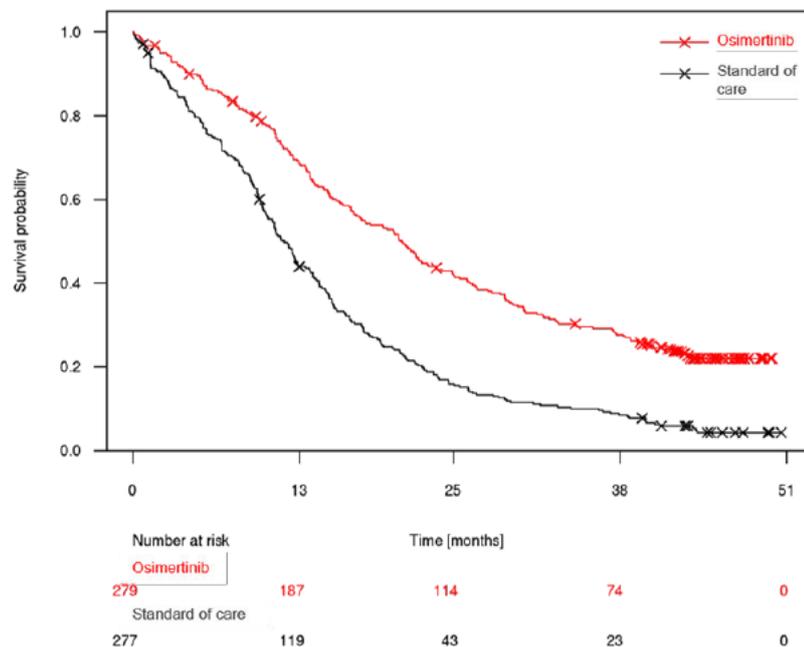


Figure 16. Résidus de Schoenfeld et les courbes de risque cumulé d'évènement issus de FLAURA pour le risque de seconde récidive au niveau métastatique – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021

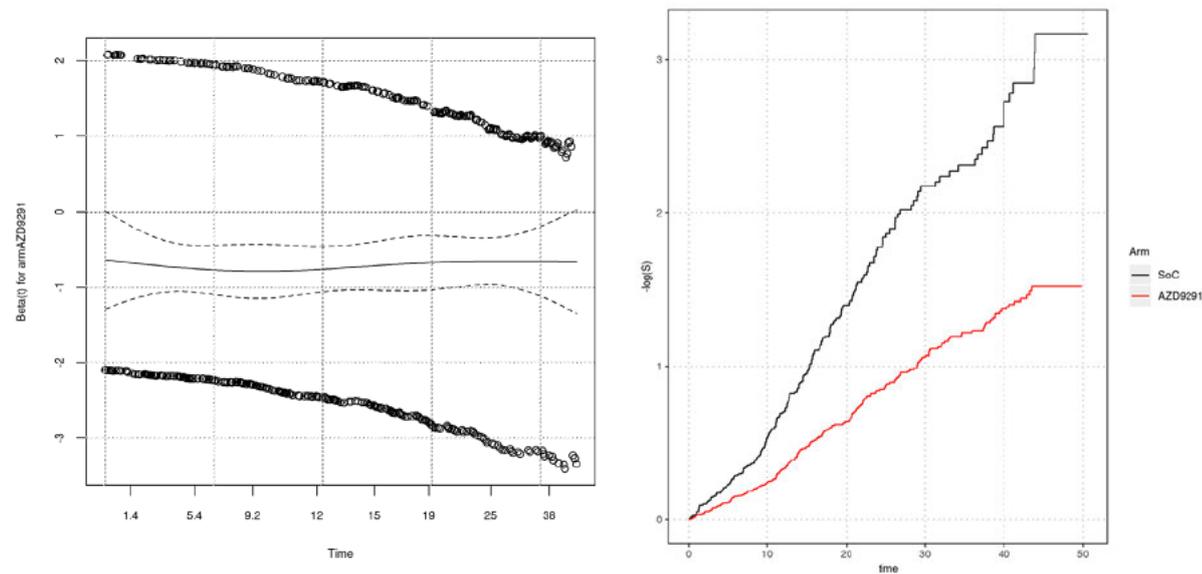


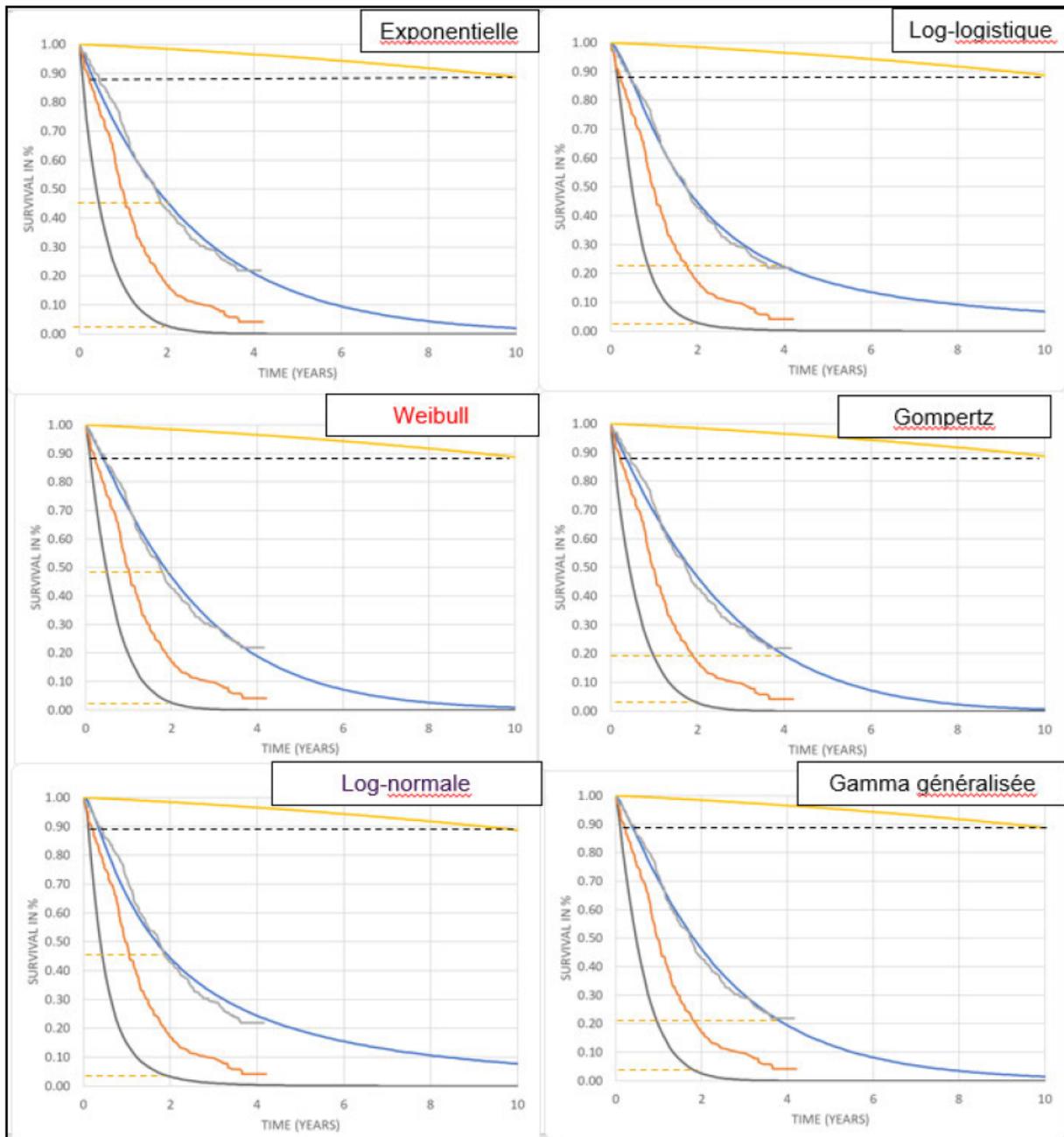
Tableau 12. Scores AIC/BIC liés aux extrapolations de TP6, pour extrapolation individuelle – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021

| | Extrapolation individuelle | | | |
|--------------------------|----------------------------|---------|-------------------------------|---------|
| | Osimertinib | | Placebo + surveillance active | |
| | AIC | BIC | AIC | BIC |
| Weibull | 1865,18 | 1872,45 | 1945,91 | 1953,15 |
| Gamma Généralisée | 1866,59 | 1877,48 | 1947,90 | 1958,77 |

| | | | | |
|-----------------------|---------|---------|---------|---------|
| Gompertz | 1868,25 | 1875,51 | 1950,20 | 1957,45 |
| Exponentielle | 1867,24 | 1870,87 | 1951,26 | 1954,89 |
| Log-logistique | 1865,74 | 1873,00 | 1966,60 | 1973,85 |
| Log-normale | 1886,11 | 1893,37 | 1999,94 | 2007,19 |

Abréviations : AIC : Akaike information criterion; BIC : Bayesian information criterion; SoC : standard of care

Figure 17. Extrapolation de TP6 avec les différentes distributions paramétriques – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021



Probabilité de transition 8 (TP 8)

Figure 18. Extrapolation de TP8 avec les différentes distributions paramétriques – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021

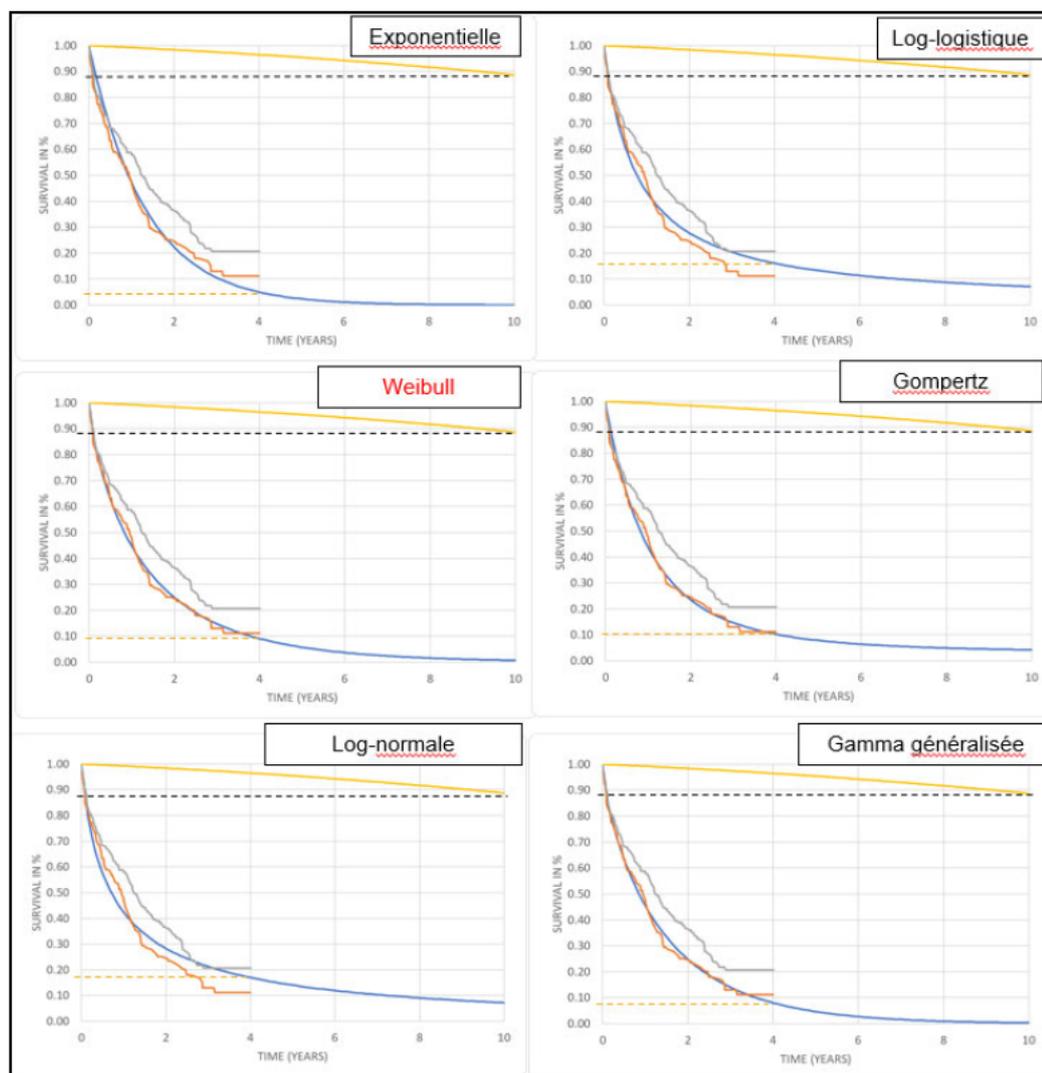


Tableau 13. Scores AIC/BIC liés aux extrapolations de TP8, pour extrapolation individuelle – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021

| | Extrapolation individuelle | | | |
|--------------------------|----------------------------|---------|-------------------------------|---------|
| | Osimertinib | | Placebo + surveillance active | |
| | AIC | BIC | AIC | BIC |
| Weibull | 1106,90 | 1113,55 | 1316,81 | 1323,93 |
| Gamma Généralisée | 1108,51 | 1118,48 | 1318,73 | 1329,40 |
| Loglogistique | 1117,82 | 1124,47 | 1322,66 | 1329,78 |
| Gompertz | 1114,31 | 1120,96 | 1323,71 | 1330,83 |
| Log-normale | 1125,08 | 1131,72 | 1324,37 | 1331,48 |
| Exponentielle | 1118,40 | 1121,73 | 1329,18 | 1332,73 |

Abréviations : AIC : Akaike information criterion ; BIC : Bayesian information criterion

4.1.1.4. Estimation d'occurrence des événements intercurrents

Événements indésirables

Les EI de grades 3/4 survenus chez au moins 2 patients pour au moins l'un des bras de traitements dans l'état DF d'après le rapport clinique (case study report, CSR) de l'essai clinique ADAURA ont été pris en compte. Seuls les EI des traitements du traitement adjuvant dans l'état DF ont été intégrés dans le modèle. Les effets indésirables de grade I et II n'ont pas été inclus.

Les conséquences des événements indésirables ont été appliqués une seule fois au premier cycle du modèle.

Tableau 14. Évènements indésirables retenus dans la modélisation – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021

| Événement indésirable | Osimertinib (N=337) | | Placebo (N=343) | |
|---|------------------------|----------|------------------------|----------|
| | Nombre de patients (n) | Taux (%) | Nombre de patients (n) | Taux (%) |
| Diarrhée | 8 | 2,4 | 1 | 0,3 |
| Stomatite | 6 | 1,8 | 0 | 0,0 |
| Pneumonie | 4 | 1,2 | 4 | 1,2 |
| Panonychie | 3 | 0,9 | 0 | 0,0 |
| Hypertension | 3 | 0,9 | 4 | 1,2 |
| Augmentation de l'intervalle QT de l'ECG | 3 | 0,9 | 1 | 0,3 |
| Gastroenterite | 2 | 0,6 | 0 | 0,0 |
| Infection pulmonaire haute | 2 | 0,6 | 0 | 0,0 |
| Infection pulmonaire haute d'origine virale | 2 | 0,6 | 0 | 0,0 |
| Diminution de l'appétit | 2 | 0,6 | 0 | 0,0 |
| Cataracte | 2 | 0,6 | 0 | 0,0 |
| Fracture du fémur | 2 | 0,6 | 1 | 0,3 |
| Arthrose | 0 | 0,0 | 2 | 0,6 |

Arrêts de traitement

La durée de traitement prise en compte dans le modèle repose sur les données d'arrêt de traitement de l'essai ADAURA. Dans l'essai, les patients étaient traités par Tagrisso® ou placebo jusqu'à récurrence de la maladie ou tolérance inacceptable.

Une durée maximale de traitement est prévue, conformément à l'essai ADAURA, à 3 ans. Les durées moyennes de traitement observées dans l'essai ADAURA étaient de 35,8 mois pour Tagrisso® et 25,8 mois pour le placebo.

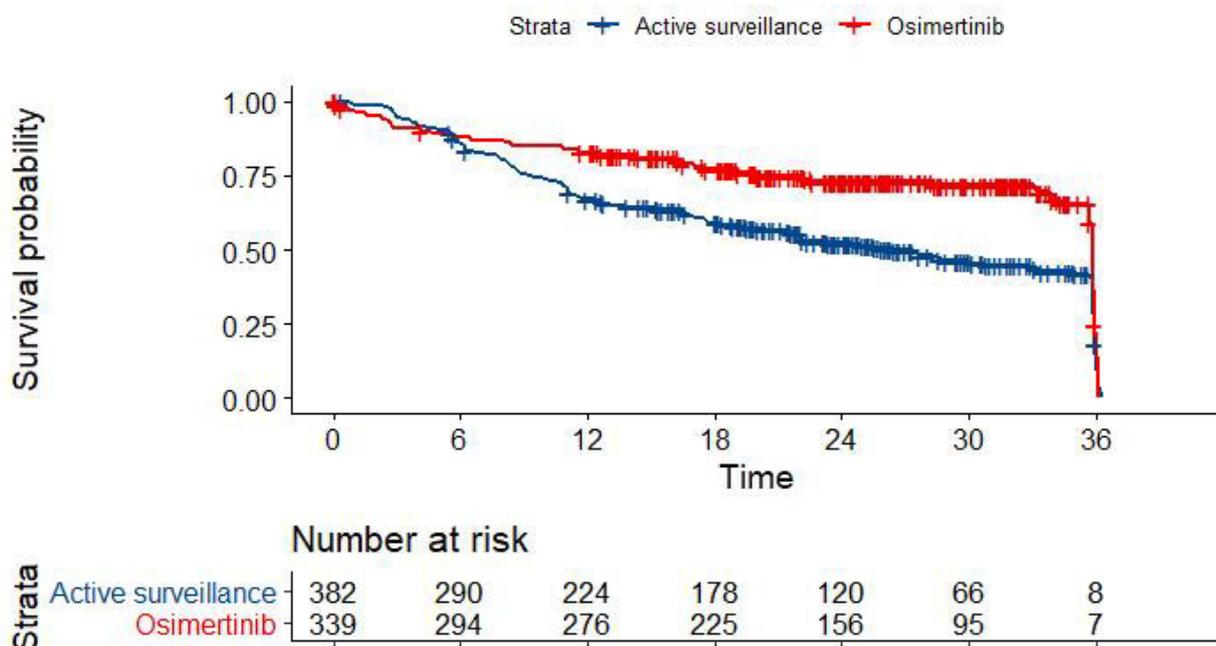
Dans l'essai ADAURA, le traitement par osimertinib était poursuivi jusqu'à 36 mois (soit l'administration en continu de 36 cycles au maximum) ou jusqu'à la survenue d'un des critères d'arrêt du traitement :

progression documentée de la maladie, apparition d'un EI non acceptable, apparition d'une maladie sous-jacente, décision de l'investigateur, retrait du consentement du patient, etc.

La durée moyenne de traitement par bras de traitement a été évalué dans l'essai ADAURA à travers le critère de Time to Discontinuation. Ainsi, il a été jugé plus pertinent de recourir à la durée moyenne de traitement (Time to Discontinuation) de l'essai ADAURA, plutôt qu'à la survie sans progression afin de documenter l'utilisation réelle des ressources.

Le Time to Discontinuation de l'essai ADAURA pour chacun des bras de traitement est présenté en **Figure 19**.

Figure 19. Time to Discontinuation de l'essai ADAURA pour chacun des bras de traitement – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021



Instauration d'un traitement post-progression

L'essai ADAURA a été utilisé pour déterminer les distributions du type de récurrence (locorégionale ou métastatique). Les choix des traitements ont été déterminés selon les recommandations nationales et internationales et validés par les experts français consultés.

Pour les patients du bras osimertinib, le choix du traitement de la première ligne métastatique (DM1) dépend du délai de la récurrence après l'arrêt du traitement adjuvant :

Si la maladie du patient a récidivé sous traitement ou dans les 12 mois après l'arrêt du traitement, un retraitement par osimertinib n'a pas été jugé pertinent par les experts lors du comité scientifique.

Les différents régimes de chimiothérapie à base de sel de platine utilisés en pratique clinique et validés par les experts disponibles sont répartis à parts égales à l'état DM1 pour les patients du bras osimertinib :

- 33,33% (soit 1/3) des patients ont reçu un régime à base de carboplatine + paclitaxel ;
- 33,33% (soit 1/3) des patients ont reçu un régime à base de cisplatine + pemetrexed ;
- 33,33% (soit 1/3) des patients ont reçu un régime à base de carboplatine + pemetrexed.

Si le patient a mené à terme ses 3 ans de traitement, tel que défini au protocole de l'étude, et que la maladie a récidivé au moins 12 mois après l'arrêt du traitement, les experts considèrent que la maladie reste donc sensible au traitement par osimertinib. Par conséquent, un retraitement par osimertinib pourrait être proposé.

Il a été considéré que 50 % des patients du bras osimertinib pouvaient être retraités par osimertinib. De plus, les différents régimes de chimiothérapie à base de sel de platine disponibles sont répartis à parts égales pour les 50% des patients restants :

- 16,67% des patients ont reçu un régime à base de carboplatine + paclitaxel ;
- 16,67% des patients ont reçu un régime à base de cisplatine + pemetrexed ;
- 16,67% des patients ont reçu un régime à base de carboplatine + pemetrexed,

De plus, pour les patients du bras comparateur, les patients reçoivent tous de l'osimertinib.

Pour l'état de santé DM2, les régimes de chimiothérapie à base de sel de platine sont répartis à parts égales avec 33,33% pour chacun des protocoles de chimiothérapies. Pour information, osimertinib étant utilisé en DM1 jusqu'à progression ou toxicité inacceptable, il n'a pas été considéré en DM1 du fait que la maladie échappe au traitement ou que le patient y est devenu intolérant/réfractaire. Cette hypothèse a été validée par les experts français.

4.1.2. Mesure et valorisation des états de santé

4.1.2.1. Sources de données et méthode d'estimation

– Scores d'utilités

L'essai pivot ADAURA constitue la source de données pour les scores d'utilités correspondant aux états de santé DF et LRR. Les scores d'utilité ont été estimés à l'aide d'un mapping du questionnaire SF-36 administré aux patients durant cette étude. La matrice française de pondération de l'EQ-5D-5L (Andrade et al, 2020) a été utilisée pour valoriser ces scores d'utilités.

L'essai FLAURA (stade métastatique) constitue la source de données pour les scores d'utilités correspondant aux états de santé DM1 et DM2. Les scores d'utilité ont été estimés à l'aide d'un mapping du questionnaire EORTC QLQ-C30 administré aux patients durant cette étude. La matrice française de pondération de l'EQ-5D-5L (Andrade et al, 2020) a été utilisée pour valoriser ces scores d'utilités.

– Désutilités

Les décrets d'utilités liés aux conséquences des événements indésirables ont notamment été collectés à partir de la littérature. Certaines désutilités telles que la diminution de l'appétit et la paronychie ont été fondées sur des hypothèses.

4.1.2.2. Valeurs intégrées dans le modèle

Tableau 15. Valeur des décrets d'utilité intégrés – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021

| Événement indésirable | Valeur de désutilité | Référence |
|---|----------------------|----------------------------------|
| Diarrhée | -0,0468 | Nafees 2008 |
| Stomatites | -0,14 | Tabberer 2006 |
| Pneumonie | -0,0735 | Avis HAS d'Imfinzi® (durvalumab) |
| Hypertension | -0,07346 | |
| Infection des voies aériennes supérieures | -0,0735 | |
| Fracture du fémur | -0,05 | Matza 2014 |
| Moyenne des désutilités | -0,07621 | Valeur calculée (moyenne) |

4.1.3. Mesure et valorisation des coûts

4.1.3.1. Mesure, valorisation et calcul des coûts

Coût d'acquisition des traitements

L'analyse de référence prend en compte l'hypothèse de partage de flacons pour le pemetrexed..

Tableau 16 Synthèse des coûts des traitements médicaments par cycle de traitement – Source : rapport technique – Novembre 2021

| Ressource | | Volume/fréquence | Coûts unitaires (par conditionnement) | Coût par administration ou pour 30 jours |
|----------------------------|------------------------------|--|---------------------------------------|--|
| Tagrisso® (osimertinib) | | 80 mg par jour (per os) Boîte de 30 comprimés | PPTTC : ████████ € | ██████ € (pour 30 jours) |
| Alimta® (pemetrexed) | 500 mg par cycle de 21 jours | PPTTC : 619,09 € | 619,09 € (pour 21 jours) | |

Coût d'administration des traitements

Aucun coût d'administration n'est associé à osimertinib, étant donné son mode d'administration par voie orale. De plus, aucune prémédication n'est à prévoir.

Seules les molécules administrées en IV (pemetrexed, cisplatine, paclitaxel, docetaxel) sont associées à un coût d'administration, reposant sur une hospitalisation de jour et un transport sanitaire.

Le **Tableau 17** présente le coût moyen d'une administration IV en hôpital de jour. Ce dernier est de 390,52 € et a été estimé à partir des tarifications de la T2A du fait de taux de sondage inférieurs à 20% malgré une erreur relative de l'échantillonnage bonne ou correcte.

Tableau 17. Calcul du coût moyen de l'administration IV en hôpital de jour – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021

| Secteur | GHM | Libellé | Tarif T2A 2021 | | Coût/tarif considéré actualisé (€2021) |
|---------------------------|--------|--|-----------------------|----------|--|
| Public | 28Z07Z | Chimiothérapie pour tumeur, en séances | GHS 9606 : 415,56€ | 415,56 € | 415,56 € |
| Privé | 28Z07Z | Chimiothérapie pour tumeur, en séances | GHS 9606 : 321,38€ | 321,38 € | 321,38 € |
| Coût moyen pondéré | | | | | 390,52 € |

Coût de suivi de la pathologie

Coût d'une hospitalisation complète

Considération des tarifs de la T2A 2021 du fait de taux de sondage inférieurs à 20% dans l'ENC, malgré une erreur relative de l'échantillonnage bonne ou correcte.

Tableau 18. Calcul du coût unitaire moyen d'hospitalisation complète – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021

| Secteur | GHM | Libellé | Effectif 2019 | PMSI | Tarif T2A 2021 | Coût/tarif considéré actualisé €2021 |
|---------------------------|--------|---|---------------|------|----------------|--------------------------------------|
| Public | 04M093 | Tumeurs de l'appareil respiratoire, niveau 3 | 4 410 | | 4 019,77 € | 4 019,77 € |
| | 04M09T | Tumeurs de l'appareil respiratoire, très courte durée | 3 015 | | 744,80 € | 744,80 € |
| | 04M092 | Tumeurs de l'appareil respiratoire, niveau 2 | 2 262 | | 2 720,18 € | 2 720,18 € |
| | 04M091 | Tumeurs de l'appareil respiratoire, niveau 1 | 1 509 | | 1 551,30 € | 1 551,30 € |
| Privé | 04M09T | Tumeurs de l'appareil respiratoire, très courte durée | 651 | | 305,21 € | 305,21 € |
| | 04M093 | Tumeurs de l'appareil respiratoire, niveau 3 | 546 | | 2 239,10 € | 2 239,10 € |
| | 04M092 | Tumeurs de l'appareil respiratoire, niveau 2 | 487 | | 1 782,76 € | 1 782,76 € |
| | 04M091 | Tumeurs de l'appareil respiratoire, niveau 1 | 308 | | 791,10 € | 791,10 € |
| Coût moyen pondéré | | | | | | 2 345,79 € |

Coûts spécifiques aux états de santé

Séance radiochimiothérapie (LRR)

Tableau 19. Coût unitaire d'une séance de radiothérapie – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021

| Secteur | GHM | Libellé | Effectif PMSI 2019 | Coût complet hors structure (ENC 2018) | Coût complet hors structure (ENC 2018) actualisés en €2021 | Coût/tarif considéré actualisé €2021 |
|---------------------------|--------|---|--------------------|--|--|--------------------------------------|
| Public | 28Z18Z | Radiothérapie conformationnelle avec modulation | 1,168,068 | 170.11 € | 171.30 € | 171.30 € |
| Coût moyen pondéré | | | | | | 171,30 € |

Tableau 20. Coût unitaire d'une fraction de radiothérapie – Source : rapport technique de l'industriel– Novembre 2021

| Actes techniques | Code acte | Libellé de l'acte | Coûts (€) | Source |
|---------------------------|-----------|---|-----------|---|
| Fraction de radiothérapie | YYYY387 | Irradiation de 300 cm ² et plus en champs fixes par accélérateur par fraction de 2 Grays pour les faisceaux de 5 à 7,9 MeV, incluant 2 volumes | 33.40 € | Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM v67 tarifs applicables au 04.05.2021) |

– Ressources consommées

Tableau 21. Calcul du coût d'une séance de radiochimiothérapie – Source : rapport technique de l'industriel– Novembre 2021

| Ressource | Coût considéré actualisé par cycle (€2021) | Quantité de ressources totales utilisées | Coût total actualisé (€2021) | Durée (cycle de 1 mois) | Coût total actualisé par cycle de 1 mois (€2021) |
|--|--|--|------------------------------|-------------------------|--|
| Séance de radiothérapie | 171,30 € | 25,1 | 6 216,79 € | 2,8 | 2 252,66 € |
| Fraction de radiothérapie | 33,40 € | 57,4 | | | |
| Chimiothérapie par pemetrexed + cisplatine | 1 033,88 € | 1,33 | 1 498,51 € | 1 | 1 498,51 € |
| Total | | | | | 3 751,17 € |

4.1.3.2. Intégration des coûts dans le modèle

Tableau 22. Résumé des coûts liés à la prise en charge des traitements – Source : rapport technique de l'industriel– Novembre 2021

| Poste de coût | Ressources médicales | Coût unitaire (€) | Ressource utilisée par cycle | Coût par cycle (€) | Source |
|------------------|--------------------------|-------------------|------------------------------|--------------------|---|
| Etat DF | | | | | |
| Consultations | Oncologue | 36,68 € | 0,25 | 9,08 € | Étude Lucabis, activités des prescriptions et honoraires des médecins APE en France en 2018 |
| | Chirurgien | 279,65 € | 0,08 | 23,3 € | |
| | Pneumologue | 61,93 € | 0,25 | 15,19 € | |
| | Autres spécialistes | 63,39 € | 0,18 | 11,17 € | |
| | Total | | | 58,74 € | |
| Hospitalisations | Hospitalisation complète | 2 345,79 € | 0,08 | 189,90 € | ENC 2018 / T2A 2021 |
| | Tomographie par émission | 89,54 € | 0,052 | 4,69 € | Classification Commune des Actes Médicaux |

| Poste de coût | Ressources médicales | Coût unitaire (€) | Ressource utilisée par cycle | Coût par cycle (€) | Source |
|---------------------|---|-------------------|------------------------------|--------------------|---|
| Actes imagerie | de positrons (TEP) | | | | (CCAM v67 tarifs applicables au 04.05.2021) |
| | Tomodensitométrie (TDM) | 25,27 € | 0,179 | 4,51 € | |
| | TEP-TDM | 114,81 € | 0,057 | 6,56 € | |
| | Imagerie par résonance magnétique (IRM) | 69,00 € | 0,055 | 3,78 € | |
| | Échographie | 168,39 € | 0,064 | 10,83 € | |
| | Total | | | | 30,37 € |
| Visite aux urgences | Visite aux urgences | 148,20 € | 0,06 | 9,17 € | Rapport de la cour des comptes 2019 sur les urgences hospitalières |
| Etat LRR | | | | | |
| Consultations | Oncologue | 36,68 € | 0,25 | 9,17 € | Étude Lucabis, activités des prescriptions et honoraires des médecins APE en France en 2018 |
| | Chirurgien | 279,65 € | 0,13 | 34,96 € | |
| | Pneumologue | 61,93 € | 0,51 | 31,35 € | |
| | Autres spécialistes | 63,39 € | 0,19 | 12,28 € | |
| | Total | | | 87,76 € | |
| Hospitalisations | Hospitalisation complète | 2 345,79 € | 0,13 | 307,88 € | ENC 2018 / T2A 2021 |
| Actes imagerie | Tomographie par émission de positrons (TEP) | 89,54 € | 0,081 | 7,28 € | Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM v67 tarifs applicables au 04.05.2021) |
| | Tomodensitométrie (TDM) | 25,27 € | 0,063 | 1,58 € | |
| | TEP-TDM | 114,81 € | 0,125 | 14,35 € | |
| | Imagerie par résonance magnétique (IRM) | 69,00 € | 0,063 | 4,31 € | |
| | Échographie | 168,39 € | 0,063 | 10,52 € | |
| | Total | | | | 38,04 € |
| Visite aux urgences | Visite aux urgences | 148,20 € | 0,11 | 15,75 € | Rapport de la cour des comptes 2019 sur les urgences hospitalières |
| État DM | | | | | |
| Consultations | Oncologue | 36,68 € | 0,51 | 18,67 € | Etude Lucabis, activités des prescriptions et |
| | Chirurgien | 279,65 € | 0,18 | 50,85 € | |

| Poste de coût | Ressources médicales | Coût unitaire (€) | Ressource utilisée par cycle | Coût par cycle (€) | Source |
|---------------------|---|-------------------|------------------------------|--------------------|---|
| | Pneumologue | 61,93 € | 0,59 | 36,59 € | honoraires des médecins APE en France en 2018 |
| | Autres spécialistes | 63,39 € | 0,35 | 21,90 € | |
| | Total | | | 128,01 € | |
| Hospitalisations | Hospitalisation complète | 2 345,79 € | 0,18 | 426,51 € | ENC 2018 / T2A 2021 |
| Actes imagerie | Tomographie par émission de positrons (TEP) | 89,54 € | 0,100 | 8,95 € | Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM v67 tarifs applicables au 04.05.2021) |
| | Tomodensitométrie (TDM) | 25,27 € | 0,318 | 8,04 € | |
| | TEP-TDM | 114,81 € | 0,155 | 17,74 € | |
| | Imagerie par résonance magnétique (IRM) | 69,00 € | 0,218 | 15,05 € | |
| | Échographie | 168,39 € | 0,145 | 24,49 € | |
| | Total | | | | 74,29 € |
| Visite aux urgences | Visite aux urgences | 148,20 € | 0,14 | 20,21 € | Rapport de la cour des comptes 2019 sur les urgences hospitalières |

4.1.4. Validation

Validation externe

Les résultats de survie issus du modèle pour le bras placebo ont été comparés avec celles observées des études de vie réelles suivantes : Thassos (cohorte du Danemark), CancerLinQ dans la cohorte chez les patients EGFR mutés au stade IB-IIIa indépendamment de la résection de la tumeur et l'étude POTENT-PMH (étude canadienne).

- Dans le bras placebo du modèle évalué, le taux de survie globale à 2, 4 et 5 ans est respectivement de 93%, 76% et 67%.
- Dans la cohorte danoise de l'étude Thassos, la survie nette à 5 ans dans l'étude Thassos chez les patients EGFR mutés au stade IB-IIIa dont la tumeur a été réséquée est de 77 %, comparé au 67 % de survie nette à 5 ans issus de la présente modélisation dans laquelle un surrisque de mortalité a été considéré de manière arbitraire.
- A partir des données de la cohorte CancerLinQ® chez les patients EGFR mutés au stade IB-IIIa indépendamment de la résection de la tumeur (donc dont la survie nette peut être baissée par les patients dont la tumeur n'est pas réséquée), la survie nette à 5 ans a été estimée à 53,9 %.
- Une comparaison complémentaire a été effectuée dans l'étude canadienne POTENT-PMH. L'étude présente des données provenant d'une analyse rétrospective de dossiers de 106 patients atteints de CBNPC de stade précoce EGFRm ayant bénéficié d'une résection tumorale plus ou

moins accompagnée d'une chimiothérapie adjuvante. Chez les patients II-III A, le taux de survie globale à 2 et 4 ans est respectivement de 92% (vs 93%) et 63% (vs 76%).

Le **Tableau 23** présente les résultats de l'exercice de validation externe des données de survie globale du placebo+ surveillance pour le bras surveillance active + placebo.

Tableau 23. Validation externe des données de survie globale – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021

| Taux de SG | Modélisation – bras placebo | Thassos | CancerLinQ | POTENT-PMH |
|------------|-----------------------------|---------|------------|------------|
| A 2 ans | 93% | - | - | 92% |
| A 4 ans | 76% | - | - | 63% |
| A 5 ans | 67% | 77% | 53,9% | - |

4.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

4.2.1. Résultats dans l'analyse de référence

4.2.1.1. Résultats de l'étude d'efficience

Population d'analyse

Tableau 24. Résultats de l'analyse de référence – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021

| Résultats actualisés | osimertinib + surveillance active | Placebo + surveillance active | Incrément | RDCR (€/QALY) |
|----------------------|-----------------------------------|-------------------------------|-------------|---------------|
| Coût total | 178 737,99 € | 129 863,64 € | 48 874,35 € | - |
| QALYs | 8,40 | 6,77 | 1,63 | 30 016,52 € |

Tableau 25. Résultats en années de vie gagnées – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021

| Résultats actualisés | osimertinib + surveillance active | Placebo + surveillance active | Incrément | RDCR (€/AVG) |
|----------------------|-----------------------------------|-------------------------------|-------------|--------------|
| Coût total | 178 737,99 € | 129 863,64 € | 48 874,35 € | - |
| AVGs | 9,15 | 7,40 | 1,76 | 27 841,56 € |

4.2.1.2. Résultats de l'étude de coût

Tableau 26. Coûts actualisés détaillés par poste de coût et par état de santé (osimertinib + surveillance active) – Source rapport technique de l'industriel – Novembre 2021

| Coûts actualisés | Total | Coûts administration traitement | Coûts d'acquisition du traitement | Coûts de prise en charge | Coûts des EI | Coûts de fin de vie |
|------------------|--------------|---------------------------------|-----------------------------------|--------------------------|--------------|---------------------|
| DF | 162 141,27 € | | | 13 631,14 € | 193,39 € | - |
| LR | 5 487,06 € | | | 3 320,07 € | - | - |
| DM1 | 4 177,58 € | | | 1 818,38 € | - | - |

| | | | | | |
|-------|--------------|--|-------------|----------|------------|
| DM2 | 5 254,85 € | | 3 984,00 € | - | - |
| Décès | 1 677,23 € | | | | 1 677,23 € |
| Total | 178 737,99 € | | 22 753,58 € | 193,39 € | 1 677,23 € |

Tableau 27. Coûts actualisés détaillés par poste de coût et par état de santé (placebo + surveillance active) – Source rapport technique de l'industriel – Novembre 2021

| Coûts actualisés | Total | Coûts administration du traitement | Coûts d'acquisition du traitement | Coûts de prise en charge | Coûts des EI | Coûts de fin de vie |
|------------------|--------------|------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------|--------------|---------------------|
| DF | 8 735,65 € | | | 8 626,48 € | 109,17 € | - |
| LR | 9 169,60 € | | | 5 635,89 € | - | - |
| DM1 | 98 753,99 € | | | 13 682,48 € | - | - |
| DM2 | 10 810,70 € | | | 7 913,94 € | - | - |
| Décès | 2 393,70 € | | | - | - | 2 393,70 € |
| Total | 129 863,64 € | | | 35 858,79 € | 109,17 € | 2 393,70 € |

4.2.1.3. Résultats de l'étude des résultats de santé

Tableau 28. Résultats actualisés des effets de santé en AVG et en QALY de l'analyse de référence (osimertinib + surveillance active) – Source : rapport technique de l'industriel - 2021

| Actualisés | AVG | QALY |
|------------|------|------|
| DF | 7,96 | 7,31 |
| LR | 0,61 | 0,56 |
| DM1 | 0,19 | 0,17 |
| DM2 | 0,41 | 0,36 |
| EI | - | 0,00 |
| Total | 9,15 | 8,40 |

Tableau 29. Résultats actualisés des effets de santé en AVG et en QALY de l'analyse de référence (placebo + surveillance active) – Source : rapport technique de l'industriel - 2021

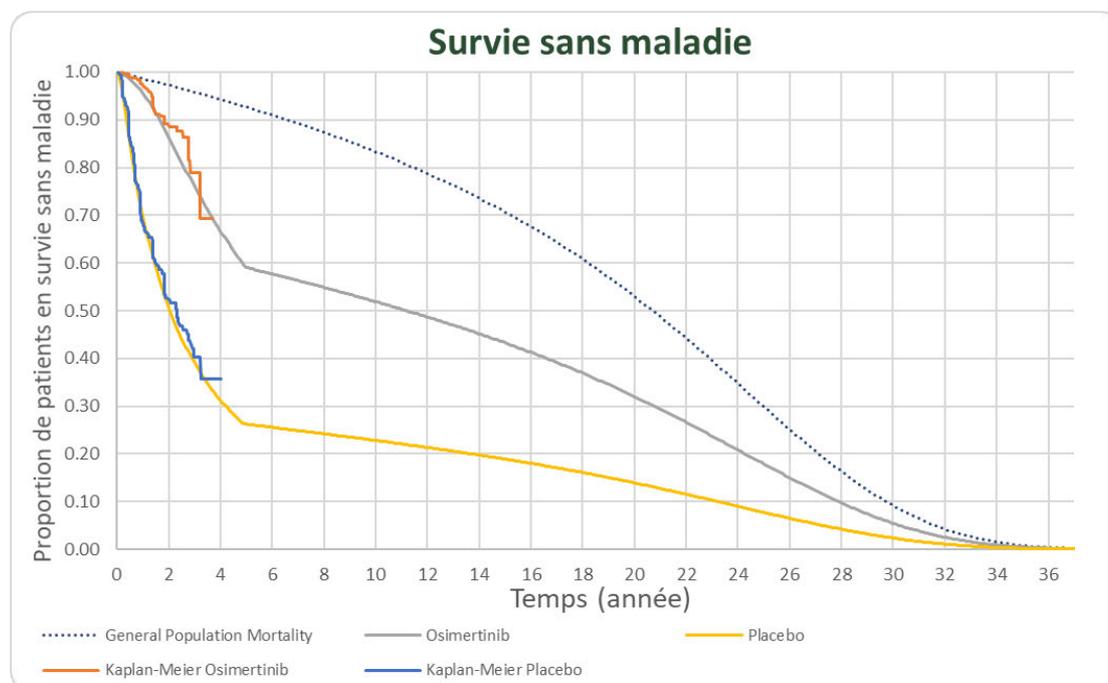
| Actualisés | AVG | QALY |
|------------|------|------|
| DF | 4,25 | 3,91 |
| LR | 1,03 | 0,95 |
| DM1 | 1,34 | 1,23 |
| DM2 | 0,77 | 0,68 |
| EI | - | 0,00 |
| Total | 7,40 | 6,77 |

4.2.1.4. Autres résultats

Évolution des patients dans le modèle

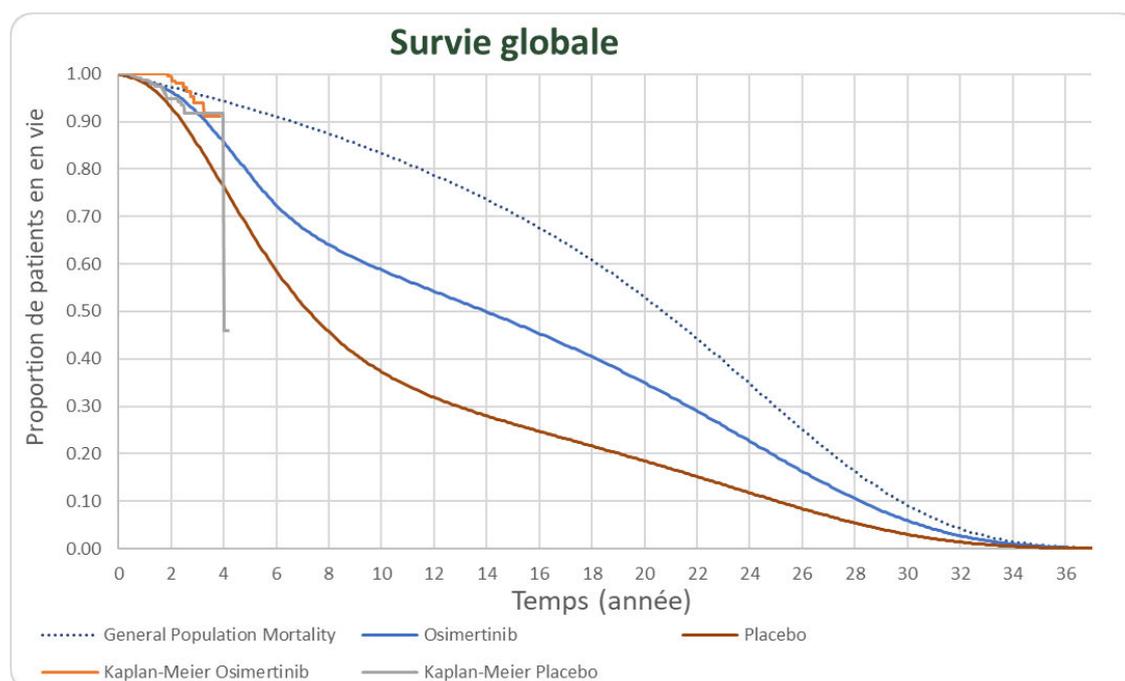
La **Figure 20** présente le risque de survie sans maladie à long terme modélisé dans la présente analyse d'efficacité pour chaque stratégie, en présentant le risque de mortalité de la population générale française.

Figure 20. Risque de survie sans maladie à long terme modélisé en analyse de référence – Source : rapport technique de l'industriel - 2021



La **Figure 21** présente le risque de survie globale à long terme modélisé dans la présente analyse d'efficacité pour chaque stratégie, en présentant le risque de mortalité de la population générale française.

Figure 21. Risque de survie sans maladie à long terme modélisé en analyse de référence – Source : rapport technique de l'industriel - 2021



4.2.2. Analyse de l'incertitude dans l'analyse de référence

4.2.2.1. Analyses de sensibilité déterministe liées aux paramètres entrés dans le modèle

Méthodes

Les caractéristiques des paramètres inclus dans les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes sont synthétisées dans le **Tableau 30**.

Tableau 30. Paramètres inclus dans les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021

| Paramètre | Valeur calculée cycle | Borne basse | Borne haute | Distribution | Erreur standard |
|---|-----------------------|-------------|-------------|--------------|-----------------|
| Utilité associée à l'état de santé DFS | 0,9190 | 0,8804 | 0,9507 | Beta | 0,0180 |
| Utilité associée à l'état de santé LRR | 0,9190 | 0,8804 | 0,9507 | Beta | 0,0180 |
| Utilité associée à l'état de santé DM1 | 0,9180 | 0,9040 | 0,9310 | Beta | 0,0069 |
| Utilité associée à l'état de santé DM2 | 0,8780 | 0,8135 | 0,9304 | Beta | 0,0300 |
| Utilité associée à l'EI paronychie | -0,0064 | 0,0052 | 0,0076 | Beta | 0,0006 |
| Utilité associée à l'EI diminution de l'appétit | -0,0064 | 0,0052 | 0,0076 | Beta | 0,0006 |
| Utilité associée à l'EI diarrhée | -0,0039 | 0,0032 | 0,0047 | Beta | 0,0004 |
| Utilité associée à l'EI stomatite | -0,0117 | 0,0095 | 0,0140 | Beta | 0,0012 |
| Utilité associée à l'EI allongement de l'intervalle QT de l'ECG | -0,0064 | 0,0052 | 0,0076 | Beta | 0,0006 |
| Utilité associée à l'EI pneumonie | -0,0061 | 0,0050 | 0,0074 | Beta | 0,0006 |
| Utilité associée à l'EI hypertension | -0,0061 | 0,0050 | 0,0074 | Beta | 0,0006 |
| Utilité associée à l'EI infection pulmonaire | -0,0061 | 0,0050 | 0,0074 | Beta | 0,0006 |
| Utilité associée à l'EI cataracte | -0,0064 | 0,0052 | 0,0076 | Beta | 0,0006 |
| Utilité associée à l'EI ostéoarthrite | -0,0064 | 0,0052 | 0,0076 | Beta | 0,0006 |
| Utilité associée à l'EI gastro-entérite | -0,0064 | 0,0052 | 0,0076 | Beta | 0,0006 |
| Utilité associée à l'EI fracture du fémur | -0,0042 | 0,0034 | 0,0050 | Beta | 0,0004 |
| Coût mensuel d'administration d'un protocole de chimiothérapie | 566,0215 | 460,5377 | 682,2198 | Gamma | 56,6022 |
| Coût d'une hospitalisation à l'état de santé DFS | 189,8973 | 154,5080 | 228,8812 | Gamma | 18,9897 |
| Coût d'une visite chez l'oncologue à l'état de santé DFS | 9,08 € | 7,3900 | 10,9472 | Gamma | 0,908267 |
| Coût d'une visite chez le chirurgien à l'état de santé DFS | 23,3 € | 18,9612 | 28,0883 | Gamma | 2,330417 |
| Coût d'une visite chez le pneumonologie à l'état de santé DFS | 15,19 € | 12,3572 | 18,3054 | Gamma | 1,51876 |
| Coût d'une visite chez un autre spécialiste à l'état de santé DFS | 11,17 € | 9,0873 | 13,4615 | Gamma | 1,116871 |

| Paramètre | Valeur culée cycle | cal- par | Borne basse | Borne haute | Distribu- tion | Erreur standard |
|--|--------------------------|-------------|----------------|----------------|-------------------|--------------------|
| Coût d'une visite aux urgences à l'état de santé DFS | 9,1743 | | 7,4646 | 11,0577 | Gamma | 0,9174 |
| Coût d'une scanographie à l'état de santé DFS | 4,5125 | | 3,6716 | 5,4389 | Gamma | 0,4513 |
| Coût d'une IRM à l'état de santé DFS | 3,7786 | | 3,0744 | 4,5543 | Gamma | 0,3779 |
| Coût d'un TEP à l'état de santé DFS | 4,6902 | | 3,8161 | 5,6530 | Gamma | 0,4690 |
| Coût d'un TEP-TDM à l'état de santé DFS | 6,5606 | | 5,3379 | 7,9074 | Gamma | 0,6561 |
| Coût d'un ultrason à l'état de santé DFS | 10,8251 | | 8,8077 | 13,0473 | Gamma | 1,0825 |
| Coût d'une séance de radio chimiothérapie à l'état de santé DFS | 3,6143 | | 2,9407 | 4,3563 | Gamma | 0,3614 |
| Coût de fin de vie | 3763,6814 | | 3062,2814 | 4536,3256 | Gamma | 376,3681 |
| Coût de l'EI paronychie | 1086,9100 | | 884,3534 | 1310,0412 | Gamma | 108,6910 |
| Coût de l'EI diminution de l'appétit | 2115,0352 | | 1720,8771 | 2549,2297 | Gamma | 211,5035 |
| Coût de l'EI diarrhée | 1998,2239 | | 1625,8347 | 2408,4383 | Gamma | 199,8224 |
| Coût de l'EI stomatite | 2709,6100 | | 2204,6468 | 3265,8644 | Gamma | 270,9610 |
| Coût de l'EI allongement de l'intervalle QT de l'ECG | 1176,8116 | | 957,5009 | 1418,3986 | Gamma | 117,6812 |
| Coût de l'EI pneumonie | 5923,0439 | | 4819,2249 | 7138,9825 | Gamma | 592,3044 |
| Coût de l'EI hypertension | 1748,7396 | | 1422,8443 | 2107,7374 | Gamma | 174,8740 |
| Coût de l'EI infection pulmonaire | 5923,0439 | | 4819,2249 | 7138,9825 | Gamma | 592,3044 |
| Coût de l'EI cataracte | 387,1309 | | 314,9851 | 466,6048 | Gamma | 38,7131 |
| Coût de l'EI ostéoarthrite | 990,3894 | | 805,8203 | 1193,7059 | Gamma | 99,0389 |
| Coût de l'EI gastro-entérite | 1998,2239 | | 1625,8347 | 2408,4383 | Gamma | 199,8224 |
| Coût de l'EI fracture du fémur | 3456,3778 | | 2812,2469 | 4165,9358 | Gamma | 345,6378 |
| Fréquence de l'EI paronychie pour le bras Tagrisso® (osimertinib) | 0,0008 | | 0,0006 | 0,0009 | Beta | 0,0001 |
| Fréquence de l'EI diminution de l'appétit pour le bras Tagrisso® (osimertinib) | 0,0005 | | 0,0004 | 0,0006 | Beta | 0,0001 |
| Fréquence de l'EI diarrhée pour le bras Tagrisso® (osimertinib) | 0,0020 | | 0,0016 | 0,0024 | Beta | 0,0002 |
| Fréquence de l'EI stomatite pour le bras Tagrisso® (osimertinib) | 0,0015 | | 0,0012 | 0,0018 | Beta | 0,0002 |
| Fréquence de l'EI allongement de l'intervalle QT de l'ECG pour le bras Tagrisso® (osimertinib) | 0,0008 | | 0,0006 | 0,0009 | Beta | 0,0001 |
| Fréquence de l'EI pneumonie pour le bras Tagrisso® (osimertinib) | 0,0010 | | 0,0008 | 0,0012 | Beta | 0,0001 |
| Fréquence de l'EI hypertension pour le bras Tagrisso® (osimertinib) | 0,0008 | | 0,0006 | 0,0009 | Beta | 0,0001 |

| Paramètre | Valeur culée cycle | cal- par | Borne basse | Borne haute | Distribu- tion | Erreur standard |
|---|--------------------------|-------------|----------------|----------------|-------------------|--------------------|
| Fréquence de l'EI infection pulmonaire pour le bras Tagrisso® (osimertinib) | 0,0010 | | 0,0008 | 0,0012 | Beta | 0,0001 |
| Fréquence de l'EI cataracte pour le bras Tagrisso® (osimertinib) | 0,0005 | | 0,0004 | 0,0006 | Beta | 0,0001 |
| Fréquence de l'EI gastro-entérite pour le bras Tagrisso® (osimertinib) | 0,0005 | | 0,0004 | 0,0006 | Beta | 0,0001 |
| Fréquence de l'EI fracture du fémur pour le bras Tagrisso® (osimertinib) | 0,0003 | | 0,0002 | 0,0003 | Beta | 0,0000 |
| Fréquence de l'EI diarrhée pour le bras Tagrisso® (osimertinib) | 0,0003 | | 0,0002 | 0,0003 | Beta | 0,0000 |
| Fréquence de l'EI allongement de l'intervalle QT de l'ECG pour le bras placebo | 0,0003 | | 0,0002 | 0,0003 | Beta | 0,0000 |
| Fréquence de l'EI pneumonie pour le bras placebo | 0,0010 | | 0,0008 | 0,0012 | Beta | 0,0001 |
| Fréquence de l'EI hypertension pour le bras placebo | 0,0010 | | 0,0008 | 0,0012 | Beta | 0,0001 |
| Fréquence de l'EI ostéoarthrite pour le bras placebo | 0,0005 | | 0,0004 | 0,0006 | Beta | 0,0001 |
| Fréquence de l'EI fracture du fémur pour le bras placebo | 0,0003 | | 0,0002 | 0,0003 | Beta | 0,0000 |
| Surcoût par cycle de prise en charge d'une métastase cérébrale | 554,6735 | | 451,3045 | 668,5421 | Gamma | 55,4673 |
| Coût d'une médication par osimertinib à l'état de santé DF | ██████ | | ██████ | ██████ | Gamma | 3,6000 |
| Durée de cycle d'un protocole de chimiothérapie | 2,7598 | | 2,2454 | 3,3263 | Gamma | 0,2760 |
| Coût d'une séance de radiochimiothérapie à l'état de santé LRR pour le bras osimertinib | 3751,1723 | | 3052,1035 | 4521,2485 | Gamma | 375,1172 |
| Coût d'une séance de chimiothérapie par pemetrexed et cisplatine à l'état de santé LRR pour le bras osimertinib | 1498,5110 | | 1219,2484 | 1806,1396 | Gamma | 149,8511 |
| Coût d'une séance de chimiothérapie par pemetrexed et cisplatine à l'état de santé DM1 pour le bras osimertinib | 1498,5110 | | 1219,2484 | 1806,1396 | Gamma | 149,8511 |
| Coût d'une séance de chimiothérapie par pemetrexed et cisplatine à l'état de santé DM1 pour le bras osimertinib | 1498,5110 | | 1219,2484 | 1806,1396 | Gamma | 149,8511 |
| Coût d'osimertinib à l'état DM1 dans le bras osimertinib | ██████ | | ██████ | ██████ | Gamma | 529,4126 |
| Coût d'une séance de chimiothérapie par pemetrexed et cisplatine à l'état de santé DM1 pour le bras osimertinib | 1498,5110 | | 1219,2484 | 1806,1396 | Gamma | 149,8511 |

| Paramètre | Valeur calculée cycle | cal-par | Borne basse | Borne haute | Distribution | Erreur standard |
|---|-----------------------|---------|-------------|-------------|--------------|-----------------|
| Coût d'une séance de chimiothérapie par pemetrexed et cisplatine à l'état de santé DM1 pour le bras osimertinib | 1498,5110 | | 1219,2484 | 1806,1396 | Gamma | 149,8511 |
| Coût d'osimertinib à l'état DM2 dans le bras osimertinib | ████████ | | ████████ | ████████ | Gamma | 529,4126 |
| Coût d'une séance de chimiothérapie par pemetrexed et cisplatine à l'état de santé DM1 pour le bras placebo | 1498,5110 | | 1219,2484 | 1806,1396 | Gamma | 149,8511 |
| Coût d'une séance de radiochimiothérapie à l'état de santé LRR pour le bras placebo | 3751,1723 | | 3052,1035 | 4521,2485 | Gamma | 375,1172 |
| Coût d'une séance de chimiothérapie par pemetrexed et cisplatine à l'état de santé LRR pour le bras placebo | 1498,5110 | | 1219,2484 | 1806,1396 | Gamma | 149,8511 |
| Coût d'osimertinib à l'état de santé DM1 dans le bras placebo | ████████ | | ████████ | ████████ | Gamma | 529,4126 |
| Coût d'une séance de chimiothérapie par pemetrexed et cisplatine à l'état de santé DM1 pour le bras placebo | 1498,5110 | | 1219,2484 | 1806,1396 | Gamma | 149,8511 |
| Coût d'une séance de chimiothérapie par pemetrexed et cisplatine à l'état de santé DM1 pour le bras placebo | 1498,5110 | | 1219,2484 | 1806,1396 | Gamma | 149,8511 |
| Coût d'osimertinib à l'état de santé DM1 dans le bras placebo | ████████ | | ████████ | ████████ | Gamma | 529,4126 |
| Coût d'une séance de chimiothérapie par pemetrexed et cisplatine à l'état de santé DM2 pour le bras placebo | 1498,5110 | | 1219,2484 | 1806,1396 | Gamma | 149,8511 |
| Coût d'une séance de chimiothérapie par pemetrexed et cisplatine à l'état de santé DM2 pour le bras osimertinib | 1498,5110 | | 1219,2484 | 1806,1396 | Gamma | 149,8511 |
| Répartition des différents protocoles de traitements à l'état DM2 dans le bras osimertinib | 0,3333 | | 0,2697 | 0,4002 | Beta | 0,0333 |
| Durée des différents protocoles de traitements à l'état DM2 dans le bras osimertinib | 2,7598 | | 2,2454 | 3,3263 | Gamma | 0,2760 |
| Coût d'une séance de chimiothérapie par pemetrexed et cisplatine à l'état de santé DM2 pour le bras placebo | 1498,5110 | | 1219,2484 | 1806,1396 | Gamma | 149,8511 |
| Répartition des différents protocoles de traitements à l'état de santé DM2 dans le bras placebo | 0,3333 | | 0,2697 | 0,4002 | Beta | 0,0333 |
| Durée des différents protocoles de traitements à l'état de santé DM2 dans le bras placebo | 2,7598 | | 2,2454 | 3,3263 | Gamma | 0,2760 |
| Durée des séances de radiothérapie à l'état de santé LRR dans le bras osimertinib | 1,0000 | | 0,8136 | 1,2053 | Gamma | 0,1000 |

| Paramètre | Valeur calculée cycle | cal-par | Borne basse | Borne haute | Distribution | Erreur standard |
|---|-----------------------|---------|-------------|-------------|--------------|-----------------|
| Durée des séances de radiothérapie à l'état de santé LRR dans le bras placebo | 1,0000 | | 0,8136 | 1,2053 | Gamma | 0,1000 |
| Coût d'une séance de radiochimiothérapie à l'état de santé LRR dans le bras osimertinib | 6216,7900 | | 5058,2285 | 7493,0316 | Gamma | 621,6790 |
| Coût d'une séance de radiochimiothérapie à l'état de santé LRR dans le bras placebo | 6216,7900 | | 5058,2285 | 7493,0316 | Gamma | 621,6790 |

Résultats

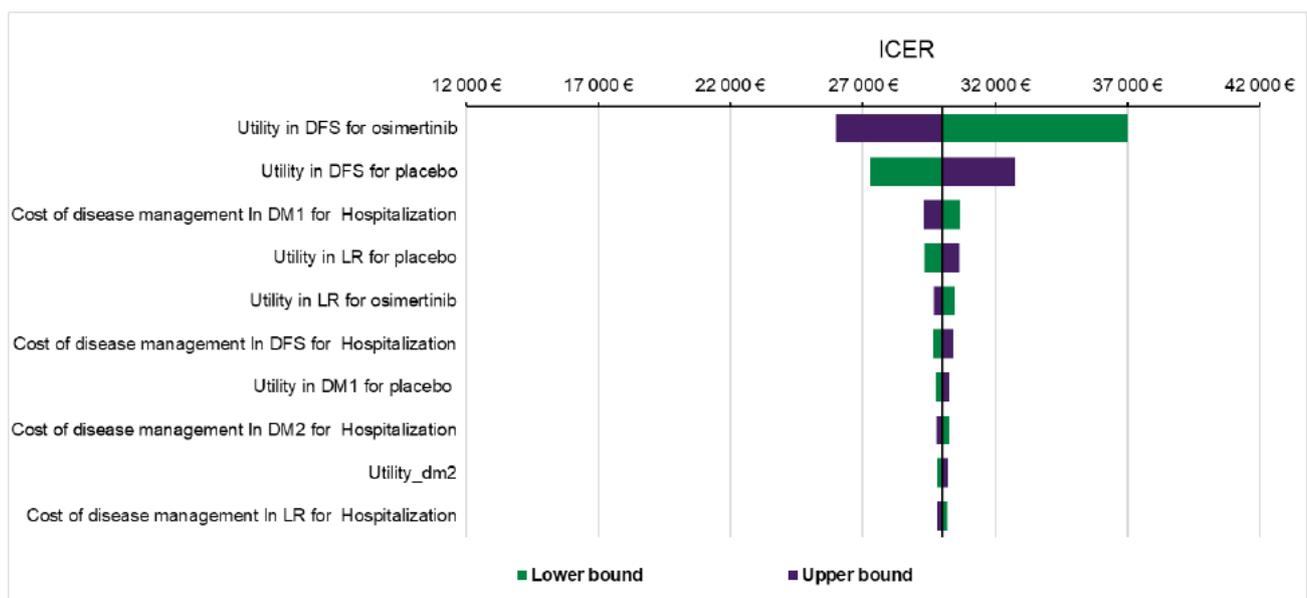
Les résultats de l'analyse de sensibilité déterministes portant sur la variabilité des paramètres entrés dans le modèle sont synthétisés dans le **Tableau 31** et présentés dans la

Figure 22 (diagramme de Tornado).

Tableau 31. Présentation des 10 paramètres ayant le plus d'impact sur le RDCR – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021

| Paramètres | Borne basse σ / [IC95%] | Borne haute σ / [IC95%] | Différence absolue |
|---|-----------------------------------|-----------------------------------|--------------------|
| Utilité à l'état DF pour osimertinib | 64 088,89 € | 41 467,55 € | 22 621,34 € |
| Utilité à l'état DF pour placebo + surveillance active | 43 346,49 € | 55 592,98 € | 12 246,49 € |
| Utilité à l'état LRR pour placebo + surveillance active | 47 717,09 € | 50 704,94 € | 2 987,86 € |
| Utilité à l'état LRR pour osimertinib | 50 584,49 € | 48 316,61 € | 2 267,88 € |
| Coûts de prise en charge de la maladie en DF pour les hospitalisations | 48 355,48 € | 50 368,08 € | 2 012,60 € |
| Coûts de prise en charge de la maladie en DM1 pour les hospitalisations | 50 187,93 € | 48 349,50 € | 1 838,43 € |
| Utilité à l'état DM1 pour placebo + surveillance active | 48 727,69 € | 49 879,27 € | 1 151,58 € |
| Utilité à l'état DM2 | 49 017,55 € | 49 583,16 € | 565,61 € |
| Coûts de prise en charge de la maladie en DM2 pour les hospitalisations | 49 500,82 € | 49 106,41 € | 394,41 € |
| Coûts de prise en charge de la maladie en LRR pour les hospitalisations | 49 461,54 € | 49 149,67 € | 311,87 € |

Figure 22. Diagramme de Tornado de l'analyse de référence – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021



4.2.2.2. Analyses de sensibilité déterministes via des scénarios alternatifs

Méthode

Des analyses de sensibilité en scénario ont été effectuées afin de tester l'impact de la variation des différents paramètres dans les résultats de la modélisation. Ces paramètres sont présentés dans le **Tableau 32**.

Tableau 32. Analyses de sensibilité en scénario – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021

| Analyse principale | Analyse de sensibilité | Source/justification de l'option alternative testée |
|---|---|---|
| Choix structurants | | |
| Actualisation 2,5% | 0%, 4% | Guide méthodologique HAS 28 |
| Horizon temporel à durée déterminée : 15 ans | 20 ans, "vie entière" | Test de différents horizons temporels |
| | 2 ans, 3 ans, 5 ans, 10 ans, 20 ans et 25 ans | |
| Simulation de l'efficacité | | |
| Délai pour rémission complète (5 ans) | 8 ans Tagrisso®, 5 ans surveillance active | Test d'un délai de rémission complète plus long pour le produit évalué |
| Taux de patients en rémission complète (95%) | 50% des patients guéris | Test de proportions différentes de patients en rémission complète après la période considérée |
| | 100% des patients guéris | |
| | 25% des patients guéris | |
| Mortalité (HR=2) | HR=1 | Test de l'impact du surrisque de mortalité appliqué à la mortalité de la population Française |
| Fonction paramétrique TP1 (Modèle Log normal) | Log-logistique | Critères statistiques/cliniques non discriminants entre les deux modèles d'extrapolation |
| Fonction paramétrique TP2 (Modèle Gamma généralisé) | Log normale | |
| | Log-logistique | |
| | Weibull | |
| Fonction paramétrique TP4 (Modèle Gamma généralisé) | Log normale | |
| Fonction paramétrique TP6 (Modèle Weibull) | Gamma généralisée | |
| Fonction paramétrique TP8 (Modèle Weibull) | Gamma généralisée | |
| Variables d'utilité | | |
| Utilité Etat DF/LRR (EQ-5D-5L données FR) | Etat DF/LRR (EQ-5D-3L données UK) | Tester l'impact du choix d'une autre source de données |
| Utilité Etat DM1/2 (EQ-5D-5L données FR) | Etat DM1/2 (EQ-5D-3L données FR) | |

| Analyse principale | Analyse de sensibilité | Source/justification de l'option alternative testée |
|--------------------|---|---|
| | Utilités de Kadcyła® utilisées : DFS=0,797, LRR=0,785, DM1=0,775 et DM2=0,522 | |
| | Utilités arbitraires : DF=0,800, LRR=0,700, DM1=0,600 et DM2=0,500 | |
| | Scores d'utilités ajustés sur l'âge | |

Variables de coût

| | | |
|-------------------|----------------------|---|
| Prix de Tagrisso® | Baisse de [REDACTED] | Tester la variation du prix du produit évalué sur le RDCR |
|-------------------|----------------------|---|

Durée de traitement

| | | |
|----------------------------------|--------------------|--|
| Durée de traitement de Tagrisso® | 24 mois 48 mois | Tester la variation du changement de durée de traitement |
|----------------------------------|--------------------|--|

Résultats

Tableau 33. Analyses de sensibilité complémentaires menées pour l'analyse de référence – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021

| Nom de l'analyse complémentaire | Comparateur | Coût (€) | QALY | AVG | ΔCost (€) | ΔQALY | ΔAVG | RDCR (€/QALY) | Variation du RDCR (€/QALY) |
|---|-------------|------------|-------|-------|-----------|-------|------|---------------|----------------------------|
| Analyse de référence | Tagrisso® | [REDACTED] | 8,40 | 9,15 | | | | | |
| | Placebo | [REDACTED] | 6,77 | 7,40 | 48 874 | 1,63 | 1,76 | 30 017 | |
| Actualisation 0,0 % | Tagrisso® | [REDACTED] | 9,79 | 10,68 | | | | | |
| | Placebo | [REDACTED] | 7,74 | 8,46 | 42 842 | 2,06 | 2,22 | 20 821 | -30,6% |
| Actualisation 4,0 % | Tagrisso® | [REDACTED] | 7,71 | 8,40 | | | | | |
| | Placebo | [REDACTED] | 6,28 | 6,87 | 51 792 | 1,42 | 1,53 | 36 380 | +21,2% |
| Horizon temporel : 20 ans | Tagrisso® | [REDACTED] | 9,64 | 10,51 | | | | | |
| | Placebo | [REDACTED] | 7,44 | 8,13 | 47 649 | 2,20 | 2,38 | 21 656 | -27,9% |
| Horizon temporel : vie entière | Tagrisso® | [REDACTED] | 10,69 | 11,65 | | | | | |
| | Placebo | [REDACTED] | 7,99 | 8,73 | 47 229 | 2,71 | 2,93 | 17 455 | -41,8% |
| Taux de patients en rémission complète : 100% | Tagrisso® | [REDACTED] | 8,44 | 9,20 | | | | | |
| | Placebo | [REDACTED] | 6,78 | 7,42 | 49 621 | 1,65 | 1,78 | 30 053 | +0,1 % |
| Taux de patients en rémission complète : 50% | Tagrisso® | [REDACTED] | 8,08 | 8,82 | | | | | |
| | Placebo | [REDACTED] | 6,64 | 7,26 | 43 741 | 1,44 | 1,55 | 30 374 | +1,2% |
| | Tagrisso® | [REDACTED] | 7,93 | 8,66 | | | | | |

| Nom de l'analyse complémentaire | Comparateur | Coût (€) | QALY | AVG | ΔCost (€) | ΔQALY | ΔAVG | RDCR (€/QALY) | Variation du RDCR (€/QALY) |
|---|-------------|----------|------|------|-----------|-------|------|---------------|----------------------------|
| Taux de patients en rémission complète : 25% | Placebo | ████████ | 6,58 | 7,20 | 41 829 | 1,35 | 1,45 | 31 032 | +3,4 % |
| Absence de sur-risque de la mortalité de la population générale française | Osimertinib | ████████ | 8,87 | 9,67 | | | | | |
| | Placebo | ████████ | 7,08 | 7,74 | 45 385 | 1,79 | 1,93 | 25 403 | -15,4% |
| TP1 (DF à LRR) : gamma généralisée | Osimertinib | ████████ | 8,29 | 9,04 | | | | | |
| | Placebo | ████████ | 6,71 | 7,34 | 47 663 | 1,58 | 1,70 | 30 230 | +0,7% |
| TP2 (DF à DM1) : lognormale | Osimertinib | ████████ | 8,13 | 8,86 | | | | | |
| | Placebo | ████████ | 6,55 | 7,17 | 42 932 | 1,57 | 1,70 | 27 286 | -9,1% |
| TP2 (DF à DM1) : log-logistique | Osimertinib | ████████ | 7,84 | 8,55 | | | | | |
| | Placebo | ████████ | 6,48 | 7,09 | 42 352 | 1,36 | 1,46 | 31 204 | +4,0 % |
| TP2 (DF à DM1) : Weibull | Osimertinib | ████████ | 7,62 | 8,32 | | | | | |
| | Placebo | ████████ | 6,40 | 7,00 | 41 168 | 1,22 | 1,32 | 33 781 | +12,5 % |
| TP4 (LRR à DM1): log-logistique | Osimertinib | ████████ | 8,30 | 9,06 | | | | | |
| | Placebo | ████████ | 6,65 | 7,27 | 43 725 | 1,66 | 1,79 | 26 354 | -12,2% |
| TP6 (DM1 à DM2) : gamma généralisée | Osimertinib | ████████ | 8,40 | 9,15 | | | | | |
| | Placebo | ████████ | 6,78 | 7,42 | 47 339 | 1,61 | 1,74 | 29 376 | -2,1% |
| TP8 (DM2 au décès) : gamma généralisée | Osimertinib | ████████ | 8,38 | 9,14 | | | | | |
| | Placebo | ████████ | 6,75 | 7,38 | 48 989 | 1,64 | 1,77 | 29 906 | -0,4% |
| Utilités similaires au modèle de Kadcyła® | Osimertinib | ████████ | 7,17 | 9,15 | | | | | |
| | Placebo | ████████ | 5,64 | 7,40 | 48 874 | 1,53 | 1,76 | 31 942 | +6,4% |
| Utilités arbitraires | Osimertinib | ████████ | 7,10 | 9,15 | | | | | |
| | Placebo | ████████ | 5,32 | 7,40 | 48 874 | 1,79 | 1,76 | 27 340 | -8,9% |
| Utilités ajustées sur l'âge | Osimertinib | ████████ | 8,11 | 9,15 | | | | | |
| | Placebo | ████████ | 6,54 | 7,40 | 48 874 | 1,54 | 1,76 | 31 741 | +5,7% |
| Utilité (DF/LRR : EQ-5D-3L et préférences UK) | Osimertinib | ████████ | 7,59 | 9,15 | | | | | |
| | Placebo | ████████ | 6,27 | 7,40 | 48 874 | 1,32 | 1,76 | 37 026 | +23,4% |
| Durée maximale de traitement de 2 ans | Osimertinib | ████████ | 8,40 | 9,15 | | | | | |
| | Placebo | ████████ | 6,77 | 7,40 | 8 775 | 1,63 | 1,76 | 5 389 | -82,0% |
| Durée maximale de traitement de 4 ans | Osimertinib | ████████ | 8,40 | 9,15 | | | | | |
| | Placebo | ████████ | 6,77 | 7,40 | 84 396 | 1,63 | 1,76 | 51 832 | +72,7% |
| Prix Tagrisso® ██████% | Osimertinib | ██████ | 8,40 | 9,15 | | | | | |

| Nom de l'analyse complémentaire | Comparateur | Coût (€) | QALY | AVG | ΔCost (€) | ΔQALY | ΔAVG | RDCR (€/QALY) | Variation du RDCR (€/QALY) |
|---------------------------------|-------------|----------|------|------|-----------|-------|------|---------------|----------------------------|
| | Placebo | ██████ | 6,77 | 7,40 | 3 942 | 1,63 | 1,76 | 2 421 | -91,9% |
| Prix osimertinib (████ %) | Osimertinib | ██████ | 8,40 | 9,15 | | | | | |
| | Placebo | ██████ | 6,77 | 7,40 | 16 780 | 1,63 | 1,76 | 10 305 | -65,7% |
| Prix osimertinib (████ %) | Osimertinib | ██████ | 8,40 | 9,15 | | | | | |
| | Placebo | ██████ | 6,77 | 7,40 | 36 036 | 1,63 | 1,76 | 22 132 | -26,3% |
| Prix osimertinib (████ %) | Osimertinib | ██████ | 8,40 | 9,15 | | | | | |
| | Placebo | ██████ | 6,77 | 7,40 | 42 455 | 1,63 | 1,76 | 26 074 | -13,1% |
| Prix osimertinib (████ %) | Osimertinib | ██████ | 8,40 | 9,15 | | | | | |
| | Placebo | ██████ | 6,77 | 7,40 | 45 665 | 1,63 | 1,76 | 28 045 | -6,6% |

Tableau 34. Analyses de sensibilité complémentaires menées pour l'analyse de référence

| Nom de l'analyse complémentaire | Comparateur | Coût (€) | QALY | AVG | ΔCost (€) | ΔQALY | ΔAVG | RDCR (€/QALY) | Variation du RDCR (€/QALY) |
|---|-------------|----------|-------|-------|-----------|-------|------|---------------|----------------------------|
| Analyse de référence | Osimertinib | ██████ | 8,40 | 9,15 | | | | | |
| | Placebo | ██████ | 6,77 | 7,40 | 48 874 | 1,63 | 1,76 | 30 017 | |
| Actualisation 0,0 % | Osimertinib | ██████ | 9,79 | 10,68 | | | | | |
| | Placebo | ██████ | 7,74 | 8,46 | 42 842 | 2,06 | 2,22 | 20 821 | -30,6% |
| Actualisation 4,0 % | Osimertinib | ██████ | 7,71 | 8,40 | | | | | |
| | Placebo | ██████ | 6,28 | 6,87 | 51 792 | 1,42 | 1,53 | 36 380 | +21,2% |
| Horizon temporel : 20 ans | Osimertinib | ██████ | 9,64 | 10,51 | | | | | |
| | Placebo | ██████ | 7,44 | 8,13 | 47 649 | 2,20 | 2,38 | 21 656 | -27,9% |
| Horizon temporel : vie entière | Osimertinib | ██████ | 10,69 | 11,65 | | | | | |
| | Placebo | ██████ | 7,99 | 8,73 | 47 229 | 2,71 | 2,93 | 17 455 | -41,8% |
| Taux de patients en rémission complète : 100% | Osimertinib | ██████ | 8,44 | 9,20 | | | | | |
| | Placebo | ██████ | 6,78 | 7,42 | 49 621 | 1,65 | 1,78 | 30 053 | +0,1 % |
| Taux de patients en rémission complète : 50% | Osimertinib | ██████ | 8,08 | 8,82 | | | | | |
| | Placebo | ██████ | 6,64 | 7,26 | 43 741 | 1,44 | 1,55 | 30 374 | +1,2% |
| Taux de patients en rémission complète : 25% | Osimertinib | ██████ | 7,93 | 8,66 | | | | | |
| | Placebo | ██████ | 6,58 | 7,20 | 41 829 | 1,35 | 1,45 | 31 032 | +3,4 % |

| Nom de l'analyse complémentaire | Comparateur | Coût (€) | QALY | AVG | ΔCost (€) | ΔQALY | ΔAVG | RDCR (€/QALY) | Variation du RDCR (€/QALY) |
|--|-------------|----------|------|------|-----------|-------|------|---------------|----------------------------|
| Absence de surrisque de la mortalité de la population générale française | Osimertinib | ██████ | 8,87 | 9,67 | | | | | |
| | Placebo | ██████ | 7,08 | 7,74 | 45 385 | 1,79 | 1,93 | 25 403 | -15,4% |
| TP1 (DF à LRR) : gamma généralisée | Osimertinib | ██████ | 8,29 | 9,04 | | | | | |
| | Placebo | ██████ | 6,71 | 7,34 | 47 663 | 1,58 | 1,70 | 30 230 | +0,7% |
| TP2 (DF à DM1) : lognormale | Osimertinib | ██████ | 8,13 | 8,86 | | | | | |
| | Placebo | ██████ | 6,55 | 7,17 | 42 932 | 1,57 | 1,70 | 27 286 | -9,1% |
| TP2 (DF à DM1) : loglogistique | Osimertinib | ██████ | 7,84 | 8,55 | | | | | |
| | Placebo | ██████ | 6,48 | 7,09 | 42 352 | 1,36 | 1,46 | 31 204 | +4,0 % |
| TP2 (DF à DM1) : Weibull | Osimertinib | ██████ | 7,62 | 8,32 | | | | | |
| | Placebo | ██████ | 6,40 | 7,00 | 41 168 | 1,22 | 1,32 | 33 781 | +12,5 % |
| TP4 (LRR à DM1): loglogistique | Osimertinib | ██████ | 8,30 | 9,06 | | | | | |
| | Placebo | ██████ | 6,65 | 7,27 | 43 725 | 1,66 | 1,79 | 26 354 | -12,2% |
| TP6 (DM1 à DM2) : gamma généralisée | Osimertinib | ██████ | 8,40 | 9,15 | | | | | |
| | Placebo | ██████ | 6,78 | 7,42 | 47 339 | 1,61 | 1,74 | 29 376 | -2,1% |
| TP8 (DM2 à décès) : gamma généralisée | Osimertinib | ██████ | 8,38 | 9,14 | | | | | |
| | Placebo | ██████ | 6,75 | 7,38 | 48 989 | 1,64 | 1,77 | 29 906 | -0,4% |
| Utilités similaires au modèle de Kadcyra® | Osimertinib | ██████ | 7,17 | 9,15 | | | | | |
| | Placebo | ██████ | 5,64 | 7,40 | 48 874 | 1,53 | 1,76 | 31 942 | +6,4% |
| Utilités arbitraires | Osimertinib | ██████ | 7,10 | 9,15 | | | | | |
| | Placebo | ██████ | 5,32 | 7,40 | 48 874 | 1,79 | 1,76 | 27 340 | -8,9% |
| Utilités ajustées sur l'âge | Osimertinib | ██████ | 8,11 | 9,15 | | | | | |
| | Placebo | ██████ | 6,54 | 7,40 | 48 874 | 1,54 | 1,76 | 31 741 | +5,7% |
| Utilité (DF/LRR: EQ-5D-3L et préférences UK) | Osimertinib | ██████ | 7,59 | 9,15 | | | | | |
| | Placebo | ██████ | 6,27 | 7,40 | 48 874 | 1,32 | 1,76 | 37 026 | +23,4% |
| Durée maximale de traitement de 2 ans | Osimertinib | ██████ | 8,40 | 9,15 | | | | | |
| | Placebo | ██████ | 6,77 | 7,40 | 8 775 | 1,63 | 1,76 | 5 389 | -82,0% |
| Durée maximale de traitement de 4 ans | Osimertinib | ██████ | 8,40 | 9,15 | | | | | |
| | Placebo | ██████ | 6,77 | 7,40 | 84 396 | 1,63 | 1,76 | 51 832 | +72,7% |
| Prix Tagrisso® █████ % | Osimertinib | ██████ | 8,40 | 9,15 | | | | | |
| | Placebo | ██████ | 6,77 | 7,40 | 3 942 | 1,63 | 1,76 | 2 421 | -91,9% |
| Prix Tagrisso® █████ % | Osimertinib | ██████ | 8,40 | 9,15 | | | | | |
| | Placebo | ██████ | 6,77 | 7,40 | 16 780 | 1,63 | 1,76 | 10 305 | -65,7% |

| Nom de l'analyse complémentaire | Comparateur | Coût (€) | QA LY | AV G | ΔCost (€) | ΔQA LY | ΔAV G | RDCR (€/QALY) | Variation du RDCR (€/QALY) |
|---------------------------------|-------------|------------|-------|------|-----------|--------|-------|---------------|----------------------------|
| Prix Tagrisso® [REDACTED] | Osimertinib | [REDACTED] | 8,40 | 9,15 | | | | | |
| | Placebo | [REDACTED] | 6,77 | 7,40 | 36 036 | 1,63 | 1,76 | 22 132 | -26,3% |
| Prix Tagrisso® [REDACTED] | Osimertinib | [REDACTED] | 8,40 | 9,15 | | | | | |
| | Placebo | [REDACTED] | 6,77 | 7,40 | 42 455 | 1,63 | 1,76 | 26 074 | -13,1% |
| Prix Tagrisso® [REDACTED] | Osimertinib | [REDACTED] | 8,40 | 9,15 | | | | | |
| | Placebo | [REDACTED] | 6,77 | 7,40 | 45 665 | 1,63 | 1,76 | 28 045 | -6,6% |

– Analyses de sensibilité en scénario selon les horizons temporels

Tableau 35. Distribution des patients par bras de traitement et par états de santé selon différents horizons temporels – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021

| Horizon temporel | Taux de patients dans l'état DF | Taux de patients dans l'état LR | Taux de patients dans l'état DM1 | Taux de patients dans l'état DM2 | Taux de patients décédés |
|--------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|--------------------------|
| Osimertinib | | | | | |
| 2 ans | 86 % | 4 % | 4 % | 2 % | 4 % |
| 3 ans | 76 % | 6 % | 5 % | 5 % | 8 % |
| 5 ans | 59 % | 8 % | 4 % | 8 % | 21 % |
| 10 ans | 52 % | 5 % | 0 % | 2 % | 41 % |
| 20 ans | 32 % | 3 % | 0 % | 0 % | 65 % |
| 25 ans | 18 % | 1 % | 0 % | 0 % | 81 % |
| Placebo + surveillance active | | | | | |
| 2 ans | 51 % | 10 % | 25 % | 7 % | 7 % |
| 3 ans | 39 % | 11 % | 25 % | 10 % | 15 % |
| 5 ans | 26 % | 11 % | 18 % | 12 % | 33 % |
| 10 ans | 23 % | 8 % | 3 % | 4 % | 63 % |
| 20 ans | 14 % | 4 % | 0 % | 0 % | 82 % |
| 25 ans | 8 % | 2 % | 0 % | 0 % | 90 % |

Tableau 36. Résultats actualisés des effets de santé en AVG et en QALY des 6 analyses de sensibilité sur l'HT pour les 2 bras - Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021

| Horizon temporel | Actualisés | Osimertinib | | Placebo + surveillance active | |
|------------------|------------|-------------|------|-------------------------------|------|
| | | AVG | QALY | AVG | QALY |
| HT = 25 ans | DF | 9,91 | 9,11 | 6,22 | 5,71 |
| | LR | 0,77 | 0,71 | 1,62 | 1,49 |
| | DM1 | 0,19 | 0,17 | 1,52 | 1,39 |

| Horizon temporel | Actualisés | Osímertinib | | Placebo + surveillance active | |
|------------------|------------|-------------|-------|-------------------------------|------|
| | | AVG | QALY | AVG | QALY |
| | DM2 | 0,42 | 0,37 | 0,94 | 0,83 |
| | EI | | 0,000 | | 0,00 |
| | Total | 11,29 | 10,36 | 10,29 | 9,42 |
| HT = 20 ans | DF | 9,19 | 8,44 | 4,79 | 4,40 |
| | LR | 0,71 | 0,65 | 1,19 | 1,09 |
| | DM1 | 0,19 | 0,17 | 1,35 | 1,24 |
| | DM2 | 0,42 | 0,37 | 0,79 | 0,70 |
| | EI | | 0,000 | | 0,00 |
| | Total | 10,51 | 9,64 | 8,13 | 7,44 |
| HT = 10 ans | DF | 6,20 | 5,70 | 3,48 | 3,20 |
| | LR | 0,45 | 0,41 | 0,79 | 0,73 |
| | DM1 | 0,18 | 0,16 | 1,29 | 1,19 |
| | DM2 | 0,37 | 0,33 | 0,69 | 0,61 |
| | EI | | 0,000 | | 0,00 |
| | Total | 7,20 | 6,60 | 6,25 | 5,72 |
| HT = 5 ans | DF | 3,89 | 3,58 | 2,46 | 2,26 |
| | LR | 0,21 | 0,19 | 0,42 | 0,38 |
| | DM1 | 0,14 | 0,13 | 0,96 | 0,88 |
| | DM2 | 0,18 | 0,16 | 0,35 | 0,30 |
| | EI | | 0,000 | | 0,00 |
| | Total | 4,43 | 4,06 | 4,19 | 3,84 |
| HT = 3 ans | DF | 2,69 | 2,47 | 1,89 | 1,74 |
| | LR | 0,08 | 0,08 | 0,21 | 0,19 |
| | DM1 | 0,07 | 0,06 | 0,57 | 0,53 |
| | DM2 | 0,05 | 0,04 | 0,14 | 0,12 |
| | EI | | 0,000 | | 0,00 |
| | Total | 2,88 | 2,65 | 2,82 | 2,58 |
| HT = 2 ans | DF | 1,93 | 1,77 | 1,48 | 1,36 |
| | LR | 0,04 | 0,03 | 0,11 | 0,11 |
| | DM1 | 0,03 | 0,02 | 0,33 | 0,31 |
| | DM2 | 0,01 | 0,01 | 0,05 | 0,05 |
| | EI | | 0,000 | | 0,00 |
| | Total | 2,00 | 1,84 | 1,98 | 1,82 |

Tableau 37. Coûts actualisés détaillés par poste de coût et par état de santé pour le bras Tagrisso® - Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021

| Horizon temporel | Coûts actualisés | Total | Coûts administration traitement | Coûts d'acquisition du traitement | Coûts de prise en charge | Coûts des EI | Coûts de fin de vie |
|------------------|------------------|--------------|---------------------------------|-----------------------------------|--------------------------|--------------|---------------------|
| HT = 25 ans | DF | 162 141,27 € | | | 13 631,14 € | 193,39 € | - |
| | LR | 6 410,22 € | | | 4 201,58 € | - | - |
| | DM1 | 4 334,45 € | | | 1 866,76 € | - | - |
| | DM2 | 5 446,90 € | | | 4 155,04 € | - | |
| | Décès | 2 320,61 € | | | | | 2 320,61 € |
| | Total | 180 653,45 € | | | 23 854,51 € | 193,39 € | 2 320,61 € |
| HT = 20 ans | DF | 162 141,27 € | | | 13 631,14 € | 193,39 € | |
| | LR | 6 078,60 € | | | 3 884,29 € | - | |
| | DM1 | 4 284,18 € | | | 1 851,28 € | - | |
| | DM2 | 5 387,81 € | | | 4 102,71 € | - | |
| | Décès | 1 986,27 € | | | | | 1 986,27 € |
| | Total | 179 878,14 € | | | 23 469,42 € | 193,39 € | 1 986,27 € |
| HT = 10 ans | DF | 162 141,27 € | | | 13 631,14 € | 193,39 € | |
| | LR | 4 585,77 € | | | 2 463,31 € | - | |
| | DM1 | 3 965,71 € | | | 1 752,78 € | - | |
| | DM2 | 4 879,90 € | | | 3 637,69 € | - | |
| | Décès | 1 371,53 € | | | | | 1 371,53 € |
| | Total | 176 944,18 € | | | 21 484,92 € | 193,39 € | 1 371,53 € |
| HT = 5 ans | DF | 162 141,27 € | | | 13 631,14 € | 193,39 € | |
| | LR | 3 172,48 € | | | 1 143,16 € | - | |
| | DM1 | 2 966,85 € | | | 1 416,90 € | - | |
| | DM2 | 2 831,41 € | | | 1 791,39 € | - | |
| | Décès | 736,47 € | | | | | 736,47 € |
| | Total | 171 848,49 € | | | 17 982,59 € | 193,39 € | 736,47 € |
| HT = 3 ans | DF | 157 912,50 € | | | 9 402,36 € | 193,39 € | |
| | LR | 1 682,44 € | | | 458,30 € | - | |
| | DM1 | 1 309,54 € | | | 644,67 € | - | |
| | DM2 | 919,75 € | | | 487,94 € | - | |
| | Décès | 292,62 € | | | | | 292,62 € |
| | Total | 162 116,84 € | | | 10 993,27 € | 193,39 € | 292,62 € |
| | DF | 115 158,01 € | | | 6 746,92 € | 193,39 € | |

| Horizon temporel | Coûts actualisés | Total | Coûts administration traitement | Coûts d'acquisition du traitement | Coûts de prise charge | de en | Coûts des EI | Coûts de fin de vie |
|------------------|------------------|--------------|---------------------------------|-----------------------------------|-----------------------|----------|--------------|---------------------|
| HT = 2 ans | LR | 928,40 € | | | 201,22 € | - | | |
| | DM1 | 550,95 € | | | 250,99 € | - | | |
| | DM2 | 248,31 € | | | 115,03 € | - | | |
| | Décès | 135,33 € | | | | | | 135,33 € |
| | Total | 117 020,99 € | | | 7 314,16 € | 193,39 € | 135,33 € | |

Tableau 38. Coûts actualisés détaillés par poste de coût et par état de santé pour le bras placebo + surveillance active – Source : rapport technique de l'industriel

| Horizon temporel | Coûts actualisés | Total | Coûts administration du traitement | Coûts d'acquisition du traitement | Coûts de prise en charge | Coûts des EI | Coûts de fin de vie |
|------------------|------------------|--------------|------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------|--------------|---------------------|
| HT = 25 ans | DF | 8 735,65 € | | | 8 626,48 € | 109,17 € | |
| | LR | 10 528,29 € | | | 6 967,11 € | - | |
| | DM1 | 100 233,75 € | | | 13 886,06 € | - | |
| | DM2 | 11 128,88 € | | | 8 184,60 € | - | |
| | Décès | 2 765,72 € | | | | | 2 765,72 € |
| | Total | 133 392,30 € | | | 37 664,25 € | 109,17 € | 2 765,72 € |
| HT = 20 ans | DF | 8 735,65 € | | | 8 626,48 € | 109,17 € | |
| | LR | 10 044,39 € | | | 6 492,42 € | - | |
| | DM1 | 99 814,06 € | | | 13 828,32 € | - | |
| | DM2 | 11 050,92 € | | | 8 119,86 € | - | |
| | Décès | 2 584,53 € | | | | | 2 584,53 € |
| | Total | 132 229,55 € | | | 37 067,08 € | 109,17 € | 2 584,53 € |
| HT = 10 ans | DF | 8 735,65 € | | | 8 626,48 € | 109,17 € | |
| | LR | 7 817,87 € | | | 4 315,81 € | - | |
| | DM1 | 95 096,92 € | | | 13 181,60 € | - | |
| | DM2 | 9 812,72 € | | | 7 045,56 € | - | |
| | Décès | 2 087,88 € | | | | | 2 087,88 € |
| | Total | 123 551,04 € | | | 33 169,46 € | 109,17 € | 2 087,88 € |
| HT = 5 ans | DF | 8 735,65 € | | | 8 626,48 € | 109,17 € | |
| | LR | 5 721,02 € | | | 2 280,47 € | - | |
| | DM1 | 70 440,99 € | | | 9 814,74 € | - | |
| | DM2 | 5 446,27 € | | | 3 543,36 € | - | |
| | Décès | 1 148,43 € | | | | | 1 148,43 € |
| | Total | 91 492,36 € | | | 24 265,06 € | 109,17 € | 1 148,43 € |
| HT = 3 ans | DF | 6 740,37 € | | | 6 631,20 € | 109,17 € | |
| | LR | 3 788,53 € | | | 1 155,10 € | - | |
| | DM1 | 41 714,31 € | | | 5 863,29 € | - | |
| | DM2 | 2 412,80 € | | | 1 398,65 € | - | |
| | Décès | 529,26 € | | | | | 529,26 € |
| | Total | 55 185,28 € | | | 15 048,24 € | 109,17 € | 529,26 € |
| HT = 2 ans | DF | 5 291,92 € | | | 5 182,75 € | 109,17 € | |
| | LR | 2 576,85 € | | | 623,39 € | - | |

| Horizon temporel | Coûts actualisés | Total | Coûts administration du traitement | Coûts d'acquisition du traitement | Coûts de prise en charge | Coûts des EI | Coûts de fin de vie |
|------------------|------------------|-------------|------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------|--------------|---------------------|
| | DM1 | 23 904,35 € | | | 3 401,84 € | - | |
| | DM2 | 1 057,28 € | | | 547,30 € | - | |
| | Décès | 254,54 € | | | | | 254,54 € |
| | Total | 33 084,94 € | | | 9 755,29 € | 109,17 € | 254,54 € |

Tableau 39. Résultats coût-utilité actualisés selon les horizons temporels – Source : rapport technique de l'industriel

| Nom de l'analyse de sensibilité | Résultats actualisés | Bras osimertinib + surveillance active | Bras placebo + surveillance active | Incrément | RDCR (€/QALY) | Variation avec l'analyse de référence |
|---------------------------------|----------------------|--|------------------------------------|-----------|---------------|---------------------------------------|
| HT = 25 ans | Coût total | 180 653 € | 133 392 € | 47 261 € | - | -39,1 % |
| | QALYs | 10,36 | 7,81 | 2,54 | 18 578 € | |
| HT = 20 ans | Coût total | 179 878 € | 132 230 € | 47 649 € | - | -28,9 % |
| | QALYs | 9,64 | 7,44 | 2,20 | 21 656 € | |
| HT = 10 ans | Coût total | 176 944 € | 123 551 € | 53 393 € | - | +101,4 % |
| | QALYs | 6,60 | 5,72 | 0,88 | 60 441 € | |
| HT = 5 ans | Coût total | 171 848 € | 91 492 € | 80 356 € | - | +1 020,6 % |
| | QALYs | 4,06 | 3,84 | 0,23 | 354 374 € | |
| HT = 3 ans | Coût total | 162 117 € | 55 185 € | 106 932 € | - | + 5 299,7 % |
| | QALYs | 2,65 | 2,58 | 0,07 | 1 620 838 € | |
| HT = 2 ans | Coût total | 117 021 € | 33 085 € | 83 936 € | - | +13 913,1 % |
| | QALYs | 1,84 | 1,82 | 0,02 | 4 206 314 € | |

Tableau 40. Résultats coût-efficacité actualisés selon les horizons temporels – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021

| Nom de l'analyse de sensibilité | Résultats actualisés | Bras osimertinib + surveillance active | Bras placebo + surveillance active | Incrément | RDCR (€/AVG) | Variation avec l'analyse de référence |
|---------------------------------|-----------------------|--|------------------------------------|-----------|--------------|---------------------------------------|
| HT = 25 ans | Coût total | 180 653 € | 133 392 € | 47 261 € | - | - 38,3 % |
| | Années de vie gagnées | 11,29 | 8,54 | 2,75 | 17 177 € | |
| HT = 20 ans | Coût total | 179 878 € | 132 230 € | 47 649 € | - | - 19,4 % |
| | Années de vie gagnées | 10,51 | 8,13 | 2,38 | 20 042 € | |
| HT = 10 ans | Coût total | 176 944 € | 123 551 € | 53 393 € | - | + 102,5 % |
| | Années de vie gagnées | 7,20 | 6,25 | 0,95 | 56 369 € | |

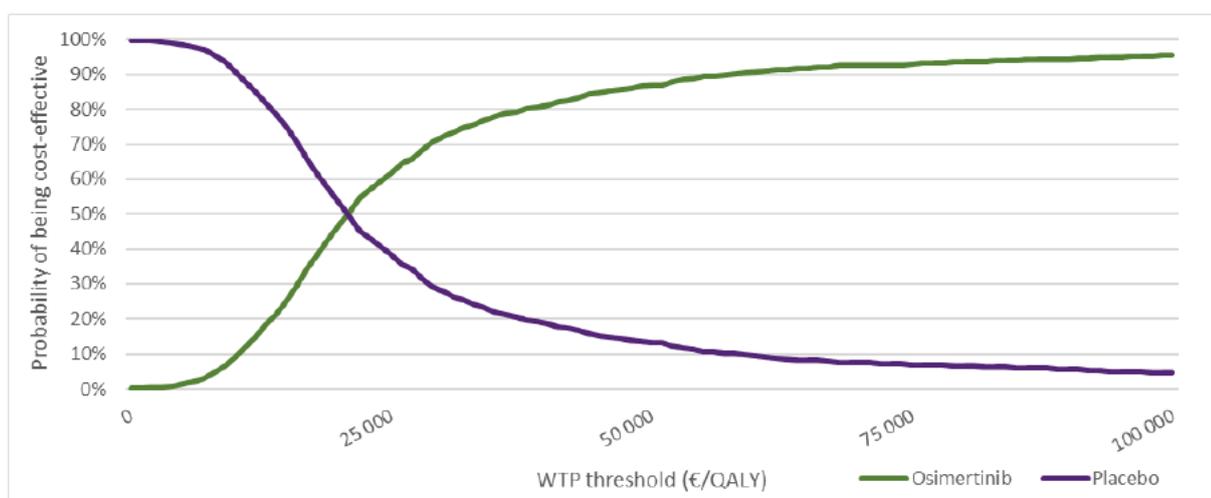
| Nom de l'analyse de sensibilité | Résultats actualisés | Bras osimertinib + surveillance active | Bras placebo + surveillance active | Incrément | RDCR (€/AVG) | Variation avec l'analyse de référence |
|---------------------------------|-----------------------|--|------------------------------------|-----------|--------------|---------------------------------------|
| HT = 5 ans | Coût total | 171 848 € | 91 492 € | 80 356 € | - | + 1 102,9 % |
| | Années de vie gagnées | 4,43 | 4,19 | 0,24 | 334 911 € | |
| HT = 3 ans | Coût total | 162 117 € | 55 185 € | 106 932 € | - | + 5 484,9 % |
| | Années de vie gagnées | 2,88 | 2,82 | 0,07 | 1 554 948 € | |
| HT = 2 ans | Coût total | 117 021 € | 33 085 € | 83 936 € | - | +14 885,2 % |
| | Années de vie gagnées | 2,00 | 1,98 | 0,02 | 4 008 307 € | |

4.2.2.3. Analyse de sensibilité probabiliste

Résultats

La Figure présente la courbe d'acceptabilité de l'analyse de référence.

Figure 23. Courbe d'acceptabilité de l'analyse de référence – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021



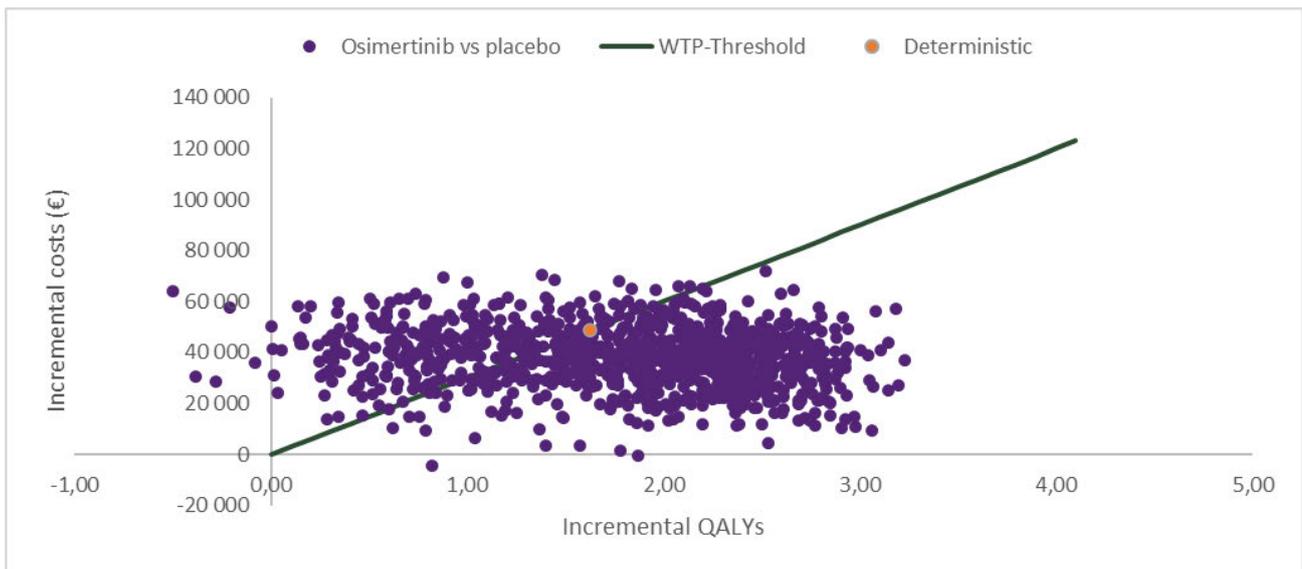
Le Tableau présente les estimations issues de l'analyse de sensibilité probabiliste pour l'analyse de référence.

Tableau 41. Résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021

| | Coût incrémental € | QALY incrémental | RDCR (€/QALY) | Variation par rapport à l'analyse de référence |
|--|--------------------|------------------|---------------|--|
| Analyse de référence | 48 874,35 € | 1,63 | 30 016,52 € | |
| Résultats moyens issus de l'analyse probabiliste | 38 216 € | 1,78 | 21 416 | -29,1 % |

La Figure 24 présente le plan coût-utilité des simulations de l'ASP de l'analyse de référence.

Figure 24. Plan coût-utilité des simulations de l'ASP de l'analyse de référence – Source : rapport technique de l'industriel



5. Complément D. Éléments de l'analyse d'impact budgétaire

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

Population d'analyse et population cible

Tableau 42. Paramètres de l'estimation de la population cible – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021

| | Stade IB | Stade II | Stade IIIA | Source |
|--|----------|----------|------------|---|
| % de patients diagnostiqué au stade | 4,2% | 8 % | 14 % | Dayen 2017 |
| % de patients dont la tumeur est résécable | 81 % | 81 % | 37 % | Étude de marché 2020 (90 médecins panel de 1672 patients) |
| % patients dont la tumeur a été complètement réséquée | 97,6% | 91,9 % | 87,4 % | Osarogiagbon et al. 2016 |
| % de positivité de la mutation activatrice de l'EGFR | 11 % | | | Balesi et al. 2016 |
| Part de la délétion de l'exon 19 et de la substitution de l'exon 21 parmi les mutations EGFR | 85 % | | | Leduc et al. 2017, INCa 2010 |

Le **Tableau 43** présente les détails permettant d'estimer les populations incidentes pour les cinq années de l'analyse d'impact budgétaire. La croissance de la population incidente annuelle considérée correspond au taux d'incidence des CBNPC de +1,25 %, issu du dernier rapport de l'Institut National du Cancer (INCa) fondé sur les registres des cancers du réseau FRANCIM.

Tableau 43. Détails sur l'estimation des populations incidentes utilisées dans le modèle d'impact budgétaire en analyse de référence – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021

| Scénario avec le produit évalué | Année 1 | Année 2 | Année 3 | Année 4 | Année 5 |
|--|---------|---------|---------|---------|---------|
| Taux de croissance | 1,25% | 1,25% | 1,25% | 1,25% | 1,25% |
| Patients incidents CBNPC | 42 926 | 43 463 | 44 006 | 44 556 | 45 113 |
| Stade IB | | | | | |
| % diagnostiqué au stade IB | 4,2% | 4,2% | 4,2% | 4,2% | 4,2% |
| Diagnostiqué au stade IB | 1803 | 1825 | 1848 | 1871 | 1895 |
| % Patients dont la tumeur est résécable | 81% | 81% | 81% | 81% | 81% |
| % Patients dont la tumeur a été complètement réséquée (R0) | 97,6% | 97,6% | 97,6% | 97,6% | 97,6% |
| Total patients stade IB d'intérêt | 1425 | 1443 | 1461 | 1479 | 1498 |
| Stade II | | | | | |

| Scénario avec le produit évalué | Année 1 | Année 2 | Année 3 | Année 4 | Année 5 |
|--|---------|---------|---------|---------|---------|
| % Diagnostiqué au stade II | 8,0% | 8,0% | 8,0% | 8,0% | 8,0% |
| Diagnostiqué au stade II | 3434 | 3477 | 3520 | 3564 | 3609 |
| % Patients dont la tumeur est résécable | 81% | 81% | 81% | 81% | 81% |
| % Patients dont la tumeur a été complètement réséquée (R0) | 90,9% | 90,9% | 90,9% | 90,9% | 90,9% |
| Total patients stade II d'intérêt | 2528 | 2560 | 2592 | 2624 | 2657 |
| Stade IIIA | | | | | |
| % Diagnostiqué au stade IIIA | 14,0% | 14,0% | 14,0% | 14,0% | 14,0% |
| Diagnostiqué au stade IIIA | 6010 | 6085 | 6161 | 6238 | 6316 |
| % Patients dont la tumeur est résécable | 37% | 37% | 37% | 37% | 37% |
| % Patients dont la tumeur a été complètement réséquée (R0) | 87,4% | 87,4% | 87,4% | 87,4% | 87,4% |
| Total patients stade III A d'intérêt | 1943 | 1968 | 1992 | 2017 | 2042 |
| Total patients intérêt (IB + II + IIIA) | 5896 | 5971 | 6045 | 6120 | 6197 |
| % de positivité de la mutation activatrice de l'EGFR | 11% | 11% | 11% | 11% | 11% |
| Part de la délétion de l'exon 19 et de la substitution de l'exon 21 parmi les mutations EGFR | 85% | 85% | 85% | 85% | 85% |
| N. CBNPC EGFR m, exon 19 et 21 : nombre de patients incidents pour l'analyse de référence | 551 | 558 | 565 | 572 | 579 |

5.2. Méthode et hypothèses

Parts de marché

Tableau 44. Distribution des parts de marché dans le scénario sans osimertinib – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021

| Scénario sans osimertinib | Année 1 | Année 2 | Année 3 | Année 4 | Année 5 |
|--|---------|---------|---------|---------|---------|
| Part de marché - surveillance active (%) | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% |
| Total | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% |

Tableau 45. Distribution des parts de marché dans le scénario avec osimertinib – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021

| Scénario avec osimertinib | Année 1 | Année 2 | Année 3 | Année 4 | Année 5 |
|--|---------|---------|---------|---------|---------|
| Nombre de patients incidents pour l'analyse de référence | 551 | 558 | 565 | 572 | 579 |
| Taux moyen annuel de patients testés | 58,0% | 79,0% | 84,0% | 84,0% | 84,0% |
| Nombre incident testé | 322 | 441 | 475 | 481 | 487 |
| Part de marché de osimertinib (%) | | | | | |
| Part de marché totale – bras osimertinib (taux de patients testés + part de marché de osimertinib) | | | | | |
| Part de marché – bras placebo + surveillance active | | | | | |
| Nombre de patients incidents initiés par osimertinib | 41,9 | 138,5 | 257,6 | 308,7 | 333,4 |
| Nombre de patients cumulés traités par osimertinib | 41,9 | 171,3 | 396,1 | 609,7 | 759,8 |

Estimation du taux de recherche de mutation de l'EGFR

L'estimation de 58% repose sur une étude de marché réalisée du 27 novembre 2020 au 28 janvier 2021, et ayant recueilli 553 cas patients avec un CBNPC (Ib, II et III) opérés EGFRm ou non testé, auprès de 80 médecins (43 oncologues, 28 pneumologues et 9 chirurgiens thoraciques). Pour chaque stade, il a été demandé à chaque médecin, le pourcentage de ses patients ayant un CBNPC au stade précoce chez qui le statut EGFR était recherché. Les 79 répondants à cette question testent en moyenne 48% de leurs patients au stade Ib, 52% de leurs patients au stade II, et 72% de leurs patients stade IIIa. En pondérant cela par la part de chaque stade dans la population réséquée (voir tableau ci-joint), nous obtenons un taux de recherche de mutation EGFR estimé à 58%.

Tableau 46. Pondération utilisée pour le calcul du taux de recherche de la mutation EGFR - Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021

| | Stade Ib | Stade II | | Stade IIIa |
|--|----------|----------|--|------------|
| Part dans la population CBNPC (A) | 4,2% | 8,0% | | 14,0% |
| Taux de résection (B) | 81% | 81% | | 37% |
| Part dans la population CBNPC stade précoce réséquée (C = A x B / Somme des A x B) | 22,6% | 43% | | 34,4% |

Le taux plafond de recherche de mutation EGFR est établi à 84%, plateau observé actuellement dans le stade métastatique.

Le 84% a été calculé en calculant la moyenne :

- Des résultats d’une étude de marché réalisée entre le 1er décembre 2020 et le 27 janvier 2021, auprès de 80 médecins, et ayant recueilli 554 cas patients CBNPC EGFRm actuellement traités par un traitement systémique en 1L. Il a été observé un taux de recherche de mutation EGFR de 97% chez les patients non-épidermoïdes, et 43% chez les épidermoïdes. Sachant que les épidermoïdes représentent environ 20% des CBNPC (13), nous obtenons un taux de recherche de mutation EGFR à 86%
- Du taux de recherche de mutation EGFR issu de la base OncoDynamics d’IQVIA, de 82% au Q1’21.

Ce plateau est atteint courant année 2 (donc en moyenne annuelle en année 3).

5.3. Mesure et valorisation des coûts

Coûts des tests de mutation de l’EGFR

Dans le scénario avec TAGRISSO, l’industriel suppose que la totalité des patients effectue un test de mutation de l’EGFR au stade précoce de la maladie. Tandis que dans le scénario sans TAGRISSO, l’industriel suppose qu’aucun patient ne l’effectue en stade précoce de la maladie. Le test sera effectué lors de la mise sous traitement pour une récurrence métastatique, compte tenu de l’indication des inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) anti-EGFR à ce stade de la maladie et des recommandations à privilégier un ITK chez les patients présentant une mutation de l’EGFR.

La nature et la fréquence du test de mutation EGFR chez les patients atteints de CBNPC de stade IB – IIIA avec mutations activatrices de l’EGFR par délétion de l’exon 19 ou substitution de l’exon 21 (L858R) ont été estimées selon des avis d’experts. Les tarifs ont été extraits du référentiel des actes innovants hors nomenclature de biologie et d’anatomopathologie (RIHN) (version 2021 en vigueur au 04/05/2021).

Tableau 47. Coût unitaire du test EGFR – Source : rapport technique de l’industriel – Novembre 2021

| Actes techniques | Code acte RIHN V2021 | Libellé de l’acte | Coût maximal (€) | Source |
|--------------------|----------------------|---------------------------|------------------|--|
| Test mutation EGFR | N504 | Séquençage EGFR : 4 exons | 315,90 € | RIHN version 2021 (en vigueur le 04.05.2021) |

5.4. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

5.4.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

Populations rejointes simulées par le modèle

Tableau 48. Effectifs des populations rejointes sur 5 ans par traitement – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021

| Populations | Produit | Année 1 | Année 2 | Année 3 | Année 4 | Année 5 | Cumul |
|----------------------------------|---------------------|---------|---------|---------|---------|---------|-------|
| Population cible | | 551 | 558 | 565 | 572 | 579 | 2827 |
| Scénario SANS Osimertinib | | | | | | | |
| Population re-jointe | Surveillance active | 551 | 558 | 565 | 572 | 579 | 2827 |
| Scénario AVEC Osimertinib | | | | | | | |
| Population incidente | Osimertinib | | | | | | |

Coûts totaux et désagrégés par poste

– Scénario sans osimertinib

Tableau 49. Coût total par poste, par an et par état de santé pour les cinq années (scénario sans osimertinib) – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021

| | État DFS | État LR | État DM1 | État DM2 | Total |
|---------------------------------|--------------|------------|--------------|------------|--------------|
| Année 1 | | | | | |
| Coût d'administration (€) | | | | | |
| Coût d'acquisition (€) | | | | | |
| Coût de suivi de la maladie (€) | 1 409 418,30 | 67 392,05 | 284 968,74 | 15 405,30 | 1 777 184,39 |
| Coût lié au test EGFR (€) | - | - | - | - | - |
| Coût lié aux EI (€) | - | - | - | - | - |
| Total (€) | | | | | |
| Année 2 | | | | | |
| Coût d'administration (€) | | | | | |
| Coût d'acquisition (€) | | | | | |
| Coût de suivi de la maladie (€) | 2 414 493,82 | 272 073,23 | 1 162 194,14 | 156 236,07 | 4 004 997,26 |

| | État DFS | État LR | État DM1 | État DM2 | Total |
|---------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Coût lié au test EGFR (€) | - | - | 29 443,45 | - | 29 443,45 |
| Coût lié aux EI | - | - | - | - | - |
| Total (€) | | | | | |
| Année 3 | | | | | |
| Coût d'administration (€) | | | | | |
| Coût d'acquisition (€) | | | | | |
| Coût de suivi de la maladie (€) | 3 175 889,47 | 537 117,73 | 2 182 174,07 | 452 448,18 | 6 347 629,45 |
| Coût lié au test EGFR (€) | - | - | 74 694,99 | - | 74 694,99 |
| Coût lié aux EI | - | - | - | - | - |
| Total | | | | | |
| Année 4 | | | | | |
| Coût d'administration (€) | | | | | |
| Coût d'acquisition (€) | | | | | |
| Coût de suivi de la maladie (€) | 3 215 588,09 | 828 942,57 | 3 143 250,41 | 849 801,67 | 8 037 582,75 |
| Coût lié au test EGFR (€) | - | - | 120 718,17 | - | 120 718,17 |
| Coût lié aux EI (€) | - | - | - | - | - |
| Total | | | | | |
| Année 5 | | | | | |
| Coût d'administration (€) | | | | | |
| Coût d'acquisition (€) | | | | | |
| Coût de suivi de la maladie (€) | 3 255 782,94 | 1 132 688,24 | 3 979 962,59 | 1 288 324,15 | 9 656 757,92 |
| Coût lié au test EGFR (€) | - | - | 162 054,49 | - | 162 054,49 |
| Coût lié aux EI (€) | - | - | - | - | - |

| | État DFS | État LR | État DM1 | État DM2 | Total |
|--|---------------|---------------|----------------|--------------|----------------|
| Total | | | | | |
| Total par poste de coûts et par état de santé | | | | | |
| Coût d'administration (€) | | | | | |
| Coût d'acquisition (€) | | | | | |
| Coût de suivi de la maladie (€) | 13 471 172,61 | 2 838 213,82 | 10 752 549,96 | 2 762 215,37 | 29 824 151,77 |
| Coût lié au test EGFR (€) | - | - | 386 911,10 | - | 386 911,10 |
| Coût lié aux EI (€) | - | - | - | - | - |
| Total (€) | | | | | |
| Total par état de santé | | | | | |
| Coût total (€) | 13 471 172,61 | 12 820 942,31 | 109 499 153,59 | 7 869 490,41 | 143 660 758,92 |

Tableau 50. Coût total annuel par poste pour les cinq années (scénario sans osimertinib) – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021

| | Année 1 | Année 2 | Année 3 | Année 4 | Année 5 | Total (€) |
|--------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|---------------|
| Administration (€) | | | | | | |
| Acquisition (€) | | | | | | |
| Suivi de la maladie (€) | 1 777 184,39 | 4 004 997,26 | 6 347 629,45 | 8 037 582,75 | 9 656 757,92 | 29 824 151,77 |
| Test EGFR (€) | - | 29 443,45 | 74 694,99 | 120 718,17 | 162 054,49 | 386 911,10 |
| EI (€) | - | - | - | - | - | - |
| Total (€) | | | | | | |

– Scénario avec osimertinib

Tableau 51. Coût total par poste et par an pour les cinq années pour la population recevant osimertinib – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021

| | État DFS | État LR | État DM1 | État DM2 | Total |
|---------------------------------|--------------|-----------|-----------|-----------|--------------|
| Année 1 | | | | | |
| Coût d'administration (€) | | | | | |
| Coût d'acquisition (€) | | | | | |
| Coût de suivi de la maladie (€) | 112 559,53 | 1 013,84 | 393,18 | 22,98 | 113 989,54 |
| Coût lié au test EGFR (€) | 13 133,47 | - | - | - | 13 133,47 |
| Coût lié aux EI (€) | 12 944,22 | - | - | - | 12 944,22 |
| Total (€) | | | | | |
| Année 2 | | | | | |
| Coût d'administration (€) | | | | | |
| Coût d'acquisition (€) | | | | | |
| Coût de suivi de la maladie(€) | 473 493,07 | 8 675,70 | 8 431,95 | 1 326,62 | 491 927,34 |
| Coût lié au test EGFR (€) | 43 748,17 | - | - | - | 43 748,17 |
| Coût lié aux EI (€) | 43 117,76 | - | - | - | 43 117,76 |
| Total (€) | | | | | |
| Année 3 | | | | | |
| Coût d'administration (€) | | | | | |
| Coût d'acquisition (€) | | | | | |
| Coût de suivi de la maladie (€) | 1 111 701,76 | 33 204,16 | 44 424,81 | 10 905,90 | 1 200 236,64 |
| Coût lié au test EGFR (€) | 81 447,41 | - | - | - | 81 447,41 |
| Coût lié aux EI ((€) | 80 273,76 | - | - | - | 80 273,76 |
| Total ((€)) | | | | | |

| | État DFS | État LR | État DM1 | État DM2 | Total |
|--|--------------|------------|------------|------------|--------------|
| Anée 4 | | | | | |
| Coût d'administration (€) | | | | | |
| Coût d'acquisition (€) | | | | | |
| Coût de suivi de la maladie (€) | 1 731 201,22 | 83 369,03 | 132 240,03 | 44 376,87 | 1 991 187,15 |
| Coût lié au test EGFR (€) | 97 500,65 | - | - | - | 97 500,65 |
| Coût lié aux EI (€) | 96 095,68 | - | - | - | 96 095,68 |
| Total (€) | | | | | |
| Année 5 (€) | | | | | |
| Coût d'administration (€) | | | | | |
| Coût d'acquisition (€) | | | | | |
| Coût de suivi de la maladie (€) | 2 163 857,66 | 159 361,08 | 276 107,39 | 119 483,16 | 2 718 809,29 |
| Coût lié au test EGFR (€) | 105 331,46 | - | - | - | 105 331,46 |
| Coût lié aux Eis (€) | 103 813,64 | - | - | - | 103 813,64 |
| Total (€) | | | | | |
| Total par poste de coûts et par état de santé (€) | | | | | |
| Coût d'administration (€) | | | | | |
| Coût d'acquisition (€) | | | | | |
| Coût de suivi de la maladie (€) | 5 592 813,25 | 285 623,81 | 461 597,36 | 176 115,54 | 6 516 149,96 |
| Coût lié au test EGFR (€) | 341 161,17 | - | - | - | 341 161,17 |
| Coût lié aux EI | 336 245,07 | - | - | - | 336 245,07 |
| Total (€) | | | | | |
| Total par état de santé (€) | | | | | |
| Coût total (€) | | | | | |

Tableau 52. Coût total annuel par poste pour les cinq années pour les patients recevant osimertinib – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021

| | Année 1 | Année 2 | Année 3 | Année 4 | Année 5 | Total |
|---------------------------------|------------|------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Coût d'administration (€) | | | | | | |
| Coût d'acquisition (€) | | | | | | |
| Coût de suivi de la maladie (€) | 113 989,54 | 491 927,34 | 1 200 236,64 | 1 991 187,15 | 2 718 809,29 | 6 516 149,96 |
| Coût lié au test EGFR (€) | 13 133,47 | 43 748,17 | 81 447,41 | 97 500,65 | 105 331,46 | 341 161,17 |
| Coût lié aux Eis (€) | 12 944,22 | 43 117,76 | 80 273,76 | 96 095,68 | 103 813,64 | 336 245,07 |
| Total (€) | | | | | | |

Tableau 53. Coût total par poste et par an pour les cinq années pour la population uniquement sous surveillance active – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021

| | État DFS | État LR | État DM1 | État DM2 | Total |
|---------------------------------|--------------|------------|--------------|-----------|--------------|
| Année 1 | | | | | |
| Coût d'administration (€) | | | | | |
| Coût d'acquisition (€) | | | | | |
| Coût de suivi de la maladie (€) | 1 303 148,16 | 62 310,69 | 263 482,10 | 14 243,74 | 1 643 184,68 |
| Coût lié au test EGFR (€) | - | - | - | - | - |
| Coût lié aux EI (€) | - | - | - | - | - |
| Total (€) | | | | | |
| Année 2 (€) | | | | | |
| Coût d'administration (€) | | | | | |
| Coût d'acquisition (€) | | | | | |
| Coût de suivi de la maladie (€) | 1 986 048,94 | 239 777,55 | 1 024 746,97 | 41 762,75 | 3 392 336,20 |
| Coût lié au test EGFR (€) | - | - | 27 223,41 | - | 27 223,41 |
| Coût lié aux EI | - | - | - | - | - |
| Total (€) | | | | | |

| | État DFS | État LR | État DM1 | État DM2 | Total |
|--|--------------|------------|--------------|--------------|----------------|
| Année 3 | | | | | |
| Coût d'administration (€) | | | | | |
| Coût d'acquisition (€) | | | | | |
| Coût de suivi de la maladie (€) | 2 213 709,34 | 434 681,37 | 1 753 683,28 | 387 734,81 | 4 789 808,80 |
| Coût lié au test EGFR (€) | - | - | 63 915,73 | - | 63 915,73 |
| Coût lié aux EI (€) | - | - | - | - | - |
| Total | | | | | |
| Année 4 | | | | | |
| Coût d'administration (€) | | | | | |
| Coût d'acquisition (€) | | | | | |
| Coût de suivi de la maladie (€) | 1 781 274,58 | 608 693,61 | 2 252 278,60 | 671 976,46 € | 5 314 223,25 € |
| Coût lié au test EGFR (€) | - | - | 92 277,86 | - | 92 277,86 |
| Coût lié aux EI (€) | - | - | - | - | - |
| Total | | | | | |
| Année 5 | | | | | |
| Coût d'administration (€) | | | | | |
| Coût d'acquisition (€) | | | | | |
| Coût de suivi de la maladie (€) | 1 508 840,09 | 761 762,33 | 2 553 795,90 | 932 048,47 | 5 756 446,78 |
| Coût lié au test EGFR (€) | - | - | 110 258,36 | - | 110 258,36 |
| Coût lié aux EI (€) | - | - | - | - | - |
| Total (€) | | | | | |
| Total par poste de coûts et par état de santé (€) | | | | | |
| Coût d'administration (€) | | | | | |
| Coût d'acquisition (€) | | | | | |

| | État DFS | État LR | État DM1 | État DM2 | Total |
|---------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|---------------|
| Coût de suivi de la maladie (€) | 8 793 021,10 | 2 107 225,54 | 7 847 986,84 | 2 147 766,22 | 20 895 999,71 |
| Coût lié au test EGFR (€) | - | - | 293 675,37 | - | 293 675,37 |
| Coût lié aux EI(€) | - | - | - | - | - |
| Total (€) | | | | | |
| Total par état de santé (€) | | | | | |
| Coût total (€) | | | | | |

Tableau 54. Coût total annuel par poste pour les cinq années pour les patients uniquement sous surveillance active – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021

| | Année 1 | Année 2 | Année 3 | Année 4 | Année 5 | Total |
|---------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|---------------|
| Coût d'administration (€) | | | | | | |
| Coût d'acquisition (€) | | | | | | |
| Coût de suivi de la maladie (€) | 1 643 184,68 | 3 392 336,20 | 4 789 808,80 | 5 314 223,25 | 5 756 446,78 | 20 895 999,71 |
| Coût lié au test EGFR (€) | - | 27 223,41 | 63 915,73 | 92 277,86 | 110 258,36 | 293 675,37 |
| Coût lié aux EI (€) | - | - | - | - | - | - |
| Total (€) | | | | | | |

Tableau 55. Coût total par poste et par an pour les cinq années pour la population du scénario avec osimertinib (recevant osimertinib + uniquement sous surveillance active) – Source : rapport technique de l'industriel 6 Novembre 2021

| | État DFS | État LR | État DM1 | État DM2 | Total |
|---------------------------------|--------------|------------|--------------|------------|--------------|
| Année 1 | | | | | |
| Coût d'administration (€) | | | | | |
| Coût d'acquisition (€) | | | | | |
| Coût de suivi de la maladie (€) | 1415 707,69 | 63 324,53 | 263 875,28 | 14 266,72 | 1 757 174,22 |
| Coût lié au test EGFR (€) | 13 133,47 | - | - | - | 13 133,47 |
| Coût lié aux EI (€) | 12 944,22 | - | - | - | 12 944,22 |
| Total (€) | | | | | |
| Année 2 (€) | | | | | |
| Coût d'administration (€) | | | | | |
| Coût d'acquisition (€) | | | | | |
| Coût de suivi de la maladie (€) | 2459542,01 | 248 453,24 | 1033 178,91 | 143 089,37 | 3 884 263,54 |
| Coût lié au test EGFR (€) | 43 748,17 | - | 27 223,41 | - | 70 971,58 |
| Coût lié aux EI (€) | 43 117,76 | - | - | - | 43 117,76 |
| Total (€) | | | | | |
| Année 3 | | | | | |
| Coût d'administration (€) | | | | | |
| Coût d'acquisition (€) | | | | | |
| Coût de suivi de la maladie (€) | 3 325 411,11 | 467 885,53 | 1 798 108,09 | 398 640,71 | 5 990 045,43 |
| Coût lié au test EGFR (€) | 81 447,41 | - | 63 915,73 | - | 145 363,15 |
| Coût lié aux EI (€) | 80 273,76 | - | - | - | 80 273,76 |
| Total (€) | | | | | |
| Année 4 | | | | | |

| | État DFS | État LR | État DM1 | État DM2 | Total |
|--|---------------|--------------|----------------|--------------|---------------|
| Coût d'administration (€) | | | | | |
| Coût d'acquisition (€) | | | | | |
| Coût de suivi de la maladie (€) | 3 512 475,80 | 692 062,64 | 2 384 518,63 | 716 353,33 | 7 305 410,40 |
| Coût lié au test EGFR (€) | 97 500,65 | - | 92 277,86 | - | 189 778,52 |
| Coût lié aux EI (€) | 96 095,68 | - | - | - | 96 095,68 |
| Total | | | | | |
| Année 5 | | | | | |
| Coût d'administration (€) | | | | | |
| Coût d'acquisition (€) | | | | | |
| Coût de suivi de la maladie (€) | 3 672 697,74 | 921 123,41 | 2 829 903,29 | 1 051 531,63 | 8 475 256,07 |
| Coût lié au test EGFR (€) | 105 331,46 | - | 110 258,36 | - | 215 589,82 |
| Coût lié aux EI (€) | 103 813,64 | - | - | - | 103 813,64 |
| Total (€) | | | | | |
| Total par poste de coûts et par état de santé (€) | | | | | |
| Coût d'administration (€) | | | | | |
| Coût d'acquisition (€) | | | | | |
| Coût de suivi de la maladie (€) | 14 385 834,35 | 2 392 849,35 | 8 309 584,21 € | 2 323 881,76 | 27 412 149,67 |
| Coût lié au test EGFR (€) | 341 161,17 | - | 293 675,37 € | - | 634 836,54 |
| Coût lié aux EI (€) | 336 245,07 | - | - | - | 336 245,07 |
| Total (€) | | | | | |
| Total par état de santé (€) | | | | | |
| Coût total (€) | | | | | |

Tableau 56. Coût total annuel par poste pour les cinq années pour les patients du scénario avec osimertinib (recevant osimertinib ou uniquement sous surveillance active) – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021

| | Année 1 | Année 2 | Année 3 | Année 4 | Année 5 | Total |
|---------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|---------------|
| Coût d'administration (€) | | | | | | |
| Coût d'acquisition (€) | | | | | | |
| Coût de suivi de la maladie (€) | 1 757 174,22 | 3 884 263,54 | 5 990 045,43 | 7 305 410,40 | 8 475 256,07 | 27 412 149,67 |
| Coût lié au test EGFR (€) | 13 133,47 | 70 971,58 | 145 363,15 | 189 778,52 | 215 589,82 | 634 836,54 |
| Coût lié aux EI (€) | 12 944,22 | 43 117,76 | 80 273,76 | 96 095,68 | 103 813,64 | 336 245,07 |
| Total (€) | | | | | | |

Impact budgétaire

Tableau 57 . Impact budgétaire relatif à l'introduction de l'osimertinib sur 5 ans par poste de coût – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021

| | Année 1 | Année 2 | Année 3 | Année 4 | Année 5 | Total |
|---------------------------------|-------------|--------------|--------------|--------------|----------------|----------------|
| Coût d'administration (€) | | | | | | |
| Coût d'acquisition (€) | | | | | | |
| Coût de suivi de la maladie (€) | - 20 010,17 | - 120 733,72 | - 357 584,02 | - 732 172,35 | - 1 181 501,84 | - 2 412 002,10 |
| Coût lié au test EGFR (€) | 13 133,47 | 41 528,13 | 70 668,16 | 69 060,34 | 53 535,33 | 247 925,43 |
| Coût lié aux EI (€) | 12 944,22 | 43 117,76 | 80 273,76 | 96 095,68 | 103 813,64 | 336 245,07 |
| Total (€) | | | | | | |

Figure 25. Évolution de l'impact budgétaire de l'osimertinib sur les 5 ans de l'horizon temporel – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021

Impact budgétaire - Coûts incrémentaux

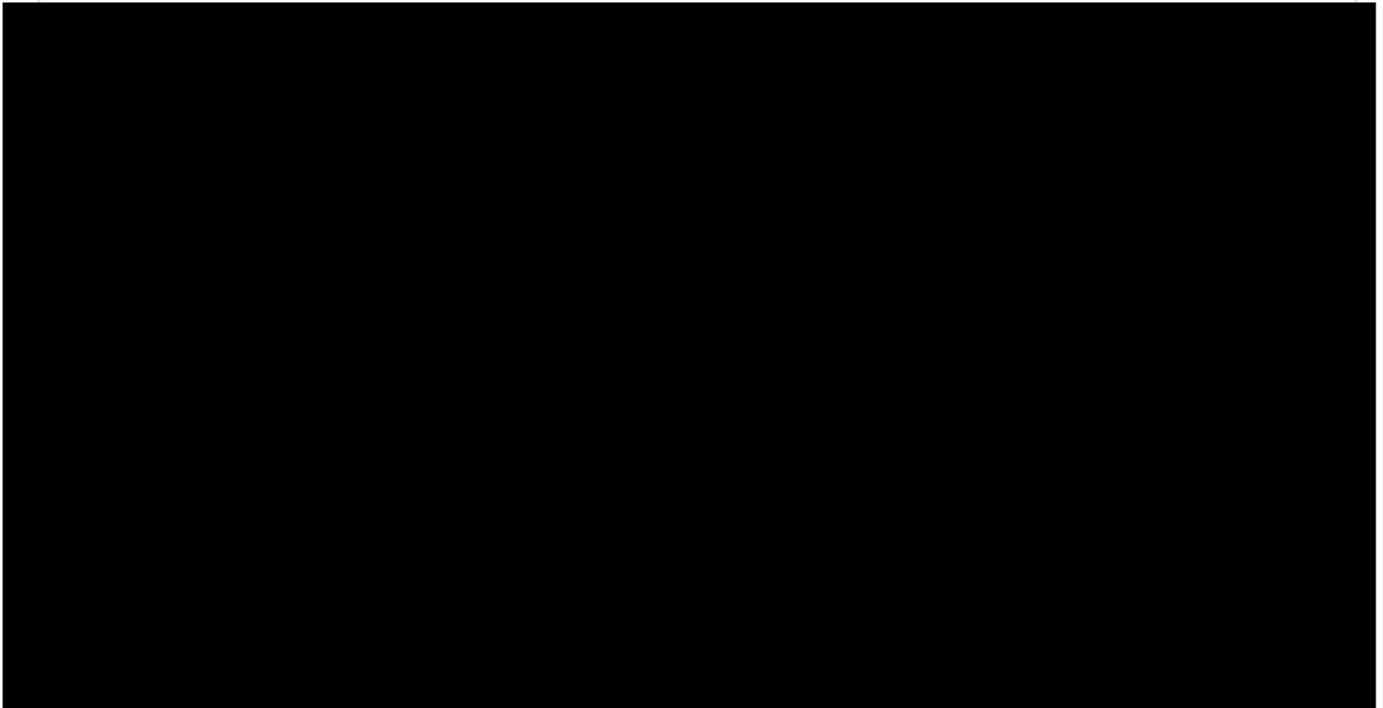


Tableau 58. Impact budgétaire relatif à l'introduction de l'osimertinib sur 5 ans par état de santé – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021

| | Année 1 | Année 2 | Année 3 | Année 4 | Année 5 | Total |
|-------|---------|---------|---------|---------|---------|-------|
| DF | | | | | | |
| LR | | | | | | |
| DM1 | | | | | | € |
| DM2 | | | | | | |
| Total | | | | | | |

5.4.2. Analyses de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire

Résultats

– Analyse de sensibilité déterministe de l'impact de la variabilité des paramètres d'entrée dans le modèle sur le RDCR

Tableau 59. Paramètres influençant le plus l'impact budgétaire -Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021

| Paramètre Valeur de référence : ████████ € | Impact budgétaire cumulé à 5 ans | | | |
|--|----------------------------------|---------------------|------------------|---------------------|
| | Borne inférieure | Δ avec l'IB de l'AR | Borne supérieure | Δ avec l'IB de l'AR |
| Osimertinib – Part de marché à l'année (€) | ██████████ | -6,3% | ██████████ | 6,3% |
| Coût d'acquisition dans l'état DM1 pour les patients uniquement sous « surveillance active » (€) | ██████████ | 6,0% | ██████████ | -6,0% |
| Osimertinib - Part de marché à l'année 4 (€) | ██████████ | -5,8% | ██████████ | 5,8% |
| Osimertinib - Part de marché à l'année 5 (€) | ██████████ | -3,9% | ██████████ | 3,9% |
| Osimertinib - Part de marché à l'année 2 (€) | ██████████ | -2,8% | ██████████ | 2,8% |
| Taux de Patients éligibles à une résection complète (€) | ██████████ | -2,0% | ██████████ | 2,0% |
| Part de patients au stade IB-III A (€) | ██████████ | -2,0% | ██████████ | 2,0% |
| Osimertinib - Part de marché à l'année 1 (€) | ██████████ | -0,7% | ██████████ | 0,7% |
| Coût d'une hospitalisation complète entrant dans le suivi de la maladie dans l'état DF (€) | ██████████ | 0,4% | ██████████ | -0,4% |
| Coût d'acquisition dans l'état LRR pour les patients uniquement sous « surveillance active » (€) | ██████████ | 0,3% | ██████████ | -0,3% |

– Analyses de sensibilité déterministe associées aux scénarios

- Diminution de la taille de population incidente cible de 10%

Tableau 60. Impact budgétaire relatif à l'introduction de osimertinib sur 5 ans (diminution de la taille de population incidente cible de 10%) – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021

| | Année 1 | Année 2 | Année 3 | Année 4 | Année 5 | Total |
|---------------------------------|-------------|--------------|--------------|--------------|----------------|----------------|
| Coût d'administration (€) | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ |
| Coût d'acquisition (€) | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ |
| Coût de suivi de la maladie (€) | - 18 009,15 | - 108 660,35 | - 321 825,62 | - 658 955,12 | - 1 063 351,66 | - 2 170 801,89 |
| Coût lié au test EGFR (€) | 11 820,12 | 37 375,32 | 63 601,34 | 62 154,31 | 48 181,80 | 223 132,89 |
| Coût lié aux EI (€) | 11 649,80 | 38 805,99 | 72 246,39 | 86 486,11 | 93 432,28 | 302 620,56 |
| Total (€) | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ |

- Augmentation de la taille de population incidente cible de 10%

Tableau 61. Impact budgétaire relatif à l'introduction de l'osimertinib sur 5 ans (Augmentation de la taille de population incidente cible de 10%) – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021

| | Année 1 | Année 2 | Année 3 | Année 4 | Année 5 | Total |
|---------------------------------|-------------|--------------|--------------|--------------|----------------|----------------|
| Coût d'administration (€) | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ |
| Coût d'acquisition (€) | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ |
| Coût de suivi de la maladie (€) | - 22 011,18 | - 132 807,09 | - 393 342,42 | - 805 389,59 | - 1 299 652,03 | - 2 653 202,31 |
| Coût lié au test EGFR (€) | 14 446,82 | 45 680,95 | 77 734,97 | 75 966,38 | 58 888,86 | 272 717,98 |
| Coût lié aux EI (€) | 14 238,64 | 47 429,54 | 88 301,14 | 105 705,25 | 114 195,01 | 369 869,58 |
| Total (€) | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ |

- Diminution de la taille de population incidente cible de 20%

Tableau 62. Impact budgétaire relatif à l'introduction de l'osimertinib sur 5 ans (Diminution de la taille de population incidente cible de 20%) – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021

| | Année 1 | Année 2 | Année 3 | Année 4 | Année 5 | Total |
|---------------------------------|-------------|-------------|--------------|--------------|--------------|----------------|
| Coût d'administration (€) | | | | | | |
| Coût d'acquisition (€) | | | | | | |
| Coût de suivi de la maladie (€) | - 16 008,13 | - 96 586,98 | - 286 067,22 | - 585 737,88 | - 945 201,48 | - 1 929 601,68 |
| Coût lié au test EGFR (€) | 10 506,78 | 33 222,51 | 56 534,53 | 55 248,28 | 42 828,26 | 198 340,35 |
| Coût lié aux EI (€) | 10 355,37 | 34 494,21 | 64 219,01 | 76 876,54 | 83 050,92 | 268 996,06 |
| Total (€) | | | | | | |

- Augmentation de la taille de population incidente cible de 20%

Tableau 63. Impact budgétaire relatif à l'introduction de l'osimertinib sur 5 ans (augmentation de la taille de population incidente cible de 20%) – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021

| | Année 1 | Année 2 | Année 3 | Année 4 | Année 5 | Total |
|---------------------------------|-------------|--------------|--------------|--------------|----------------|----------------|
| Coût d'administration (€) | | | | | | |
| Coût d'acquisition (€) | | | | | | |
| Coût de suivi de la maladie (€) | - 24 012,20 | - 144 880,46 | - 429 100,82 | - 878 606,82 | - 1 417 802,21 | - 2 894 402,52 |
| Coût lié au test EGFR (€) | 15 760,16 | 49 833,76 | 84 801,79 | 82 872,41 | 64 242,39 | 297 510,52 |
| Coût lié aux EI (€) | 15 533,06 | 51 741,32 | 96 328,52 | 115 314,82 | 124 576,37 | 403 494,08 |
| Total (€) | | | | | | |

– Retraitement par osimertinib

Tableau 64. Impact budgétaire relatif à l'introduction de osimertinib sur 5 ans (non-considération du retraitement par osimertinib) – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021

| | Année 1 | Année 2 | Année 3 | Année 4 | Année 5 | Total |
|---------------------------------|-------------|--------------|--------------|--------------|----------------|----------------|
| Coût d'administration (€) | | | | | | |
| Coût d'acquisition (€) | | | | | | |
| Coût de suivi de la maladie (€) | - 20 010,17 | - 120 733,72 | - 357 584,02 | - 732 172,35 | - 1 181 561,95 | - 2 412 062,21 |
| Coût lié au test EGFR (€) | 13133,47 | 41 528,13 | 70 668,16 | 69 060,34 | 53 535,33 | 247925,43 |
| Coût lié aux EI (€) | 12 944,22 | 43 117,76 | 80 273,76 | 96 095,68 | 103813,64 | 336245,07 |
| Total (€) | | | | | | |

– Variation du prix de l'osimertinib

- Diminution de -20%

Tableau 65. Impact budgétaire relatif à l'introduction de osimertinib sur 5 ans (diminution du prix de l'osimertinib de 20%) – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021

| | Année 1 | Année 2 | Année 3 | Année 4 | Année 5 | Total |
|---------------------------------|-------------|--------------|--------------|--------------|----------------|----------------|
| Coût d'administration (€) | | | | | | |
| Coût d'acquisition (€) | | | | | | |
| Coût de suivi de la maladie (€) | - 20 010,17 | - 120 733,72 | - 357 584,02 | - 732 172,35 | - 1 181 501,84 | - 2 412 002,10 |
| Coût lié au test EGFR (€) | 13 133,47 | 41 528,13 | 70 668,16 | 69 060,34 | 53 535,33 | 247 925,43 |
| Coût lié aux EI (€) | 12 944,22 | 43 117,76 | 80 273,76 | 96 095,68 | 103 813,64 | 336 245,07 |
| Total (€) | | | | | | |

– Diminution de 10%

Tableau 66. Impact budgétaire relatif à l'introduction de osimertinib sur 5 ans (diminution du prix de l'osimertinib de 10%) – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021

| | Année 1 | Année 2 | Année 3 | Année 4 | Année 5 | Total |
|---------------------------------|-------------|--------------|--------------|--------------|----------------|----------------|
| Coût d'administration (€) | | | | | | |
| Coût d'acquisition (€) | | | | | | |
| Coût de suivi de la maladie (€) | - 20 010,17 | - 120 733,72 | - 357 584,02 | - 732 172,35 | - 1 181 501,84 | - 2 412 002,10 |
| Coût lié au test EGFR (€) | 13 133,47 | 41 528,13 | 70 668,16 | 69 060,34 | 53 535,33 | 247 925,43 |
| Coût lié aux EI (€) | 12 944,22 | 43 117,76 | 80 273,76 | 96 095,68 | 103 813,64 | 336 245,07 |
| Total (€) | | | | | | |

- Diminution de 5%

Tableau 67. Impact budgétaire relatif à l'introduction de l'osimertinib sur 5 ans (diminution du prix de l'osimertinib de 5%) – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021

| | Année 1 | Année 2 | Année 3 | Année 4 | Année 5 | Total |
|---------------------------------|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|---------------|
| Coût d'administration (€) | | | | | | |
| Coût d'acquisition (€) | | | | | | |
| Coût de suivi de la maladie (€) | -20 010,17 | -120 733,72 | -357 584,02 | -732 172,35 | -1181501,84 | -2 412 002,10 |
| Coût lié au test EGFR (€) | 13 133,47 | 41 528,13 | 70 668,16 | 69 060,34 € | 53 535,33 | 247 925,43 |
| Coût lié aux EI (€) | 12 944,22 | 43 117,76 | 80 273,76 | 96 095,68 € | 103 813,64 | 336 245,07 |
| Total (€) | | | | | | |

- Variation des parts de marché

- Diminution des parts de marché de 15%

Tableau 68. Impact budgétaire relatif à une diminution de parts de marché de 15% - Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021

| | Année 1 | Année 2 | Année 3 | Année 4 | Année 5 | Total |
|---------------------------------|-------------|--------------|--------------|--------------|--------------|----------------|
| Coût d'administration (€) | | | | | | |
| Coût d'acquisition (€) | | | | | | |
| Coût de suivi de la maladie (€) | - 17 008,64 | - 102 623,66 | - 303 946,42 | - 622 346,50 | - 1004276,57 | - 2 050 201,79 |
| Coût lié au test EGFR (€) | 11 163,45 | 35 298,91 | 60 067,93 | 58 701,29 | 45 505,03 | 210 736,62 |
| Coût lié aux EI (€) | 11 002,58 | 36 650,10 | 68 232,70 | 81 681,33 | 88 241,60 | 285 808,31 |
| Total (€) | | | | | | |

- Augmentation des parts de marché de 15%

Tableau 69. Impact budgétaire relatif à une augmentation des parts de marché de 15% - Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021

| | Année 1 | Année 2 | Année 3 | Année 4 | Année 5 | Total |
|---------------------------------|-------------|--------------|-------------|--------------|----------------|----------------|
| Coût d'administration (€) | | | | | | |
| Coût d'acquisition (€) | | | | | | |
| Coût de suivi de la maladie (€) | - 23 011,69 | - 138 843,78 | - 411221,62 | - 841 998,20 | - 1 358 727,12 | - 2 773 802,42 |
| Coût lié au test EGFR (€) | 15 103,49 | 47 757,35 | 81 268,38 | 79 419,40 | 61 565,63 | 285 114,25 |
| Coût lié aux EI (€) | 14 885,85 | 49 585,43 | 92314,83 | 110 510,03 | 119 385,69 | 386 681,83 |
| Total (€) | | | | | | |

– Variation de la durée de traitement de l'osimertinib

- Durée de traitement égale à 2 ans

Tableau 70. Impact budgétaire relatif à une durée de traitement de l'osimertinib jusqu'à 24 mois – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021

| | Année 1 | Année 2 | Année 3 | Année 4 | Année 5 | Total |
|---------------------------------|-------------|--------------|--------------|----------------|----------------|----------------|
| Coût d'administration (€) | | | | | | |
| Coût d'acquisition (€) | | | | | | |
| Coût de suivi de la maladie (€) | - 20 010,17 | - 120 733,72 | - 442 964,11 | - 1 016 577,23 | - 1 710 987,81 | - 3 311 273,04 |
| Coût lié au test EGFR (€) | 13 133,47 | 41 528,13 | 70 668,16 | 69 060,34 | 53 535,33 | 247 925,43 |
| Coût lié aux EI (€) | 12 944,22 | 43 117,76 | 80 273,76 | 96 095,68 | 103 813,64 | 336 245,07 |
| Total (€) | | | | | | |

- Durée de traitement égale à 4 ans

Tableau 71. Impact budgétaire relatif à une durée de traitement de l'osimertinib jusqu'à 48 mois – Source : rapport technique de l'industriel- Novembre 2021

| | Année 1 | Année 2 | Année 3 | Année 4 | Année 5 | Total |
|---------------------------------|-------------|--------------|--------------|--------------|--------------|----------------|
| Coût d'administration (€) | | | | | | |
| Coût d'acquisition (€) | | | | | | |
| Coût de suivi de la maladie (€) | - 20 010,17 | - 120 733,72 | - 352 778,74 | - 643 478,82 | - 909 578,45 | - 2 046 579,90 |
| Coût lié au test EGFR (€) | 13 133,47 | 41 528,13 | 70 668,16 | 69 060,34 | 53 535,33 | 247 925,43 |
| Coût lié aux EI (€) | 12 944,22 | 43 117,76 | 80 273,76 | 96 095,68 | 103 813,64 | 336 245,07 |
| Total (€) | | | | | | |

– Prise en charge précoce des patients se limitant à l'état DFS

Tableau 72. Impact budgétaire relatif à l'introduction de l'osimertinib pour l'état DFS sur 3 ans par poste de coût – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021

| | Année 1 | Année 2 | Année 3 | Total |
|---------------------------------|-----------|-----------|-----------|------------|
| Coût d'administration (€) | | | | |
| Coût d'acquisition (€) | | | | |
| Coût de suivi de la maladie (€) | - | - | - | - |
| Coût lié au test EGFR (€) | 13 133,47 | 43 748,17 | 81 447,41 | 138 329,05 |
| Coût lié aux EI (€) | - | - | - | |
| Total (€) | | | | |

Table des annexes

| | |
|---|-----|
| Annexe 1. Documents supports | 119 |
| Annexe 2. Échange technique avec l'industriel | 120 |

Annexe 1. Documents supports

L'analyse critique évalue la recevabilité de l'évaluation économique au regard du guide méthodologique en vigueur (HAS, 2020).

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

- Rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (dépôt le 17 juin 2021) ;
- Rapport technique de l'analyse de l'efficacité actualisé après échange technique (version réceptionnée le 25 novembre 2021) ;
- Version électronique du modèle d'efficacité au format Excel (version réceptionnée le 25 novembre 2021) ;
- Rapport technique de l'analyse de l'impact budgétaire actualisé après échange technique (version réceptionnée le 25 novembre 2021) ;
- Version électronique du modèle d'impact budgétaire au format Excel (version réceptionnée le 25 novembre 2021).
- Réponses aux questions techniques (réceptionnées le 25/11/2021).

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Rapport soumis à la Commission de la transparence ;
- Bibliographies du rapport de présentation et des rapports techniques ;
- Annexes des rapports techniques :
 - Compte rendu du comité scientifique ;
 - Questionnaire adressé aux experts, analyses des réponses, et échanges divers avec experts
 - Coûts des événements indésirables au format Excel ;
 - Rapport d'une revue systématique de la littérature (document en anglais) : *Clinical Systematic Literature Review (SLR) of Adjuvant Therapy in Stage IB-III A Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC)* ;
 - Rapport d'une revue ciblée de la littérature (document en anglais) : *Targeted Literature Review (TLR) of Stage IB-III A Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Burden of Disease and Standard of Care.*

Annexe 2. Échange technique avec l'industriel

La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel.

Contexte, impact revendiqué et pathologie

- Un impact sur l'organisation des soins a été revendiqué, une documentation de l'impact sur l'organisation des soins relative à l'introduction de l'osimertinib dans la stratégie thérapeutique est attendue.

Choix structurant de l'évaluation

Objectif

- Pouvez-vous préciser l'objectif de l'évaluation économique ? L'énoncé de l'objectif présenté dans le rapport technique n'est pas clair.

Explication : l'objectif de l'évaluation économique doit être clairement énoncé et justifié au regard du contexte clinique et des stratégies comparées.

Perspective

- Il est indiqué dans le rapport technique de l'efficacité (page 29) que l'évaluation économique a été réalisée selon une perspective collective. Pouvez-vous préciser les financeurs considérés pour les différents postes de coûts dans l'évaluation (assurance maladie, assurances complémentaires, patients) ?
- Pouvez-vous intégrer les aidants via les coûts et effets sur la qualité de vie ? Une argumentation est attendue.

Horizon temporel

- Pouvez-vous retenir un horizon temporel de 15 ans dans l'analyse de référence ?

Explication : un horizon temporel de 28 ans ne paraît pas adapté, notamment au regard :

- Des données de survie globale disponibles sur les différents stades d'évolution ;
- Des extrapolations de la survie présentées dans le modèle, qui sont trop incertaines en raison de l'immaturité des données de survie globale de l'essai pivot ADAURA, observées à la date de l'analyse principale.

Comparateurs

- Pouvez-vous préciser en quoi consistait la surveillance active pour les patients français durant l'essai ?
Pouvez-vous décrire et documenter en quoi consiste la surveillance active des patients en pratique courante en France ? Quelles sont les caractéristiques des patients qui en font l'objet ?
- Dans l'algorithme de traitement présenté à la figure 9 du rapport technique (page 41), pouvez-vous clarifier le chemin de la case bleue osimertinib (DF) → radiothérapie + PDC (LRR) →

osimertinib (DM1) : dans quelles circonstances un patient est retraité par osimertinib alors qu'il l'a déjà été précédemment au stade précoce ?

Choix de modélisation

Population simulée

- Pouvez-vous préciser les caractéristiques des patients français inclus dans l'essai ADAURA ?
- En plus du Tableau 9 du rapport technique de l'efficience (page 37), pouvez-vous proposer un tableau synthétique comparant les caractéristiques des études LuCaBis, Territoire et Thasos (ex. design, période d'analyse, critères de résultats) ?
- Le rapport technique de l'efficience indique que les données d'ATU portent sur des patients, plus âgés que ceux de l'essai pivot ADAURA, et dont le stade de la maladie est plus avancé. Pouvez-vous expliquer ces différences, et attendez-vous en pratique réelle que la population traitée par osimertinib soit plus âgée et présente un stade de progression de la maladie plus avancé que celle de l'essai ADAURA ?

Choix et structure du modèle

- L'industriel propose une comparaison générale entre les modèles de survie partitionnée et les modèles de Markov multi-états, et précise que son choix porte sur un modèle de Markov, prenant en compte les états de santé, conformément à l'histoire de la pathologie :
 - Une comparaison de la structure du modèle à d'autres éventuelles modélisations retenues dans la littérature est attendue.
 - Une discussion sur les limites spécifiques au choix du modèle retenu dans le dossier et l'impact de ces dernières sur les résultats du modèle est attendue.

Explication : les données de survie globale de l'essai pivot étaient immatures, et plusieurs sources de données non spécifiques et très hétérogènes en matière de survie et de qualité de vie ont été utilisées pour définir les états de santé. De plus, recours à deux experts cliniques n'est pas représentatif pour décrire les états de santé et la prise en charge en France, correspondant à la prise en charge des traitements métastatiques (pré et post-progression).

- Concernant les états DM1 et DM2, et au-delà des avis recueillis des 2 experts cliniques, une documentation de la prise en charge actuelle des patients au stade métastatique est attendue.
- Le rapport technique ne précise pas l'intégration des événements intercurrents (i.e. arrêt de traitement, événements indésirables) dans le modèle. Une mise à jour de la description de la structure du modèle est nécessaire et attendue.

Probabilités de transition

- Dans les Figures 13 et 16, présentant les différentes distributions paramétriques associées aux choix des extrapolations des probabilités de transition TP1 et TP2 dans le but d'estimer la plausibilité clinique de ces dernières, pouvez-vous représenter un recul temporel plus important que celui indiqué sur l'axe des abscisses ?

- Les calculs de la plupart des probabilités de transition (TP3,...,TP8) sont fondés sur des sources de données non spécifiques à l'indication étudiée :
- Une analyse de transposabilité des caractéristiques des populations de ces sources à celle de la population d'analyse est attendue.
- Une documentation et une discussion de l'incertitude associée aux résultats de la méta-analyse utilisée dans l'estimation de la probabilité de transition TP6 (DM1→DM2) sont attendues.
- Le paragraphe (page 49) « une limite méthodologique concernant l'hétérogénéité des populations d'étude des essais IPASS et First-Signal a été relevée et corrigée en en considérant que les résultats des patients CBNP CEGFR+ portant sur la mutation L8558R » n'est pas clair. Pouvez-vous préciser et documenter comment la limite mentionnée a été relevée et corrigée ?
- Les calculs des probabilités de transition de l'état absence de la maladie au décès (TP3, DFà décès), de l'état récurrence loco-régionale au décès (TP5, LRRàdécès) et de l'état 1ère ligne de traitement métastatique au décès (TP8, DM2àdécès) se fondent sur des ajustements de la mortalité de la population française via l'application de sur-risques de mortalité. Pouvez-vous préciser les hypothèses et documenter les méthodes relatives à l'estimation de ces sur-risques ?
- L'estimation de la probabilité de transition de la première à la deuxième ligne de traitement métastatique (TP6, DM1àDM2) est fondée sur un hazard ratio (HR) (gefitinib vs. chimiothérapie) provenant d'une méta-analyse (Holleman et al. 2019). Des détails complémentaires sont attendus pour justifier et expliquer l'application de ce risque relatif dans le calcul de la probabilité de transition TP6 pour chacun des cycles du modèle. Pourquoi un HR (osimertinib vs. chimiothérapie) n'a pas été utilisé dans le calcul de la probabilité de transition TP6 ?

Hypothèses sur l'effet traitement et extrapolation de la survie

- Il est mentionné dans le rapport technique de l'efficacité (page 65) qu'une hypothèse de rémission complète a été considérée dans le modèle pour 95 % des patients sans récurrence ou progression à 5 ans.
Pouvez-vous préciser comment cette hypothèse a été prise en compte dans la structure du modèle (i.e. les états du modèle) ? Un surrisque de mortalité est-il également appliqué à ces patients ?
Quel était le profil des patients n'ayant pas rechuté au-delà de 5 ans ?
Pouvez-vous discuter le choix de la proportion de patients pour lesquels cette hypothèse s'applique ? Pouvez-vous corriger la proportion considérée dans l'analyse de référence, renseignée dans le Tableau 46 ?
- Dans le rapport technique de l'efficacité (page 44), il est mentionné que « la modélisation repose sur un modèle multi-états avec des risques compétitifs : il n'y a pas de lien direct entre le risque et la probabilité de survie, le risque d'un évènement ne pouvant pas être simplement déduit de la probabilité de survie ». Pouvez-vous :
Préciser davantage cette hypothèse et donner un exemple de probabilité de transition extrait du modèle ?
Discuter des limites inhérentes au choix du modèle retenu et de son impact sur l'incertitude associée aux résultats de l'évaluation ?

Prise en compte des événements intercurrents dans le modèle

Évènements indésirables

- Dans le rapport technique (page 68), il est indiqué que les EI sélectionnés dans l'analyse de référence sont identifiés selon le critère suivant « évènements indésirables toutes causes de grades ≥ 3 et concernant au moins 2 patients dans l'un des bras de traitement inclus dans l'essai ADAURA » :
Conformément aux recommandations du guide méthodologique, pouvez-vous argumenter ce critère de sélection des EI ? L'argumentation peut notamment porter sur une discussion du seuil d'incidence considéré.
Pouvez-vous préciser si les données présentées dans le Tableau 20 tiennent compte de l'éventuelle récurrence d'un évènement pour un même patient ?
- Pouvez-vous documenter la durée de survenue moyenne des EI sélectionnés dans le modèle ? Le cas échéant, pouvez-vous ajuster la prise en compte des coûts et des décrets d'utilités afin de tenir compte des EI ayant un retentissement sur une période supérieure à un cycle ?

Durée de traitement

- Mis à part au Tableau 21 de synthèse des choix et hypothèses méthodologiques (rapport technique, page 69), il n'est aucunement fait mention dans le rapport technique de la durée de traitement de l'osimertinib dans les états de santé DF et DM1. L'intégration d'une section documentant la durée de traitement de l'osimertinib et son implémentation dans le modèle sont attendues.
- Dans l'essai clinique pivot ADURA, quel est le nombre et la proportion de patients inclus dans le bras traité par osimertinib ayant suivi le traitement pendant une durée totale de trois ans ? Quel est le nombre de patients ayant poursuivi le traitement au-delà de cette période de trois ans (donc hors essai clinique) ?

Identification, mesure et valorisation des utilités

- D'une manière générale, la section portant sur la mesure et la valorisation des utilités devrait présenter les résultats issus de la littérature, les sources des données utilisées pour estimer les scores d'utilité associés aux états de santé, les méthodes d'estimation des scores d'utilités et leur intégration dans le modèle. Une mise à jour de la structure de cette section est attendue.
- Le recrutement du premier patient dans l'essai clinique pivot ADURA date d'octobre 2015. Le guide méthodologique de l'évaluation économique à la HAS, dans sa version initiale et dans son actualisation de juin 2020 recommandent l'estimation de scores d'utilités fondés sur un questionnaire EQ-5D. Un mapping est autorisé lorsqu'il n'est pas possible de collecter des données de qualité de vie à l'aide du questionnaire EQ-5D. Pouvez-vous expliquer les raisons pour lesquelles le questionnaire EQ-5D n'a pas été administré dans l'étude ?

- Pouvez-vous présenter un tableau synthétique décrivant le pourcentage du remplissage du questionnaire SF-36 par visite et par bras ? Pouvez-vous préciser également le pourcentage des données manquantes par visite et par bras ?
- Pour les états de santé DF et LR, il est mentionné dans le rapport technique de l'efficience (page 71) que : « la méthode de mapping entre le questionnaire SF-36 et EQ-5D-5L a été réalisée en utilisant l'algorithme de Rowin et al (53,54). Pour obtenir la valeur des scores d'utilité dans la perspective française, la matrice de pondération EQ-5D-5L publiée en janvier 2020 par EuroQol a été appliquée ».
- De plus, le questionnaire EQ-5D-5L a été introduit par l'EuroQol en 2009. Sauf erreur de notre part, la publication de Rowin et al. (2009) porte sur un mapping entre les questionnaires SF-36 et EQ-5D-3L. Pouvez-vous vérifier vos estimations et le cas échéant les mettre à jour ? Une documentation technique de ce mapping (ex. données, programme, résultats) est attendue.
- L'hypothèse d'application du même score d'utilité entre les états de santé « DF » et « LRR » est discutable. Une argumentation de cette hypothèse et son impact sur l'incertitude associée aux résultats du modèles sont attendues (cf. question correspondante dans la section analyse de sensibilité).
- La description des estimations des scores d'utilité des états DF et LRR ne sont pas claires : Une description et une documentation technique de la régression statistique permettant d'obtenir la valeur du score d'utilité présentée dans le Tableau 22 est attendue (ex. l'équation et le type du modèle statistique, la variable dépendante, les covariables intégrées, les indicateurs d'ajustement statistique et les résultats de la régression).
- Une justification des covariables intégrées dans la régression (notamment les événements indésirables et l'utilité à l'inclusion) est attendue.
- Pouvez-vous discuter le choix de scores d'utilité indépendamment des bras de traitement ?
- Une documentation technique justifiant le choix du mapping utilisé pour estimer les scores d'utilité correspondant aux états DM1 et DM2 (Young et al. 2015) est attendue (ex. robustesse statistique, comparaisons par rapport aux autres mapping). De même, une discussion des limites du mapping de Young et al. 2015 et son impact sur l'incertitude des résultats du modèle est attendue.
- Une description synthétique décrivant les désutilités intégrées dans le modèle est attendue (ex. tableau présentant la désutilité correspondant à l'évènement indésirable d'intérêt, sa valeur, sa durée, sa méthode d'estimation).
- Il est mentionné dans le rapport technique de l'efficience (page 76) que « Certaines désutilités n'ont pas été retrouvées dans la littérature. Une hypothèse d'une désutilité moyenne des désutilités utilisées de 0,0691 a alors été considérée » :
- Pouvez-vous indiquer dans le rapport technique les désutilités qui n'ont pas été retrouvées dans la littérature ?
- Pouvez-vous justifier le calcul de la désutilité moyenne des désutilités utilisées (0,0691) ?

Identification, mesure et valorisation des coûts

- Pouvez-vous clarifier et présenter le calcul des coûts unitaires des consultations mobilisés dans le modèle (cf. Tableau 33) ? Pouvez-vous vérifier que ces coûts traduisent convenablement les honoraires perçus liés aux consultations de suivi de la maladie ?

Explication : des incohérences sont observées entre les coûts unitaires exposés au Tableau 33, qui paraissent considérablement élevés (allant par exemple jusqu'à 620,73 € pour une consultation de suivi auprès d'un chirurgien), et les coûts par cycles exposés au Tableau 40.

- Pouvez-vous présenter un tableau synthétisant les coûts par patient intégrés au modèle (par état de santé en y distinguant les différents postes de coûts) ?
- Pouvez-vous préciser les traitements pour lesquels la fonctionnalité de partage des reliquats identifiée dans le modèle s'applique. Pouvez-vous expliciter cette hypothèse dans le rapport technique.
- Pouvez-vous discuter l'absence de prise en compte des prémédications et traitements de support dans l'analyse ?
- Pouvez-vous présenter, documenter et justifier le poste de coûts de l'état DM1, relatif à la prise en charge des métastases cérébrales, non mentionné dans le rapport technique mais pris en compte dans le feuillet settings du modèle ?
- Pouvez-vous vérifier l'intégration dans le modèle des coûts de radiochimiothérapie associés à l'état LRR à partir des informations présentées dans le tableau 37 du rapport technique ?

Validation

- Lors de la rencontre pré-dépôt, il avait été proposé de présenter l'ensemble des données et analyses de validité externe susceptibles de valider les résultats du modèle et calibrer les probabilités de transition (ex. les récurrences loco-régionales) et la survie globale.

Pouvez-vous présenter une validation du nombre de patients en rémission complète à 5 ans ?

- Pouvez-vous présenter une validation des probabilités de transition et une calibration de la survie globale ?

Présentation des résultats

- Pouvez-vous présenter les résultats agrégés non actualisés ?
- En plus de la présentation globale des résultats, pouvez-vous interpréter les résultats correspondant à chaque état du modèle ? En particulier, pouvez-vous comparer les résultats correspondant aux états de santé : survie sans événement et survie après événement ? Pouvez-vous présenter les simulations de l'évolution des états des patients (i.e. les traces de Markov) ?
- Pouvez-vous présenter le nombre de patients en rémission complète simulés à différents points de l'horizon temporel ?

Analyses de sensibilité

- Pouvez-vous vérifier et mettre à jour le Tableau 47 du rapport technique (page 97) en présentant à titre indicatif et non exhaustif :
 - Les noms complets des paramètres présentés sous forme abrégée ;
 - Les paramètres des distributions associés aux paramètres ;
 - La variable durée de traitement.

- Pouvez-vous montrer, par exemple à l'aide d'un graphique, si le nombre d'itérations retenues permet de stabiliser l'estimation probabiliste du RDCR ? Si ce n'est pas le cas, pouvez-vous mettre à jour le nombre d'itérations afin qu'il puisse garantir une stabilisation (ou une convergence) de l'estimation probabiliste des résultats du modèle ?

- Des analyses de sensibilité selon les horizons temporels suivants sont attendues : 2 ans, 3 ans, 5 ans, 10 ans, 20 ans et 25 ans (AdVG, QALY, coûts et RDCR associés).

- Pour la probabilité de transition de l'état sans maladie à l'état 1ère ligne de traitement pour une récurrence à distance (TP2, DFàDM1), pouvez-vous également réaliser les analyses de sensibilité en scénarios associés aux distributions log-logistique et de Weibull ?

- Pour la probabilité de transition de l'état 1ère ligne de traitement à l'état 2ème ligne de traitement pour une récurrence à distance (TP6, DM1àDM2), pouvez-vous réaliser les analyses de sensibilité en scénario qui correspondent à une acceptation de l'hypothèse des risques proportionnels ?

- Dans la continuité de la question –, pouvez-vous conduire d'autres analyses de sensibilité en scénario sur la proportion de patients pour lesquels l'hypothèse de rémission complète s'applique ?

- Dans la continuité de la question –, pouvez-vous proposer des analyses de sensibilité en scénario sur la durée de traitement de l'osimertinib dans l'état DF ?

- Dans les analyses de sensibilité en scénario portant sur les niveaux d'utilité associés aux états de santé, pouvez-vous justifier la conduite de scénarios différenciés selon le bras de traitement ?

- Un score d'utilité identique a été associé aux états DF et LRR, pouvez-vous réaliser des analyses de sensibilité en scénario testant simultanément des valeurs différentes d'utilité plausibles et associées à ces deux états ?

- Dans l'analyse de référence, les scores d'utilité sont supposés constants au cours de l'horizon temporel. Pouvez-vous fournir une analyse de sensibilité en scénario ajustant les scores d'utilité sur l'âge ?

- Pouvez-vous proposer des analyses de sensibilité sur le prix de l'osimertinib avec des exemples de variation de prix plus importantes ?

Analyse d'impact budgétaire

Lorsque l'analyse d'impact budgétaire (AIB) est liée à l'analyse de l'efficacité, toute modification de l'analyse d'efficacité entraîne une modification adaptée de l'AIB.

Choix structurant de l'évaluation

Objectif

- Lors de la rencontre pré-dépôt, il avait été question de différentes options de l'analyse de l'impact budgétaire. Pouvez-vous préciser et discuter le périmètre retenu pour l'analyse de référence ?
- Pouvez-vous proposer une analyse complémentaire portant sur l'impact budgétaire de l'introduction de l'osimertinib, en se limitant à la prise en charge précoce des patients, correspondant à l'état de santé DF (un horizon temporel de 3 ans peut être retenu pour cette analyse complémentaire) ?

Choix de modélisation

Structure du modèle

- Pouvez-vous développer un schéma analytique du modèle d'impact budgétaire représentant notamment l'évolution des cohortes en son sein et les principales hypothèses formulées ?

Population cible et rejointe

- Dans l'algorithme séquentiel permettant d'estimer la taille de la population cible de l'indication, un taux de positivité de la mutation activatrice de l'EGFR de 11% a été appliqué et estimée à partir d'un échantillon dont le suivi couvre la période 2012-2013. Dans l'arborescence présentée (figure 1), ce taux est présenté comme permettant d'obtenir le nombre de « Patients tested+ for EGFRm ». Par ailleurs, il apparaît que le taux retenu, inférieur aux données plus récentes publiées par l'INCa, est sensiblement proche de l'estimation de 10% suggérée lors du comité scientifique. Lors de l'estimation de la population rejointe, des taux de recherche de la mutation sont appliqués – 58% en année 1, puis croissance jusqu'à taux plafond de 84% – afin d'estimer le nombre de patients aux stades précoces qui font l'objet d'une recherche de mutation de l'EGFR.
 - Une description et une documentation de l'étude de marché sur laquelle repose l'estimation du taux de recherche de mutation de l'EGFR à la première année de l'AIB sont attendues ?
 - Pouvez-vous discuter le potentiel double comptage induit par l'application successive de taux permettant d'estimer le nombre de Patients tested+ for EGFRm (population cible) puis du taux de recherche de la mutation (population rejointe) ?
 - Pouvez-vous argumenter la projection de la dynamique suivie par le taux de recherche de mutation ?
 - Une description et une documentation de l'argumentaire qui soutient l'estimation des parts de marché de l'osimertinib dans l'indication sont attendues ?

Explication : considérant les revendications de l'osimertinib, unique alternative thérapeutique curative disponible pour les patients de l'indication, les parts de marché totales dans l'indication – de 7,5% en année 1 à 57,5% en année 5 – peuvent sembler faibles.

Identification, mesure et valorisation des coûts

- Un tarif de 35 € est retenu pour valoriser le coût des consultations réalisées dans le cadre du suivi de la maladie. Pouvez-vous préciser la tarification sur laquelle repose ce montant ?

Explication : sauf erreur de notre part, le tarif conventionnel d'une consultation auprès d'un médecin spécialiste dans le cadre du parcours de soin coordonné s'élève à 30 €. Considérant la perspective de l'assurance maladie obligatoire, une prise en charge à 100 % des patients en ALD, et la participation forfaitaire des patients, il conviendrait de retenir dans le modèle un coût retenu de 29 €.

Analyses de sensibilité

- Pouvez-vous conduire des analyses de sensibilité en scénarios faisant varier :
 - la population cible en cas de mise à jour de son estimation ;
 - les parts de marché de l'osimertinib ;
 - la durée de traitement de l'osimertinib

Table des illustrations et des tableaux

Table des figures

| | |
|---|----|
| Figure 1. Structure du modèle – Source : Rapport technique de l'industriel - Novembre 2021 | 43 |
| Figure 2. Schéma de l'essai ADAURA – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021 | 46 |
| Figure 3. Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans maladie des patients de stades II-IIIa, au 17 janvier 2019 – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021 | 47 |
| Figure 4. Courbe de Kaplan-Meier de survie sans maladie dans la population totale (stades IB à IIIa), évaluée par l'investigateur – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021 | 48 |
| Figure 5. Courbe de KM de l'essai ADAURA du risque de récurrence loco-régionale des bras osimertinib et placebo – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021 | 51 |
| Figure 6. Résidus de Schoenfeld et courbes de risque cumulé d'évènement issus d'ADAURA pour le risque de récurrence loco-régionale – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021 | 51 |
| Figure 7. Extrapolation de TP1 avec les différentes distributions paramétriques - Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021 | 52 |
| Figure 8. Extrapolations de TP1 avec les différentes distributions paramétriques – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021 | 53 |
| Figure 9. Courbe de KM de l'essai ADAURA du risque de récurrence à distance des bras osimertinib et placebo – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021 | 54 |
| Figure 10. Résidus de Schoenfeld et les courbes de risque cumulé d'évènement issus d'ADAURA pour le risque de récurrence à distance – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021 | 54 |
| Figure 11. Extrapolation de TP2 avec les différentes distributions paramétriques – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021 | 55 |
| Figure 12. Extrapolations de TP2 avec les différentes distributions paramétriques – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021 | 56 |
| Figure 13. Courbe de KM du risque de progression du CBNPC au stade métastatique, issue de CancerLinq® – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021 | 57 |
| Figure 14. Extrapolation de TP4 avec les différentes distributions paramétriques – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021 | 58 |
| Figure 15. Courbe de KM de l'essai FLAURA du risque de seconde récurrence au niveau métastatique des bras osimertinib et placebo – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021 | 59 |
| Figure 16. Résidus de Schoenfeld et les courbes de risque cumulé d'évènement issus de FLAURA pour le risque de seconde récurrence au niveau métastatique – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021 | 59 |
| Figure 17. Extrapolation de TP6 avec les différentes distributions paramétriques – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021 | 60 |

| | |
|---|-----|
| Figure 18. Extrapolation de TP8 avec les différentes distributions paramétriques – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021 | 61 |
| Figure 19. Time to Discontinuation de l'essai ADAURA pour chacun des bras de traitement – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021 | 63 |
| Figure 20. Risque de survie sans maladie à long terme modélisé en analyse de référence – Source : rapport technique de l'industriel - 2021 | 73 |
| Figure 21. Risque de survie sans maladie à long terme modélisé en analyse de référence – Source : rapport technique de l'industriel - 2021 | 73 |
| Figure 22. Diagramme de Tornado de l'analyse de référence – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021 | 79 |
| Figure 23. Courbe d'acceptabilité de l'analyse de référence – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021 | 91 |
| Figure 24. Plan coût-utilité des simulations de l'ASP de l'analyse de référence – Source : rapport technique de l'industriel | 92 |
| Figure 25. Évolution de l'impact budgétaire de l'osimertinib sur les 5 ans de l'horizon temporel – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021 | 108 |

Table des tableaux

| | |
|--|----|
| Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'analyse de l'efficience | 8 |
| Tableau 2. Synthèse des réserves sur l'analyse d'impact budgétaire | 10 |
| Tableau 3. Contexte administratif | 11 |
| Tableau 4. Contexte clinique | 12 |
| Tableau 5. Principales caractéristiques des patients de l'essai ADAURA - Source : rapport technique de l'industriel - Novembre 2021 | 40 |
| Tableau 6. Caractéristiques comparatives des patients issus d'ADAURA et des études LuCaBis, Territoire et Thassos – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021 | 42 |
| Tableau 7. Sources de données cliniques utilisées pour alimenter le modèle – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021 | 44 |
| Tableau 8. Survie sans maladie dans la population totale de l'étude (stades IB à IIIA) (évaluation par l'investigateur) – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021 | 48 |
| Tableau 9. Scores AIC/BIC liés aux extrapolations de TP1, pour extrapolations individuelle – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021 | 51 |
| Tableau 10. Scores AIC/BIC liés aux extrapolations de TP2, pour extrapolation individuelle – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021 | 54 |
| Tableau 11. Scores AIC/BIC liés aux extrapolations de TP4 – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021 | 57 |
| Tableau 12. Scores AIC/BIC liés aux extrapolations de TP6, pour extrapolation individuelle – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021 | 59 |
| Tableau 13. Scores AIC/BIC liés aux extrapolations de TP8, pour extrapolation individuelle – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021 | 61 |

| | |
|--|----|
| Tableau 14. Évènements indésirables retenus dans la modélisation – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021 | 62 |
| Tableau 15. Valeur des décrets d'utilité intégrés – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021 | 65 |
| Tableau 16 Synthèse des coûts des traitements médicaments par cycle de traitement – Source : rapport technique – Novembre 2021 | 66 |
| Tableau 17. Calcul du coût moyen de l'administration IV en hôpital de jour – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021 | 66 |
| Tableau 18. Calcul du coût unitaire moyen d'hospitalisation complète – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021 | 67 |
| Tableau 19. Coût unitaire d'une séance de radiothérapie – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021 | 67 |
| Tableau 20. Coût unitaire d'une fraction de radiothérapie – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021 | 68 |
| Tableau 21. Calcul du coût d'une séance de radiochimiothérapie – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021 | 68 |
| Tableau 22. Résumé des coûts liés à la prise en charge des traitements – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021 | 68 |
| Tableau 23. Validation externe des données de survie globale – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021 | 71 |
| Tableau 24. Résultats de l'analyse de référence – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021 | 71 |
| Tableau 25. Résultats en années de vie gagnées – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021 | 71 |
| Tableau 26. Coûts actualisés détaillés par poste de coût et par état de santé (osimertinib + surveillance active) – Source rapport technique de l'industriel – Novembre 2021 | 71 |
| Tableau 27. Coûts actualisés détaillés par poste de coût et par état de santé (placebo + surveillance active) – Source rapport technique de l'industriel – Novembre 2021 | 72 |
| Tableau 28. Résultats actualisés des effets de santé en AVG et en QALY de l'analyse de référence (osimertinib + surveillance active) – Source : rapport technique de l'industriel - 2021 | 72 |
| Tableau 29. Résultats actualisés des effets de santé en AVG et en QALY de l'analyse de référence (placebo + surveillance active) – Source : rapport technique de l'industriel - 2021 | 72 |
| Tableau 30. Paramètres inclus dans les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021 | 74 |
| Tableau 31. Présentation des 10 paramètres ayant le plus d'impact sur le RDCR – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021 | 79 |
| Tableau 32. Analyses de sensibilité en scénario – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021 | 80 |
| Tableau 33. Analyses de sensibilité complémentaires menées pour l'analyse de référence – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021 | 81 |
| Tableau 34. Analyses de sensibilité complémentaires menées pour l'analyse de référence | 83 |

| | |
|---|-----|
| Tableau 35. Distribution des patients par bras de traitement et par états de santé selon différents horizons temporels – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021 | 85 |
| Tableau 36. Résultats actualisés des effets de santé en AVG et en QALY des 6 analyses de sensibilité sur l'HT pour les 2 bras - Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021 | 85 |
| Tableau 37. Coûts actualisés détaillés par poste de coût et par état de santé pour le bras Tagrisso® - Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021 | 87 |
| Tableau 38. Coûts actualisés détaillés par poste de coût et par état de santé pour le bras placebo + surveillance active – Source : rapport technique de l'industriel | 89 |
| Tableau 39. Résultats coût-utilité actualisés selon les horizons temporels – Source : rapport technique de l'industriel | 90 |
| Tableau 40. Résultats coût-efficacité actualisés selon les horizons temporels – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021 | 90 |
| Tableau 41. Résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021 | 91 |
| Tableau 42. Paramètres de l'estimation de la population cible – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021 | 93 |
| Tableau 43. Détails sur l'estimation des populations incidentes utilisées dans le modèle d'impact budgétaire en analyse de référence – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021 | 93 |
| Tableau 44. Distribution des parts de marché dans le scénario sans osimertinib – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021 | 94 |
| Tableau 45. Distribution des parts de marché dans le scénario avec osimertinib – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021 | 95 |
| Tableau 46. Pondération utilisée pour le calcul du taux de recherche de la mutation EGFR - Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021 | 95 |
| Tableau 47. Coût unitaire du test EGFR – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021 | 96 |
| Tableau 48. Effectifs des populations rejointes sur 5 ans par traitement – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021 | 97 |
| Tableau 49. Coût total par poste, par an et par état de santé pour les cinq années (scénario sans osimertinib) – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021 | 97 |
| Tableau 50. Coût total annuel par poste pour les cinq années (scénario sans osimertinib) – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021 | 99 |
| Tableau 51. Coût total par poste et par an pour les cinq années pour la population recevant osimertinib – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021 | 100 |
| Tableau 52. Coût total annuel par poste pour les cinq années pour les patients recevant osimertinib – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021 | 102 |
| Tableau 53. Coût total par poste et par an pour les cinq années pour la population uniquement sous surveillance active – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021 | 102 |
| Tableau 54. Coût total annuel par poste pour les cinq années pour les patients uniquement sous surveillance active – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021 | 104 |

| | |
|---|-----|
| Tableau 55. Coût total par poste et par an pour les cinq années pour la population du scénario avec osimertinib (recevant osimertinib + uniquement sous surveillance active) – Source : rapport technique de l'industriel 6 Novembre 2021 | 105 |
| Tableau 56. Coût total annuel par poste pour les cinq années pour les patients du scénario avec osimertinib (recevant osimertinib ou uniquement sous surveillance active) – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021 | 107 |
| Tableau 57 . Impact budgétaire relatif à l'introduction de l'osimertinib sur 5 ans par poste de coût – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021 | 107 |
| Tableau 58. Impact budgétaire relatif à l'introduction de l'osimertinib sur 5 ans par état de santé – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021 | 108 |
| Tableau 59. Paramètres influençant le plus l'impact budgétaire -Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021 | 109 |
| Tableau 60. Impact budgétaire relatif à l'introduction de osimertinib sur 5 ans (diminution de la taille de population incidente cible de 10%) – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021 | 110 |
| Tableau 61. Impact budgétaire relatif à l'introduction de l'osimertinib sur 5 ans (Augmentation de la taille de population incidente cible de 10%) – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021 | 110 |
| Tableau 62. Impact budgétaire relatif à l'introduction de l'osimertinib sur 5 ans (Diminution de la taille de population incidente cible de 20%) – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021 | 111 |
| Tableau 63. Impact budgétaire relatif à l'introduction de l'osimertinib sur 5 ans (augmentation de la taille de population incidente cible de 20%) – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021 | 111 |
| Tableau 64. Impact budgétaire relatif à l'introduction de osimertinib sur 5 ans (non-considération du retraitement par osimertinib) – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021 | 112 |
| Tableau 65. Impact budgétaire relatif à l'introduction de osimertinib sur 5 ans (diminution du prix de l'osimertinib de 20%) – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021 | 113 |
| Tableau 66. Impact budgétaire relatif à l'introduction de osimertinib sur 5 ans (diminution du prix de l'osimertinib de 10%) – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021 | 113 |
| Tableau 67. Impact budgétaire relatif à l'introduction de l'osimertinib sur 5 ans (diminution du prix de l'osimertinib de 5%) – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021 | 114 |
| Tableau 68. Impact budgétaire relatif à une diminution de parts de marché de 15% - Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021 | 114 |
| Tableau 69. Impact budgétaire relatif à une augmentation des parts de marché de 15% - Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021 | 115 |
| Tableau 70. Impact budgétaire relatif à une durée de traitement de l'osimertinib jusqu'à 24 mois – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021 | 116 |
| Tableau 71. Impact budgétaire relatif à une durée de traitement de l'osimertinib jusqu'à 48 mois – Source : rapport technique de l'industriel- Novembre 2021 | 116 |
| Tableau 72. Impact budgétaire relatif à l'introduction de l'osimertinib pour l'état DFS sur 3 ans par poste de coût – Source : rapport technique de l'industriel – Novembre 2021 | 117 |

Références bibliographiques

Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z et col. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra): Santé publique France, 2019. 372 p. Accessible à l'adresse : <http://www.santepubliquefrance.fr/>; consulté le 22 décembre 2020.

Mutations de l'EGFR dans le cancer du poumon : mise en évidence d'une cible moléculaire permettant un accès spécifique aux thérapies ciblées, INCa, Boulogne-Billancourt,

Chouaid C, Danson S, Andreas S, et al. Adjuvant treatment patterns and outcomes in patients with stage IB-IIIa non-small cell lung cancer in France, Germany, and the United Kingdom based on the LuCaBIS burden of illness study. *Lung Cancer*. oct 2018;124:310-6.

Sekihara K, Hishida T, Yoshida J et col. Long-term survival outcome after postoperative recurrence of non-small-cell lung cancer: who is 'cured' from postoperative recurrence? *Eur J*

Stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021-2030 Feuille de route 2021-2025.pdf.

Dayen C, Debieuvre D, Molinier O, et al. New insights into stage and prognosis in small cell lung cancer: an analysis of 968 cases. *J Thorac Dis*. déc 2017;9(12):5

Jakobsen E, Taylor A, Ehrenstein V. 65P EGFR mutation (EGFRm) prevalence and mortality in patients with stage IB–IIIa NSCLC: A cohort study in Denmark. *Journal of Thoracic Oncology*. avr 2021;16(4):S730-1.

HAS. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. (juillet 2020).

HAS. Avis d'efficacité Opdivo® (nivolumab) Traitement adjuvant du mélanome [Internet]. 2019 [cité 30 avr 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-07/opdivo_16042019_avis_efficience_2019-07-29_15-55-38_800.pdf

HAS. Avis d'efficacité KADCYLA (trastuzumab emtansine) Traitement adjuvant du cancer du sein précoce HER2+ Roche [Internet]. 2020 [cité 30 avr 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-10/kadcyla_12052020_avis_efficience_biffe.pdf

HAS. Avis d'efficacité Keytruda® (pembrolizumab) Traitement adjuvant du mélanome de stade III après résection complète [Internet]. 2019 [cité 30 avr 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-10/keytruda_16072019_avis_efficience.pdf

HAS. Avis d'efficacité Tafinlar® +Mekinist® (dabrafenib+trametinib) Traitement adjuvant du mélanome Novartis [Internet]. 2019 [cité 30 avr 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-07/tafinlar_mekinist_14052019_avis_efficience.pdf

Andreas S, Chouaid C, Danson S, et al. Economic burden of resected (stage IB-IIIa) non-small cell lung cancer in France, Germany and the United Kingdom: A retrospective observational study (LuCaBIS). *Lung Cancer*. oct 2018;124:298-309.

NICE. TA107 Trastuzumab for the adjuvant treatment of early-stage HER2-positive breast cancer. TA107 [Internet]. 2006 [cité 3 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta107>

NICE. TA424 Pertuzumab for adjuvant treatment of HER2-positive early stage breast cancer [Internet]. 2019 [cité 3 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta569>

NICE. TA569 Pertuzumab for adjuvant treatment of HER2-positive early stage breast cancer. [Internet]. 2019 [cité 3 mai 2021]. Disponible sur: [https://www.nice.org.uk/guidance/ta569/resources/pertuzumab-for-adjuvant-treatment-of-her2positive-early-stage-breast-cancer-pdf-82607090737093#:~:text=Marketing%20authorisation%20Pertuzumab%20\(Perjeta%2C%20Roche,420%20mg%20every%203%20weeks.](https://www.nice.org.uk/guidance/ta569/resources/pertuzumab-for-adjuvant-treatment-of-her2positive-early-stage-breast-cancer-pdf-82607090737093#:~:text=Marketing%20authorisation%20Pertuzumab%20(Perjeta%2C%20Roche,420%20mg%20every%203%20weeks.)

NICE. TA632 - Trastuzumab emtansine for adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer. [Internet]. 2020 [cité 3 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta632>

CancerLinQ – Methodology and Analysis for ADAURA Multi-State Modelling. 2020.

Holleman MS, van Tinteren H, Groen HJM, et al. First-line tyrosine kinase inhibitors in EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis. *OTT*. févr 2019;Volume 12:1413-21.

NICE. NICE DSU TECHNICAL SUPPORT DOCUMENT 14: SURVIVAL ANALYSIS FOR ECONOMIC EVALUATIONS ALONGSIDE CLINICAL TRIALS - EXTRAPOLATION WITH PATIENT-LEVEL DATA [Internet]. Disponible sur: <http://nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2016/03/NICE-DSU-TSD-Survival-analysis.updated-March-2013.v2.pdf>

NICE. NICE DSU TECHNICAL SUPPORT DOCUMENT 21: Flexible Methods for Survival Analysis [Internet]. Disponible sur: http://nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2020/11/NICE-DSU-Flex-Surv-TSD-21_Final_alt_text.pdf

Andrade LF, Ludwig K, Goni JMR, et al. A French Value Set for the EQ-5D-5L. *PharmacoEconomics*. avr 2020;38(4):413-25.

Rowen D, Brazier J, Roberts J. Mapping SF-36 onto the EQ-5D index: how reliable is the relationship? *Health Qual Life Outcomes*. déc 2009;7(1):27.

Deriving a mapping algorithm for converting SF-36 scores to EQ-5D utility score in a Korean population | Health and Quality of Life Outcomes | Full Text [Internet]. [cité 25 nov 2021]. Disponible sur: <https://hqlo.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12955-014-0145-9>

Ara R, Brazier J. Deriving an algorithm to convert the eight mean SF-36 dimension scores into a mean EQ-5D preference-based score from published studies (where patient level data are not available). *Value Health*. déc 2008;11(7):1131-43.

Versteegh MM, Leunis A, Luime JJ, et al. Mapping QLQ-C30, HAQ, and MSIS-29 on EQ-5D. *Med Decis Making*. août 2012;32(4):554-68.

Woodcock F, Doble B, CANCER 2015 Consortium. Mapping the EORTC-QLQ-C30 to the EQ-5D-3L: An Assessment of Existing and Newly Developed Algorithms. *Med Decis Making*. nov 2018;38(8):954-67.

Basu A, Manca A. Regression estimators for generic health-related quality of life and quality-adjusted life years. *Med Decis Making*. févr 2012;32(1):56-69.

Hunger M, Baumert J, Holle R. Analysis of SF-6D index data: is beta regression appropriate? *Value Health*. août 2011;14(5):759-67.

Nafees B, Stafford M, Gavriel S, et al. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 21 oct 2008;6:84.

Borget I, Pérol M, Pérol D, et al. Cost-utility analysis of maintenance therapy with gemcitabine or erlotinib vs observation with predefined second-line treatment after cisplatin-gemcitabine

induction chemotherapy for advanced NSCLC: IFCT-GFPC 0502-Eco phase III study. *BMC Cancer*. 2014;14:953.

Chouaid C, Le Caer H, Corre R, et al. Cost analysis of erlotinib versus chemotherapy for first-line treatment of non-small-cell lung cancer in frail elderly patients participating in a prospective phase 2 study (GFPC 0505). *Clin Lung Cancer*. mars 2013;14(2):103-7.

Tabberer M, Stamuli E, Walker M, et al. PCN74 UTILITIES ASSOCIATED WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC): A COMMUNITY STUDY. *Value in Health*. nov 2006;9(6):A298.

Avis d'efficience d'Imfinzi (durvalumab). :58. Matza LS, Chung K, Van Brunt K, et al. Health state utilities for skeletal-related events secondary to bone metastases. *Eur J Health Econ*. 2014;15(1):7-18.

INSEE. Indice des prix à la consommation - Base 2015 - Ensemble des ménages - France - Services de santé Identifiant 001763845 [Internet]. [cité 20 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/serie/001763845>

AVENANT 14 À LA CONVENTION NATIONALE L'avenant 14 à la convention nationale des pharmaciens titulaires d'officine (PDF [Internet]. 2019. Disponible sur: https://www.ameli.fr/rhone/pharmacien/textes-reference/textes-conventionnels/avenants#text_99769

Liste en sus [Internet]. Disponible sur: <https://www.atih.sante.fr/unites-communes-de-dispensation-prises-en-charge-en-sus>

BdM_IT: fiche Tagrisso [Internet]. [cité 2 juin 2021]. Disponible sur: http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it/fiche/index_fic_medisoc.php?p_code_cip=3400930047651&p_site=AMELI

Assurance Maladie. (Ameli). Base des Médicaments et Informations tarifaires. 2019; http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it/fiche/index_fic_ucd.php?p_code_cip=9261771&p_site=AMELI.

Les comptes de la sécurité sociale : résultats 2015 et prévisions 2016 [Internet]. *Vie publique.fr*. [cité 31 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.vie-publique.fr/rapport/35774-les-comptes-de-la-securite-sociale-resultats-2015-et-previsions-2016>

ENC MCO | Stats ATIH [Internet]. [cité 31 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.scansante.fr/applications/enc-mco>

Rapport public annuel 2019 : les urgences hospitalières [Internet]. [cité 31 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.ccomptes.fr/system/files/2019-02/08-urgences-hospitalieres-Tome-2.pdf>

CCAM en ligne - Téléchargement [Internet]. [cité 31 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/accueil-de-la-ccam/telechargement/index.php>

Chouaid C, Loirat D, Clay E, et al. Cost analysis of adverse events associated with non-small cell lung cancer management in France. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2017;9:443-9.

Girard N, Cozzone D, de Leotoing L, et al. Extra cost of brain metastases (BM) in patients with non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): a French national hospital database analysis. *ESMO Open*. 2018;3(6):e000414.

EGFR testing patterns and survival in stage I–III non-small cell lung cancer (NSCLC): analysis using the CancerLinQDiscovery®(CLQD) database.

Avis d'efficience Keytruda® (pembrolizumab) En association à une chimiothérapie à base de sel de platine + paclitaxel dans le cancer bronchique non à petites cellules épidermoïde (en 1ère ligne). :83.

Avis d'efficience Keytruda® (pembrolizumab) En association à une chimiothérapie à base de sel de platine + paclitaxel dans le Cancer bronchique non à petites cellules non épidermoïde (en 1re ligne). :96.

Abréviations et acronymes

| | |
|-----------------|---|
| AC | Analyse complémentaire |
| ASCO | American Society of Clinical Oncology |
| ASD | Analyses de sensibilité déterministes |
| ASMR | Amélioration du service médical rendu |
| ASP | Analyses de sensibilité probabilistes |
| ATU | Autorisation Temporaire d'utilisation |
| AV | Année de vie |
| CBNPC | Cancer bronchique non à petite cellule |
| CEESP | Commission d'évaluation économique et de santé publique |
| CNEDIMTS | Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé |
| CT | Commission de la transparence |
| DF | Disease free : survie sans récurrence |
| DM1 | Métastase à distance en 1ère ligne de traitement |
| DM2 | Métastase à distance en 2ème ligne de traitement |
| EGFR | Epidermal Growth Factor Receptor (récepteur de facteur de croissance épidermique) |
| EI | Évènement indésirable |
| EMA | European Medicines Agency |
| EQ5D | EuroQol-5D |
| HAS | Haute Autorité de Santé |
| IC | Intervalle de confiance |
| IMC | Indice de masse corporelle |
| ITK | Inhibiteur de la tyrosine Kinase |
| LRR | Récurrence loco régionale |
| MAR | Méta-Analyse en Réseau |
| NICE | National Institute for Health and Care Excellence |
| ORR | Objective Response Rate (Taux de réponse objective) |
| PDC | Pemetrexed + Cisplatine |
| QALY | Quality-adjusted life Année (i.e. année de vie pondérée par la qualité) |
| QLQ-LC13 | Quality of life lung cancer |
| RCT | Randomized Clinical Trial (essai clinique randomisé) |
| RDCR | Ratio différentiel coût résultat |
| SE | Erreur standard |

| | |
|------------|---|
| SG | Survie Globale |
| SLR | Systematic Literature Review (revue systématique de la littérature) |
| SMR | Service médical rendu |
| SNC | Système Nerveux Central |
| SSP | Survie Sans Progression |

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

