



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS ECONOMIQUE

RYBREVANT (amivantamab)

Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec mutations du récepteur de croissance épidermique (EGFR) par délétion dans l'exon 19 ou substitution L858R dans l'exon 21 en échec d'un précédent traitement comprenant un inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK) de l'EGFR

Validé par la CEESP le 8 avril 2025

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'efficacité	5
1.1.3. Sur l'analyse de l'impact budgétaire	6
1.1.4. Conclusion de la commission	6
1.1.5. Données complémentaires	7
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	8
2. Complément A. Contexte de la demande	10
3. Complément B. Tableaux de synthèse	13
3.1. Étude d'efficacité : synthèse de l'analyse critique	13
3.2. Étude d'efficacité : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	28
4. Complément C. Analyse et résultats de l'étude d'efficacité	31
4.1. Modélisation	31
4.1.1. Population simulée	31
4.1.2. Structure du modèle	34
4.1.3. Prise en compte de la dimension temporelle	35
4.1.4. Intégration des données cliniques dans le modèle	36
4.1.5. Estimation des probabilités d'occurrence associées aux événements intercurrents	43
4.1.6. Synthèse des hypothèses et choix méthodologiques concernant la modélisation	44
4.2. Identification, mesure et valorisation des coûts (méthode)	46
4.2.1. Coûts d'acquisition des traitements	46
4.2.2. Coûts d'administration des traitements	46
4.2.3. Coûts des traitements post-progression	47
4.2.4. Coût de prise en charge des événements indésirables	49
4.2.5. Coûts de suivi liés à la pathologie	50
4.2.6. Coûts des transports	53
4.2.7. Coûts de soins palliatifs	54
4.2.8. Synthèse des hypothèses concernant la valorisation des coûts	55
4.3. Identification, mesure et valorisation des utilités (méthodes)	57
4.3.1. Sources de données	57
4.3.2. Intégration dans le modèle	59
4.4. Validation du modèle	61
4.4.1. Validation interne	61
4.4.2. Validation externe	62

4.5.	Exploration de l'incertitude dans l'analyse de référence	63
4.5.1.	Exploration de l'incertitude lié aux paramètres	63
4.5.2.	Analyses de scénario	68
4.6.	Résultats de l'analyse de référence	70
4.6.1.	Résultats désagrégés (analyse principale)	70
4.6.2.	Résultats de l'analyse coût-résultat	73
4.7.	Exploration de l'incertitude	74
4.7.1.	Incertainitude relative aux données entrées dans le modèle	74
4.7.2.	Incertainitude relative aux choix structurants, aux hypothèses et aux choix méthodologiques de modélisation	77
4.7.3.	Analyses explorant l'impact du prix d'amivantamab	78
	Table des annexes	79
	Table des illustrations et des tableaux	87
	Références bibliographiques	90
	Abréviations et acronymes	93

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 – avril 2025 – ISBN : 978-2-11-179568-6

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 JANSSEN, soutient une demande d'inscription de RYBREVANT (amivantamab) 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 la population des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec mutations du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) par délétion dans l'exon 19 ou substitution L858R dans l'exon 21, en échec d'un précédent traitement comprenant un inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK) de l'EGFR. La demande de remboursement est superposable à l'indication de l'AMM obtenue le 22/08/2024 en procédure centralisée.

À date, l'amivantamab est disponible via le dispositif de l'accès précoce post-AMM (1), dont l'indemnité maximale par unité commune de dispensation (UCD) est de 1 462,72 € HT.

L'industriel estime la population cible entre 1 176 et 1 344 patients par an en France.

1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu modérée dans l'indication revendiquée (ASMR III) ;
- un RDCR de 400 861 €/QALY versus la chimiothérapie à base de carboplatine et de pemetrexed au prix de [REDACTED] € TTC retenu dans la modélisation.

Le chiffre d'affaires prévisionnel de RYBREVANT (amivantamab) dans l'indication évaluée est estimé par l'industriel à [REDACTED] € HT sur la période correspondant à la 2^e année pleine suivant la mise à disposition de l'amivantamab dans cette nouvelle indication.

L'industriel ne revendique aucune incidence sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades.

1.1.1.3. Autre(s) indication(s) et extension(s) à venir

L'industriel ne mentionne aucune étude en cours et susceptible de donner lieu à des extensions d'indication du produit.

1.1.1.4. Contribution d'association(s) 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'efficience

L'objectif est d'évaluer l'efficience du traitement par RYBREVANT en association à la chimiothérapie dans le traitement des patients atteints d'un CBNPC avancé avec mutations du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) par délétion dans l'exon 19 ou substitution L858R dans l'exon 21, en échec d'un précédent traitement comprenant un ITK de l'EGFR, en comparaison à toutes les options thérapeutiques pertinentes.

1.1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat du produit dans la population de l'indication est acceptable, bien qu'elle soulève 5 réserves importantes et 5 réserves mineures (cf. tableau de synthèse des réserves).

Les réserves importantes portent sur :

- les inspections visuelles et les tests statistiques réalisés qui ne permettent pas de suffisamment documenter l'hypothèse de proportionnalité des risques sur la survie globale entre les bras ACP et CP ;
- la modélisation d'un bénéfice sur la survie globale (SG) dans le bras ACP par rapport au bras CP qui ne repose pas sur des données cliniques robustes ;
- la simulation d'un effet traitement relativement stable sur la totalité de l'horizon temporel qui ne repose ni sur un rationnel clinique, ni sur des données observées ;
- l'hypothèse d'un maintien des patients sous traitement jusqu'à leur progression qui n'est pas justifiée au regard de la disponibilité des courbes de KM de TTD de l'essai MARIPOSA-2 et est en faveur de l'intervention ;
- l'estimation des scores d'utilité associés aux états de santé pré-progression et post-progression au moyen de deux modèles mixtes à mesures répétées.

1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

Au prix simulé de [REDACTED] € TTC par flacon de 7 mL, sur un horizon temporel de 7 ans et selon les choix structurants et hypothèses de modélisation retenus par l'industriel, l'analyse économique de l'amivantamab en association au carboplatine et au pemetrexed par rapport à une chimiothérapie à base de carboplatine et de pemetrexed aboutit à :

- un différentiel de coût totaux actualisés de 103 134 € ;
- un différentiel de bénéfices de santé actualisés de 0,29 année de vie gagnée (AVG) et 0,26 années de vie gagnée pondérée par la qualité de vie (QALY) ;
- un RDCR de l'amivantamab en association au carboplatine et au pemetrexed versus la chimiothérapie à base de carboplatine et de pemetrexed de 359 137 €/AVG et de 400 861 €/QALY.

Toutes choses égales par ailleurs, les principaux paramètres dont la variabilité affecte l'estimation du RDCR sont le pourcentage de patients bénéficiant d'un traitement ultérieur par chimiothérapie à base de carboplatine et de pemetrexed, le pourcentage de patients bénéficiant d'un traitement ultérieur par l'amivantamab en association au carboplatine et au pemetrexed ainsi que le coût d'administration, avec des variations respectives du RDCR de 3% à -3%, -2% à 2% et -1% à +2%.

La disposition à payer pour laquelle l'amivantamab en association au carboplatine et au pemetrexed a une probabilité d'être coût-efficace de 80% est d'environ 750 000 €/QALY.

1.1.3. Sur l'analyse de l'impact budgétaire

Selon les termes de l'accord cadre du 5 mars 2021 conclu entre le CEPS et le LEEM, lorsque le CA prévisionnel en 2^e année de commercialisation est estimé inférieur à 50 millions d'euros, le choix d'intégrer dans le dossier une analyse d'impact budgétaire est laissé à la libre appréciation de l'industriel. Dans le cadre de ce dossier, aucune analyse d'impact budgétaire n'a été fournie par l'industriel.

1.1.4. Conclusion de la commission

La conclusion de la Commission évaluation économique et de santé publique (CEESP) porte sur l'analyse économique de l'amivantamab en association au carboplatine et au pemetrexed, dont l'objectif est restreint par rapport à celui défini par l'industriel, à savoir l'évaluation l'efficacité de l'association dans un périmètre restreint de la prise en charge. La chimiothérapie à base de carboplatine et de pemetrexed est l'unique comparateur retenu et ne représente que 51% de la prise en charge actuelle.

La CEESP conclut qu'au prix simulé de [REDACTED] € TTC par flacon de 7 mL, l'analyse économique de l'amivantamab en association au carboplatine et au pemetrexed par rapport à une chimiothérapie à base de carboplatine et de pemetrexed, aboutit à un RDCR de 400 861 €/QALY sur un horizon temporel de 7 ans.

De plus, une disposition à payer d'environ 750 000 €/QALY est nécessaire pour que l'amivantamab en association au carboplatine et au pemetrexed ait une probabilité d'être coût-efficace de 80%.

Ces résultats sont à interpréter avec précaution en raison de :

- la prise en compte d'un unique comparateur, qui ne représente que 51% de la prise en charge des patients de l'indication. La portée des résultats de l'analyse en est limitée et les conclusions relatives à l'efficacité de l'association évaluée sont restreintes à la comparaison exclusive à la chimiothérapie à base de carboplatine et de pemetrexed ;
- l'intégration des données cliniques qui interroge. D'une part, la simulation d'un bénéfice sur la survie globale en faveur de l'amivantamab relativement stable tout au long de la simulation n'est pas supportée par des données observées ni par un rationnel clinique, et d'autre part la modélisation indépendante entre les bras des survies globales injustifiée aurait dû faire, *a minima*, l'objet d'une analyse en scénario considérant l'hypothèse de proportionnalité des risques valide. Ces choix semblent être en faveur de l'association évaluée et susceptibles d'être associés à un fort impact sur les résultats de l'analyse ;
- l'hypothèse d'un traitement des patients jusqu'à leur progression, alors que les courbes de Kaplan Meier des durées de traitement issues de l'essai MARIPOSA-2 sont disponibles. Cette hypothèse est en faveur de l'intervention et l'analyse de sensibilité en scénario souligne l'importance de son impact sur les résultats ;
- l'estimation des scores d'utilité à partir de deux modèles mixtes à mesures répétées, correspondant à chaque état de santé (i.e. SG et SSP), discutable et non explorée via une analyse de sensibilité considérant un unique modèle mixte à mesures répétées.

La CEESP :

- souligne que le niveau du RDCR, 400 861 €/QALY sur un horizon temporel de 7 ans, est susceptible d'être sous-estimé au regard des limites précédemment énoncées. La mise en perspective du gain incrémental de 0,26 QALY (incertain et potentiellement surestimé) pour un coût additionnel de 103 134 € sur 7 ans, interroge sur l'efficacité de l'association au prix simulé ;

- rappelle qu'évaluer l'efficacité d'une intervention implique de prendre en compte l'ensemble des comparateurs, et que le risque d'exclure une intervention susceptible d'être située sur la frontière d'efficacité ainsi que ses conséquences doivent être discutés ;
- rappelle la nécessité d'une amélioration des méthodes d'inclusion des effets indésirables dans les évaluations économiques (2), avec pour objectif de simuler fidèlement les profils de tolérance et leur impact sur la qualité de vie des patients.

L'analyse d'impact budgétaire, bien qu'optionnelle au regard du chiffre d'affaires prévisionnel, aurait permis de documenter la répartition attendue de l'ensemble des traitements dans cette indication et d'estimer l'impact de l'introduction de l'amivantamab en association au carboplatine et au pemetrexed sur le budget de l'Assurance Maladie.

1.1.5. Données complémentaires

Considérant les sources d'incertitude identifiées, les résultats de l'analyse de l'efficacité ont besoin d'être corroborés par :

- les résultats de l'analyse finale de l'essai pivot, en particulier sur l'efficacité de l'association évaluée sur la survie globale des patients ;
- le profil de tolérance de l'amivantamab chez les patients exposés au traitement en vie réelle.

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'étude d'efficience

Libellé de la réserve	-	+	++
Choix structurants			
Objectif L'analyse économique réalisée n'est pas cohérente avec l'objectif retenu, la chimiothérapie à base de carboplatine et de pemetrexed représente seulement 51% de la prise en charge actuelle.	-		
Horizon temporel L'horizon temporel retenu est long au regard de l'histoire naturelle de la maladie et des hypothèses fortes retenues dans la modélisation. L'incertitude associée à ce choix est explorée et l'impact sur les résultats est jugé faible.	-		
Modélisation			
Gestion de la dimension temporelle La simulation d'un effet traitement stable (SSP et SG) sur la totalité de l'horizon temporel n'est pas supportée par des données observées, ni un rationnel clinique. Ce choix n'est que partiellement exploré et l'impact sur les résultats est attendu important.		+	
Méthodes d'estimation des courbes de survie Le rejet de l'hypothèse de proportionnalité des risques sur la survie globale entre les bras ACP et CP est insuffisamment documenté et son impact sur les résultats est inconnu. Le choix d'appliquer un bénéfice sur la SG dans le bras ACP par rapport au bras CP, ne repose pas sur des données cliniques robustes. Ce choix est en faveur de l'intervention évaluée et associé à un impact significatif sur les résultats.		+	
Événements intercurrents La définition arbitraire d'un seuil de 3% pour sélectionner les EI, sans argumentation, interroge sur la capacité à simuler fidèlement les profils de tolérance des produits. L'impact de ce choix sur les résultats est attendu faible. L'hypothèse d'un maintien des patients sous traitement jusqu'à leur progression n'est pas justifiée au regard de la disponibilité des courbes de KM de TTD de l'essai MARIPOSA-2 et en faveur de l'intervention. L'incertitude relative à cette hypothèse est explorée et son impact sur les résultats important. La composition des traitements ultérieurs considérés n'est pas cohérente avec les recommandations de prise en charge française. Le maintien d'immunothérapies au stade post-progression est en faveur de l'intervention, bien qu'associé à un impact limité sur les résultats de l'analyse.	-	+	

Libellé de la réserve	-	+	++
Mesure et valorisation des états de santé			
L'estimation des scores d'utilité associés aux états de santé pré-progression et post-progression au moyen de deux modèles mixtes à mesures répétées est discutable. L'absence d'analyse de sensibilité en scénario considérant un unique modèle mixte à mesure répétée ne permet pas d'explorer l'incertitude relative à ce choix inhabituel.		+	
Résultats et analyses de sensibilité			
L'exploration de l'incertitude au moyen des analyses de sensibilités déterministes sur les paramètres est incomplète en ce qu'elle n'intègre pas les paramètres liés à l'estimation des efficacités relatives des traitements.	-		

2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 2. Contexte administratif*

Objet	Description
Traitement	RYBREVANT® (amivantamab/JNJ-61186372) 350 mg, solution à diluer pour perfusion, 1 flacon en verre de 7 ml.
Laboratoire	JANSSEN
Domaine thérapeutique	Oncologie
Motif de l'examen	Extension
Listes concernées	Collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2).
Indication de l'AMM	AMM centralisée en date du 25/07/2024 « En association au carboplatine et au pémétréxed, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec mutations du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) par délétion dans l'exon 19 ou substitution L858R dans l'exon 21, en échec d'un précédent traitement comprenant un inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK) de l'EGFR. »
Indication demandée au remboursement	« En association au carboplatine et au pémétréxed, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec mutations du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) par délétion dans l'exon 19 ou substitution L858R dans l'exon 21, en échec d'un précédent traitement comprenant un inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK) de l'EGFR. »
SMR revendiqué	Important
ASMR revendiquée	Modérée (III)
Statut particulier	Sans objet
Revendication d'incidence	Absence de revendication d'incidence sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades.
Accès dérogatoire	Autorisation d'accès précoce depuis le 11/07/2024 (23 patients traités au 24/09/2024) Indication : « En association au carboplatine et au pémétréxed, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec mutations du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) par délétion dans l'exon 19 ou substitution L858R dans l'exon 21, en échec d'un précédent traitement comprenant un inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK) de l'EGFR de troisième génération. »
Indemnité maximale d'ATU/AAP	Coût pour une dose de 350 mg (1 flacon en verre de 7 mL) mg : 1493,44 € TTC (1462,72€ HT) Dépense moyenne par patient [REDACTED] € TTC pour une durée moyenne de traitement d'environ 10 mois
Prévisions par année sur 3 ans dans l'indication de la demande	Chiffre d'affaires (HT) : – [REDACTED] € en année 1 ; – [REDACTED] € en année 2 ; – [REDACTED] € en année 3. Population rejointe : – [REDACTED] patients en année 1 ; – [REDACTED] patients en année 2 ; – [REDACTED] patients en année 3.

Population cible revendiquée	Population cible : au maximum 2 000 patients.
CA annuel toutes indications confondues	CA toutes indications confondues : [REDACTED] d'euros HT en 2e année pleine de commercialisation de l'indication évaluée.
Commercialisation et prise en charge à l'étranger dans l'indication, telle que déclarée par l'industriel	Allemagne : [REDACTED] € HT par flacon, non commercialisé. Espagne : non commercialisé. Italie : [REDACTED] € HT par flacon, non commercialisé. Royaume-Uni : [REDACTED] € HT par flacon, non commercialisé.

AAP : autorisation d'accès précoce ; 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

* Sauf mention contraire, le tableau porte sur l'indication ou les indications évaluées.

Tableau 3. Contexte clinique

Objet	Description (source industrielle)
Mécanisme d'action du produit évalué	Le principe actif du RYBREVANT est l'amivantamab. Il s'agit d'un anticorps bispécifique de première génération, entièrement humain, qui se lie à la fois aux récepteurs EGFR et <i>Mesenchymal to Epithelial Transition</i> (MET) et inhibe simultanément les deux mécanismes clés de résistances acquises aux inhibiteurs de la tyrosine kinase EGFR (EGFR-ITK). En inhibant les fonctions de signalisation d'EGFR et MET, l'amivantamab peut perturber ces voies de signalisation empêchant ainsi la croissance et la progression des tumeurs.
Pathologie concernée	Le cancer du poumon est le 2^e cancer le plus fréquent chez l'homme parmi les tumeurs solides et le 3^e chez la femme avec 52 777 nouveaux cas de cancer du poumon estimés en France métropolitaine en 2023, dont 63% chez l'homme (3). L'âge médian au diagnostic est de 68 ans avec une grande majorité des diagnostics (70 à 80 %) réalisés à des stades localement avancés ou métastatiques (4). Dans les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC), qui représentent près de 85% de l'ensemble des cancers du poumon, les mutations du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) surviennent dans environ 15% des cas en France (5). Les mutations dites « communes » de l'EGFR, à savoir les mutations par délétions dans l'exon 19 et les substitutions L858R sont retrouvées en France dans près de 70% des mutations de l'EGFR (5). Les patients atteints de CBNPC avec mutation EGFR ont un pronostic plus faible que ceux avec un CBNPC de type sauvage EGFR (6,7). Le pronostic s'aggrave avec le développement de métastases cérébrales et la progression sous osimertinib (8–10).
Prise en charge thérapeutique	Les thérapies recommandées pour les patients atteints de CBNPC avancé avec mutations cEGFR dépendent de la réception ou non de l'osimertinib, un ITK EGFR de troisième génération, qui est le standard de soins actuel recommandé en première ligne aux États-Unis, en Europe et en Asie (11–14). Il n'existe actuellement aucun traitement ciblé spécifiquement indiqué pour les patients atteints de CBNPC avec mutation EGFR ayant progressé sous osimertinib, des traitements non spécifiques sont alors utilisés. Les lignes directrices de l'<i>European Society for Medical Oncology</i> (ESMO) de 2023 (13), cohérentes avec celles du <i>National Comprehensive Cancer Network</i> (NCCN) et de l'<i>American Society of Clinical Oncology</i> (ASCO) (11,12), recommandent la chimiothérapie à doublet de platine comme standard de soins en cas de progression sous osimertinib. En France, selon les recommandations de l'AURA (15) pour la prise en charge du CBNPC au stade métastatique avec mutation de l'EGFR, l'arsenal thérapeutique recommandé après progression sous osimertinib dépend des caractéristiques intrinsèques de la progression et notamment du type d'évolution associé à cette dernière :

	– Dans le cas d'une évolution lente ou oligo-métastatique, la poursuite d'un traitement ITK est recommandée. – Dans le cas d'une évolution multi-focale, la chimiothérapie à doublet de platine sans immunothérapie constitue le traitement standard. L'association sels de platine (Cisplatine 75mg/m² ou Carboplatine AUC 5) – pemetrexed est recommandée. – L'ajout du bevacizumab au traitement de chimiothérapie post-osimertinib est également préconisé, en cas d'évaluation positive à l'éligibilité au traitement (hors contre-indications).
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	RYRBEVANT (amivantamab), en association au carboplatine et au pémétrexed, est le seul traitement approprié dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec mutations du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) par délétion dans l'exon 19 ou substitution L858R dans l'exon 21, en échec d'un précédent traitement comprenant un inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK) de l'EGFR.

Tableau 4. Essais cliniques en cours

Essai clinique
Aucune étude susceptible de donner lieu à une demande d'extension d'indication dans les prochaines années n'a été déclarée par l'industriel dans le dossier déposé auprès de la CT.

3. Complément B. Tableaux de synthèse

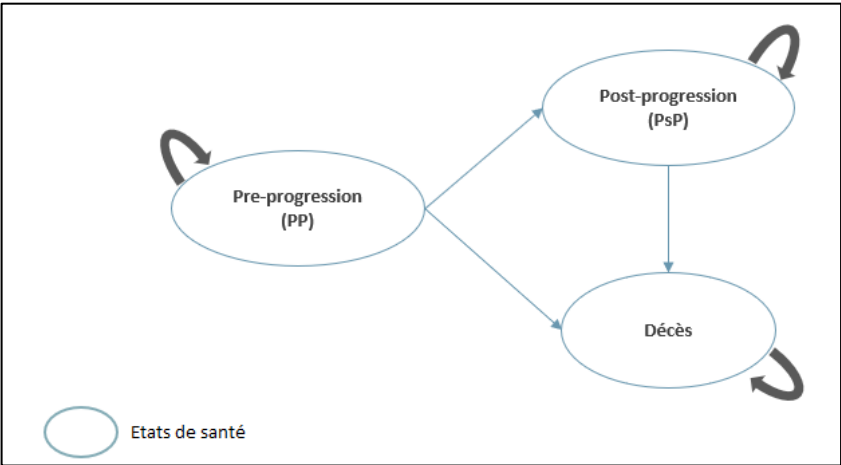
3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Objectif		
L'objectif est d'évaluer l'efficience du traitement par RYBREVANT (amivantamab) en association à la chimiothérapie dans le traitement des patients atteints d'un CBNPC avancé avec mutations du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) par délétion dans l'exon 19 ou substitution L858R dans l'exon 21, en échec d'un précédent traitement comprenant un ITK de l'EGFR, en comparaison à toutes les options thérapeutiques pertinentes.	L'objectif, tel que formulé par l'industriel, est cohérent avec l'indication demandée au remboursement. Toutefois, au regard du comparateur retenu en analyse de référence (cf. section Options comparées), l'efficience d'amivantamab en association au carboplatine et au pemetrexed est uniquement évaluée par rapport au carboplatine et au pemetrexed, représentant 51% de la prise en charge actuelle dans l'indication.	Mineure
Choix structurants		
Type d'analyse : analyse coût-utilité (ACU) complétée par une analyse coût-efficacité (ACE).	Conforme aux recommandations méthodologiques.	Aucune
Perspective : collective restreinte au système de santé.	Conforme aux recommandations méthodologiques.	Aucune
Horizon temporel : 7 ans. Le choix de l'horizon temporel repose sur : – l'âge médian des patients inclus dans l'essai MARIPOSA-2, de 62 ans ; – les faibles taux de survie à 5 ans attendue des patients (36% au stade IIIA, 23% au stade IIIB, 13% au stade IIIC, 10% au stade IVA et 0% au stade IVB) (16) ; – les pourcentages de patientes encore en vie en fin de simulation, avec 0,40% de patients en vie à 7 ans dans le bras amivantamab en association au carboplatine et au pemetrexed et 0,09% dans le bras chimiothérapie à base de carboplatine et de pemetrexed. <i>Analyses de sensibilité : 5 ans (RDCR +4,5%).</i>	Le choix d'un horizon temporel de 7 ans semble discutable compte-tenu d'une part du stade de prise en charge et des taux de survie à 5 ans dans la maladie et d'autres parts des hypothèses fortes de modélisation retenues en analyse de référence, à savoir le maintien du bénéfice observé dans l'essai clinique MARIPOSA-2 sur toute la durée de la simulation et la modélisation de la durée de traitement à partir de la survie sans progression (cf. sections concernées). Par ailleurs, seuls 0,40% et 0,09% de patients sont encore en vie à 7 ans dans le bras amivantamab en association au carboplatine et au pemetrexed et chimiothérapie à base de carboplatine et de pemetrexed respectivement. L'analyse de sensibilité retenant un horizon temporel de 5 ans est associée à une variation du RDCR de seulement 4,5%, ce qui laisse supposer que seule une très faible proportion de patients est encore en vie entre 5 et 7 ans. Le choix d'un horizon temporel trop long, pourrait entraîner une surestimation des gains de QALY et des coûts de traitements, qui ne seraient que le reflet qu'une surestimation de la survie des patients.	Mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
	Finalement, un horizon temporel de 5 ans aurait dû être retenu en analyse de référence et des analyses de sensibilité explorant un horizon temporel encore plus court aurait permis d'explorer réellement l'incertitude autour de ce paramètre.	
Actualisation : 2,5% <i>Analyses de sensibilité</i> : 0% (RDCR -4,0%), 4% (RDCR +3,2%).	Conforme aux recommandations méthodologiques.	Aucune
Population d'analyse : patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec mutations du récepteur EGFR par délétion dans l'exon 19 ou substitution L858R dans l'exon 21, en échec d'un précédent traitement comprenant un ITK. Note : la demande d'AMM portait initialement sur une indication qui couvrirait une utilisation après n'importe quel inhibiteur de tyrosine kinase de 3^e génération, il s'agit par ailleurs l'indication de l'accès précoce octroyé le 11 juillet 2024 par la HAS. Toutefois, l'osimertinib étant jusqu'à ce jour le seul ITK de troisième génération bénéficiant d'une AMM en Europe, l'étude MARIPOSA-2 a inclus spécifiquement des patients en progression sous osimertinib. De plus, dans la mesure où les inhibiteurs de tyrosine kinase de 1^{re} et 2^{nde} génération se lient au domaine intracellulaire de l'EGFR, tandis que l'amivantamab se lie au domaine extracellulaire, il n'est pas attendu que les mutations de résistance acquises sous ITK de 1^{re} ou 2^{nde} génération impactent l'activité de l'amivantamab après progression sous ITK de 1^{re} ou 2^{nde} génération. De ce fait, l'efficacité présumée de l'amivantamab chez les patients déjà traités par ITK de 1^{re} ou 2^{nde} génération serait la même que celle des patients précédemment traités par osimertinib. Par conséquent, en accord avec l'EMA, l'indication finale de l'AMM de l'amivantamab est plus large et comprend donc « en échec d'un précédent traitement comprenant un inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK) de l'EGFR ». Sous-population d'analyse : aucune. Ce choix est justifié par l'industriel compte-tenu de l'absence de différence d'efficacité ou de prise en charge entre les sous-groupes (métastases du SNC, type de mutations de l'EGFR, ligne d'utilisation d'osimertinib et nombre de lignes antérieures reçues).	La population d'analyse correspond à l'indication finale retenue par l'AMM et est cohérente avec la population de la demande de remboursement. Les libellés de l'AMM et de la demande de remboursement peuvent être considérés superposables, en l'absence d'autre ITK de 3^e génération disponible en France et au regard de la stratégie thérapeutique actuelle qui définit osimertinib comme le seul ITK recommandé en première intention. Le choix de ne pas conduire d'analyse en sous-population est justifié par l'industriel, notamment par la présentation des <i>forest plot</i> des données de survie globale (SG) et de survie sans progression (SSP), qui mettent en évidence l'absence de différence d'efficacité dans les sous-groupes, en particulier selon le nombre de lignes antérieures.	Aucune
Options comparées	Les sources de données retenues pour identifier les options thérapeutiques sont acceptables et la restriction des données de la cohorte ESME sur la période 2019-2021,	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Intervention évaluée : amivantamab en association au carboplatine et au pemetrexed. Compareurs : chimiothérapie à base de carboplatine et de pemetrexed. Le choix des compareurs dans cette indication repose sur : – les recommandations de prise en charge françaises, européennes et internationales ; – les données de la cohorte ESME, étude de vie réelle qui documente la pratique clinique observée dans la population de l'indication. À la suite de l'échange technique, les données de la cohorte ESME ont été restreintes sur la période 2019-2021, afin de prendre en considération l'arrivée sur le marché d'osimertinib en 1^{ère} ligne de traitement ; – l'avis des experts cliniciens interrogés par l'industriel ; – la disponibilité des données cliniques dans la population de l'indication et la faisabilité d'une comparaison indirecte. Compareurs non retenus : bevacizumab en association au pemetrexed et aux sels de platine et paclitaxel en association aux sels de platine, qui représente respectivement 14% et 9% de la prise en charge actuelle dans l'indication au regard des données de vie réelle issues de la cohorte ESME, ainsi que 38 autres prises en charge, dont le taux d'utilisation en pratique clinique est inférieur à 5%. L'exclusion de ces compareurs est justifiée par l'industriel au regard d'une part, de la forte hétérogénéité de la prise en charge identifiée dans les données de vie réelle et d'autre part, de l'absence de données d'efficacité pour le bevacizumab en association au pemetrexed et aux sels de platine et paclitaxel en association aux sels de platine dans l'indication dans la littérature, ne permettant pas de conduire une comparaison indirecte. <i>Analyses de sensibilité : sans objet.</i>	comme demandé lors de l'échange technique, permet d'être cohérent avec l'évolution de la prise en charge de ces dernières années. Le choix d'exclure les interventions ayant un taux d'utilisation en pratique clinique de moins de 5% semble acceptable au regard des recommandations de prise en charge françaises, qui n'identifient pas ces dernières comme des alternatives dans l'indication. Cependant les associations bevacizumab + pemetrexed + sels de platine et paclitaxel + sels de platine représentent respectivement 14% et 9% de la prise en charge selon les données de la cohorte ESME. L'industriel propose une revue de la littérature afin d'identifier les données cliniques disponibles pour les autres compareurs identifiés dans l'étude ESME. Cette dernière permet de justifier les exclusions du bevacizumab en association au pemetrexed et aux sels de platine et du paclitaxel en association aux sels de platine, au regard de l'absence de données d'efficacité pour ces produits dans l'indication dans la littérature. L'industriel présente également une étude de faisabilité d'une comparaison indirecte pour inclure notamment les immunothérapies en monothérapie ou en association à des chimiothérapies. Les études identifiées dans la littérature diffèrent de l'essai clinique MARIPOSA-2 en termes de caractéristiques des patients. Seule une faible proportion de patients mutés EGFR sont identifiés dans ces études, limitant la conduite d'une comparaison indirecte. Au regard de l'ensemble de ces éléments, le choix de ne retenir que la chimiothérapie à base de carboplatine et de pemetrexed comme compareur dans l'analyse de référence est cohérent avec les recommandations de prise en charge qui établissent la chimiothérapie à base de sels de platine, comme traitement de référence dans l'indication, et semble justifié compte tenu de l'impossibilité d'intégrer de manière robuste les différents compareurs pertinents. Les données de l'étude ESME permet d'identifier que la chimiothérapie à base de carboplatine et de pemetrexed ne représente que 51% de la prise en charge dans l'indication en pratique clinique. Par conséquent, l'efficacité de l'amivantamab en association au carboplatine et au pemetrexed ne peut être évaluée à ce jour que par rapport à 51% de la prise en charge en pratique courante.	
Modélisation		
Population simulée : population de l'essai MARIPOSA-2, à savoir les patients atteints de CBNPC avec mutation EGFR par délétion dans l'exon 19 ou substitution L858R dans l'exon 21, ayant progressé sous osimertinib.	La population simulée est cohérente avec l'objectif de l'analyse.	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Analyse de la représentativité Les caractéristiques des patients de l'essai MARIPOSA-2 (dont les sous-groupes selon le nombre de lignes antérieures reçues) ont été comparées aux caractéristiques des patients de la cohorte ESME, restreinte sur la période 2019-2021. <i>Analyses de sensibilité : caractéristiques cohorte ESME (âge et poids médian) (RDCR +0,1%).</i>	Les caractéristiques de la population ITT de l'essai clinique MARIPOSA-2 sont globalement similaires aux caractéristiques des patients de l'étude ESME. Toutefois, des différences sont observées concernant : – l'âge médian. Les patients de la cohorte ESME sont légèrement plus âgés que dans l'essai clinique MARIPOSA-2 (67 ans <i>versus</i> 62 ans) ; – le score ECOG. Un plus faible nombre de patients ayant un score ECOG 0 ou 1 est observé dans la cohorte ESME. Ce point semble justifiable compte-tenu du design de l'essai clinique ; – les antécédents de métastases cérébrales et les métastases cérébrales à l'inclusion. Une proportion de patients ayant des métastases cérébrales plus importante ou ayant des métastases cérébrales à l'inclusion est observée dans la cohorte ESME (respectivement 58,5% <i>versus</i> 45% et 58,5% <i>versus</i> 41,2%). L'industriel explique cette différence au regard des critères d'exclusion de l'essai MARIPOSA qui excluait notamment les patients présentant des métastases cérébrales symptomatiques ; – le stade de prise en charge par osimertinib dans les lignes antérieures reçues. Les données de l'étude ESME montrent qu'une proportion de patients plus importante a eu recours à l'osimertinib en 2^{ème} ligne dans la cohorte ESME par rapport à l'essai clinique MARIPOSA-2 (58% <i>versus</i> 36%). Ce point est justifié par la modification des pratiques en vie réelle progressive consécutive à l'arrivée sur le marché de l'osimertinib en 1^{ère} ligne en 2019. Bien que des différences soient observées, ces dernières semblent justifiées, <i>a minima</i> elles ont été discutées par l'industriel. Au regard de l'ensemble de ces éléments, la transposabilité de la population simulée à la population française prise en charge dans l'indication est assurée.	
Modèle : Modèle de survie partitionnée à 3 états de santé – Survie sans progression ; – Progression ; – Décès.	La structure du modèle retenue est cohérente avec l'histoire naturelle de la maladie. Le choix d'un modèle de survie partitionnée est acceptable au regard des données cliniques disponibles dans l'indication.	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Modèle de survie partitionnée à 3 états de santé  À t0, l'ensemble de la cohorte est considéré dans l'état de santé pré-progression, puis elle est distribuée à chaque cycle entre les différents états de santé selon les résultats de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) extrapolés à partir des courbes de Kaplan-Meier de l'essai MARIPOSA-2. Les patients dans l'état de santé « Pré-progression » sont traités par l'amivantamab en association au carboplatine et pemetrexed ou par chimiothérapie. Ces derniers sont associés à des consommations de ressources reflétant le suivi de la maladie, le transport, la prise en charge des EI. Les patients dans l'état de santé « Progression » peuvent recevoir une ligne de traitement ultérieure.		
Événements intercurrents Événements indésirables (EI) – EI de grade ≥ 3 observés dans l'essai clinique MARIPOSA-2 ; – Impact sur l'utilité et les coûts modélisé en une fois au début de la simulation. Arrêts de traitement – Hypothèse d'une interruption des traitements à la progression de la maladie. Traitements ultérieurs – Modélisation des traitements ultérieurs pour les patients ayant progressé.	La définition des événements indésirables, arrêts de traitement et traitements ultérieurs est acceptable.	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Gestion de la dimension temporelle – Durée de simulation : 7 ans – Cycles : 1 semaine, avec correction de demi-cycle Hypothèses d'extrapolation <i>Données d'efficacité</i> – Ajustement des données de survie observées dans l'essai clinique MARIPOSA-2 par des distributions paramétriques sélectionnées selon l'algorithme de Latimer ; – Recours à des modèles d'extrapolation indépendants pour chaque bras de traitement ; – Absence de modélisation d'une perte de l'effet traitement relatif dans le temps. L'industriel justifie ce choix au regard des résultats de l'essai clinique MARIPOSA-2 et de la durée de simulation (7 ans). <i>Scores d'utilité</i> – Les scores d'utilité sont invariants dans le temps. <i>Durée de traitement</i> – Hypothèse d'un maintien des traitements jusqu'à progression. <i>Analyses de sensibilité : hypothèse de perte d'effet traitement à la fin de la durée de suivi de l'essai (24,6 mois) (RDCR +4,6%) ; perte d'effet traitement – équivalence des probabilités de décès entre les deux bras à la partir de la fin de la durée de suivi de l'essai (RDCR +30,3%).</i>	La durée de la simulation et la durée des cycles retenus sont acceptables compte tenu de l'histoire de la maladie. Le choix d'extrapoler les données de survie observées dans l'essai clinique MARIPOSA-2 au-delà de la période de suivi est acceptable au regard de la durée de simulation. Les choix relatifs aux modèles d'extrapolation reposent sur l'algorithme de Latimer et al (17) conformément aux recommandations méthodologiques. L'effet relatif du traitement est modélisé <i>via</i> des modèles d'extrapolation indépendants. Les arguments retenus pour justifier le choix de ne pas modéliser de perte d'effet traitement dans le temps sont discutables. En effet, une durée de simulation de 7 ans a été retenue bien que le suivi médian de l'essai MARIPOSA-2 était de 18,1 mois. Des analyses de sensibilité explorant d'une part une perte d'effet du traitement à partir de la fin de la durée de suivi de l'essai (24,6 mois) jusqu'à la fin de la simulation et d'autre part des probabilités de décès identiques entre les deux bras à partir de la fin de la durée de suivi de l'essai, sont réalisées par l'industriel et conduisent à des augmentations du RDCR de respectivement de 2,3% et 30,3%. Le guide méthodologique recommande une exploration de l'incertitude rigoureuse quant aux choix d'extrapolation de l'effet traitement à long terme, en proposant a minima 3 analyses de sensibilité en scénario, considérant un effet traitement relatif nul après la période d'observation, un effet traitement relatif nul après la durée de traitement et un effet traitement relatif décroissant dans le temps. Aucune analyse de sensibilité explorant un effet traitement nul sur le critère de la SSP après la période d'observation ou la durée de traitement n'a été conduite. Par conséquent, l'exploration de l'incertitude autour du maintien de l'effet traitement n'est que partielle et l'impact du choix retenu en analyse sur le RDCR demeure inconnu.	Importante
Méthodes d'estimation des courbes de survie Sources de données – Essai clinique MARIPOSA-2 : • étude de phase III randomisée, en ouvert, évaluant l'efficacité de l'ACP par rapport au CP seul chez des patients adultes atteints de CBNPC avancé avec mutation EGFR ayant échoué au traitement par osimertinib ; • 2 cut-off différents utilisés afin de renseigner la :	Source de données Le recours aux données de l'essai clinique MARIPOSA-2 est acceptable, bien que des limites puissent être identifiées (amendements multiples, réalisé en ouvert, potentiel biais d'attrition et représentativité des patients inclus de la population française susceptible d'être traitée par ACP incertaine [cf. discussion relative à la population simulée – exclusion des patients présentant des métastases cérébrales symptomatiques et des patients présentant un score ECOG >1]).	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
- SSP : gel des données le 23 juillet 2023 (analyse finale) ; - SG : gel des données le 26 avril 2024 (analyse intermédiaire 2). • les patients étaient randomisés selon les 3 facteurs de stratification suivants : - ligne de traitement par osimertinib (1L vs 2L) ; - antécédents de métastases cérébrales (oui vs non) ; - origine asiatique (oui vs non). • Résultats dans la population ITT : - SSP : HR = 0,48 ; IC95% : [0,36 – 0,64] ; $p < 0,0001$. La médiane associée de SSP était de 6,28 mois (IC95% : [5,55 ; 8,41]) pour l'association ACP, contre 4,17 mois (IC95% : [4,04 ; 4,44]) pour l'association CP ; - SG : HR = 0,73 ; IC95% : [0,54 – 0,99] ; $p < 0,0386$, non significatif, compte tenu du seuil de significativité de 0,0142. Les médianes de survie globale associées étaient de 17,74 [15,97 - 22,37] mois et 15,34 mois [13,72 - 16,76] respectivement. Méthode d'ajustement par une fonction paramétrique – Vérification de l'hypothèse de proportionnalité des risques par examen des résidus de Schoenfeld, des courbes de risques cumulées et la distribution des risques instantanés de progression dans chacun des bras au cours du temps, pour les critères de SSP et de SG. – Rejet de l'hypothèse pour la SSP et la SG (cf. résultats des analyses présentées en section 4.1.4 du complément C). Recours à des modèles de survie paramétriques standards et indépendants. – Sélection des distributions d'extrapolation reposant sur un arbitrage entre l'ajustement statistiques aux données observées (évalué au moyen des critères AIC et BIC) et la plausibilité clinique de l'extrapolation (évaluée en comparant les données estimées aux données observées dans l'étude ESME et par avis d'experts) : • extrapolation des courbes de SSP à partir de fonctions log-logistique (bras ACP et bras CP) ; • extrapolation des courbes de SG à partir d'une fonction gamma (bras ACP et bras CP).	Méthode d'ajustement par une fonction paramétrique Le rejet de l'hypothèse de risques proportionnels pour la SSP est acceptable compte tenu des analyses visuelles des risques instantanés de progression, des courbes des risques cumulés et des résidus de Schoenfeld (cf. section 4.1.4 - complément C). Les résultats du test de Grambsch-Therneau n'ont toutefois pas été présentés. Le rejet de l'hypothèse de proportionnalité des risques instantanés pour la SG est insuffisamment justifié au regard des analyses visuelles des risques instantanés de décès, des courbes logarithmiques des risques cumulés et des résidus de Schoenfeld (cf. section 4.1.4 - complément C). Dans ce contexte, le résultat du test de Grambsch-Therneau en complément des analyses visuelles aurait été pertinent. Une potentielle rupture dans la proportionnalité des risques instantanés pourrait advenir entre le 12^e et le 15^e mois de la période de suivi (cf. courbe de risques cumulés). Or à ces dates, seuls 24 et 39 puis 1 et 8 patients sont respectivement à risque de décès dans les bras CP et ACP. De plus, les intervalles de confiance des courbes des risques cumulés se chevauchent sur la totalité de la période de suivi. Aucune analyse de sensibilité explorant l'incertitude relative au rejet de l'hypothèse de risques proportionnels pour la SG n'a pas été réalisée par l'industriel. Par ailleurs, le modèle (format EXCEL) partagé ne pas permet une modélisation dépendante des courbes de survie globale. L'absence d'option (classiquement disponible) permettant l'exploration de l'incertitude relative à ces choix est regrettable. L'impact de ce choix sur les résultats est donc inconnu. La modélisation indépendante des données de survie par bras de traitement compte-tenu du rejet de l'hypothèse de risques proportionnels des risques est acceptable. La sélection des fonctions d'extrapolation est clairement présentée. – SSP : • bras CP : la fonction Log logistique ne présente pas le meilleur ajustement statistique (AIC BIC) aux données observées. Ce choix est justifié par l'industriel par la volonté d'utiliser une fonction d'extrapolation identique pour les deux bras. Le recours à des fonctions différentes aurait pu être discuté davantage notamment au regard des mécanismes d'action différents des traitements. Il résulte du choix retenu, la simulation d'un gain en termes de SSP en faveur d'amivantamab incertain. • bras ACP : les choix relatifs à l'extrapolation des données SSP sont acceptables ;	Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Absence d'hypothèse de perte d'effet du traitement dans le temps (SSP et SG) en analyse de référence. <i>Analyses de sensibilité : prise en compte des données EMSE identifiées sur la période 2019 – 2021 (RDCR 0%) ; courbes de SSP selon la fonction Log-normale (RDCR +0,7%) ; courbes de SSP selon la fonction Gamma RDCR -10%) ; courbes de SG selon la fonction Weibull (RDCR +65%) ; hypothèse d'une perte d'effet traitement sur la SG à partir de la fin de la durée de suivi de l'essai (RDCR +30%).</i>	- les choix relatifs aux extrapolations des données de SSP aboutissent à la simulation d'un HR dont l'évolution au cours de la simulation n'est pas plausible cliniquement et n'a pas été discutée par l'industriel (cf. section 4.1.4 – complément C). – SG : - bras CP : les choix relatifs à l'extrapolation des données SG sont acceptables ; - bras ACP : l'extrapolation des données de SG à partir d'une fonction Gamma ne semble pas cohérente avec les données observées. La fonction Gamma est, sur le plan statistique (critères AIC BIC), la 3^e fonction ajustant le mieux les données observées. L'utilisation de la fonction Weibull (meilleur ajustement statistique) est associée à une augmentation du RDCR de 65%. Toutefois, les données de SG estimées au moyen de cette fonction n'ont pas été jugées plausibles par les experts sollicités par l'industriel ; - les choix relatifs aux extrapolations des données de SG aboutissent à la simulation d'un HR de 0,8 en faveur de l'ACP et relativement constant au cours de l'horizon temporel de 7 ans (cf. Complément C). En l'absence de différence significative mise en évidence entre le groupe ACP et le groupe CP en termes de survie globale, lors de la seconde analyse intermédiaire (HR = 0,73 (IC95% = [0,54 ; 0,99] ; p = NS), ce choix n'est pas conforme aux recommandations et en faveur de l'association évaluée. L'analyse de sensibilité en scénario considérant des probabilités de transitions vers l'état décès égales entre les bras (à l'issue de période de suivi de MARIPOSA-2) est associée à une augmentation du RDCR de 30%. Le choix de simuler une efficacité relativement stable sur la SG, en faveur du traitement, sur la totalité de la simulation n'est pas acceptable au regard des données observées. Ce choix ne repose pas sur des données cliniques robustes. Au regard de ces éléments, la plausibilité clinique des données de SG simulées interroge (cf. section validation).	Importante
Événements intercurrents Événements indésirables : Sélection des EI de grade ≥ 3 survenus chez au moins 3% des patients dans au moins un bras de traitement de l'essai clinique MARIPOSA-2 (représentant 72,4% des événements de grade 3-4 rapportés dans le bras ACP et 67,4% des événements de grade 3-4 survenus dans le bras CP).	Événements indésirables Le seuil retenu ($\geq 3\%$) permet de modéliser 72% des événements de grade 3-4 rapportés dans le bras ACP et 67% des événements de grade 3-4 survenus dans le bras CP. La méthode de sélection des événements indésirables est insuffisamment justifiée (choix arbitraire d'un seuil de 3% et application par bras de traitement). Or, le seuil	Mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Validation		
Vérification technique : contrôle qualité de la structure et des données d'entrée. Validation interne : comparaison des données de SSP et de SG modélisées aux données de SSP et de SG issues des courbes de Kaplan-Meier issues de l'essai clinique MARIPOSA-2. Validation externe : – Comparaison des données de SG et de SSP du bras carboplatine + pemetrexed aux données de la cohorte ESME. – Estimation des proportions de patients encore en vie ou n'ayant pas progressé à différents points temporels avec des experts cliniciens. Validation croisée : aucune évaluation économique de l'amivantamab dans l'extension d'indication n'a été évaluée par d'autres agences d'évaluation à ce jour et la revue systématique de la littérature n'a pas permis d'identifier d'autres modèles validés portant sur les mêmes interventions.	Validation interne Les fonctions paramétriques retenues pour l'extrapolation des données de survie sans progression et de survie globale semblent légèrement surestimer les courbes de survie du bras amivantamab + carboplatine + pemetrexed et très légèrement sous-estimer le bras carboplatine + pemetrexed. Validation externe La comparaison des données du bras carboplatine + pemetrexed aux données de la cohorte ESME conduit à une forte surestimation des données modélisées (médiane SSP modélisée de 4,15 mois versus 3,1 mois et médiane SG modélisée de 15,12 mois versus 9,3 mois). Ces différences peuvent être expliquées au regard du profil de la cohorte ESME plus défavorable, notamment en termes de score ECOG et de métastases cérébrales. Toutefois, l'exercice de validation externe n'est que peu informatif. Par ailleurs, l'estimation de proportion de patients par les experts cliniciens ne correspond pas à l'exercice de validation externe requis et est également peu informative. Validation croisée En l'absence d'évaluation économique de l'amivantamab par d'autres agences d'évaluation des technologies de santé et de modèles validés portant sur les mêmes interventions, aucun exercice de validation croisée n'a été conduit. Il aurait été intéressant de discuter les différentes évaluations identifiées dans l'indication et retenant d'autres interventions.	Aucune (cf. analyse critique - section données cliniques)
Estimation de l'utilité		
Sources de données – Recueil de données de qualité de vie au cours de l'essai clinique MARIPOSA-2 via le questionnaire EQ-5D-5L (à l'inclusion, au premier jour de chaque cycle de traitement, 30 jours après la dernière dose de traitement reçu et toutes les 12 semaines pendant le suivi de l'étude). – Désutilités liées aux événements indésirables issues des données de la littérature. Le recours aux données de la littérature est justifié par l'industriel, compte-tenu du trop faible nombre d'observations dans l'essai clinique MARIPOSA-2.	Le choix des sources de données retenues pour documenter les scores d'utilité et les décréments d'utilité est acceptable. Le choix de conduire deux modèles distincts par état de santé retenant des variables catégorielles différentes dans ces derniers, interroge. Il est usuellement recommandé d'avoir recours à un modèle mixte à mesure répétées unique, sélectionné au regard de sa pertinence clinique et économétrique. L'argument de l'industriel, énoncé dans l'annexe des données d'utilité, selon lequel la corrélation des observations pour un même patient dans un MMR ne permettrait pas de tenir compte des patients qui progresseraient précocement semble discutable dans la mesure où l'intégration de la variable progression dans un modèle à mesures répétées tient compte de la date de	Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Valorisation - Questionnaires EQ-5D-5L (essai clinique MARIPOSA-2) valorisés selon la matrice de pondération des préférences françaises (18) Méthode d'estimation des scores d'utilité - Scores d'utilité estimés par état de santé (pré-progression et post-progression) à partir de modèles distincts pour chaque état santé. Selon l'industriel, la corrélation des observations pour un même patient dans un modèle mixte à mesure répétées (MMMR) ne permet pas de tenir compte des patients qui progresseraient précocement et par conséquent, le recours à un unique modèle pour les deux états de santé pourrait sous-estimer le score d'utilité dans l'état pré-progression. Score d'utilité dans l'état de santé « pré-progression » - À chaque point de cycle (défini par la visite), seules les données des patients n'ayant pas encore progressé ont été retenus. - Un modèle mixte à mesures répétées a été utilisé considérant le temps (date de visite et d'auto-administration du questionnaire) comme seule variable catégorielle. Ce choix a été justifié par l'industriel qui a exploré un modèle intégrant également la variable traitement, qui n'était pas statistiquement significative. - Le choix de la structure de corrélation pour le modèle retenu se fonde sur le critère statistique AIC, retenant un modèle autorégressif Score d'utilité dans l'état de santé « post-progression » - Seules les données des patients ayant progressé ont été retenues, indépendamment de la variable temps (date de visite). - Un MMMR n'intégrant aucune variable catégorielle a été retenu. L'industriel justifie le choix de ne pas intégrer le temps (date de visite) dans le MMMR, compte-tenu d'un risque de biais, lié au fait que les patients n'entrent pas en même temps dans l'état de santé post-progression. - Le choix de la structure de corrélation pour le modèle retenu se fonde sur le critère statistique AIC, retenant <i>Compound Symmetry</i>. Décréments d'utilité liés aux EI : application de décréments d'utilité pour chaque EI selon sa durée et estimé à partir des données des publications de Dolye et al. (1996), Nafees et al. (2008), Swinburn et al. (2010) et Schremser et al. (2015).	visite à laquelle le patient a progressé. Cet argument aurait pu être justifié dans la cadre d'une progression précoce mise en évidence pour une proportion importante de patients. Cependant, l'industriel ne discute pas ce point et les données disponibles de survie sans progression ne semblent pas mettre en évidence un effet marqué sur la progression précoce des patients, comparativement aux données usuellement observées en oncologie solide. De plus, la spécification des modèles retenus n'a pas été présentée et ni discutée statistiquement. Compte-tenu du choix peu usuel retenu en analyse de référence, il aurait été attendu une documentation complète intégrant notamment les programmes statistiques (économétriques) et les données mobilisées dans ce programme. Enfin, en l'absence d'analyse de sensibilité explorant ce choix, l'impact de ce dernier sur les résultats est inconnu. Le choix de la structure de corrélation du modèle reposant sur le critère statistique AIC est acceptable. La plausibilité des scores d'utilité introduits dans le modèle interroge, compte-tenu de la valeur élevée dans l'état de santé pré-progression et du faible différentiel entre les scores d'utilité en pré-progression et post-progression. L'industriel met en perspective les scores obtenus avec ceux, disponibles dans la littérature. Le score d'utilité associé à l'état post-progression apparaît dès lors élevé. L'industriel précise que seuls 57% des patients ont rempli au moins un questionnaire de qualité de vie après leur progression. Cette valeur élevée pourrait être expliquée par un potentiel biais d'attrition consécutif à une altération marquée de l'état général des patients dans l'état post-progression limitant la collecte de questionnaires de qualité de vie. Des analyses de sensibilité sont conduites considérant des scores d'utilité de 0,80 et 0,72 pour les états de pré-progression et post-progression respectivement, issus de l'étude AURA2 présentée dans l'avis d'efficacité de TAGRISSO (osimertinib) indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique, présentant la mutation activatrice de l'EGFR et ayant développé, au cours de leur traitement de 1ère ligne par un ITK-EGFR, la mutation de résistance au traitement T790M. Cette dernière conduit à une augmentation de 13,2% du RDCR. D'autre part, une analyse de sensibilité en scénario considérant le décrétement d'utilité lié à la progression observé dans l'EQ-5D-5L de l'essai AURA-2 (TAGRISSO®) (estimé à 0,08) et son application au score d'utilité de post-progression de l'essai MARIPOSA-2, est conduite et aboutit à une diminution de 0,5% du RDCR.	

Évaluation déposée par l'industriel			Analyse critique SEM	Réserve
Scores d'utilité introduits dans le modèle			Enfin, pour explorer l'incertitude autour des scores d'utilité estimés à partir de l'EQ-5D-5L, l'industriel propose une analyse de sensibilité en scénario retenant des scores d'utilité estimés à partir d'un mapping des données de l'essai MARIPOSA-2 issues de questionnaires EQ-5D-5L vers l'EQ-5D-3L, (pré-progression : 0,76, post-progression : 0,72) qui génère une augmentation de 19,7% du RDCR.	
Etat de santé	Utilité moyenne	Ecart type estimé		
Pré-progression	0,91	0,01		
Post-progression	0,88	0,02		
Analyses de sensibilité : scores d'utilité issus de l'avis d'efficience de TAGRISSO (RDCR +13,2%) ; décrément liée à la progression issu d'AURA2 (RDCR -0,5%) ; données EQ-5D-3L issus de MARIPOSA-2 (RDCR -19,7%) ; Absence de prise en compte des désutilités (RDCR -0,7%).				
Estimation des coûts				
Les coûts ont été actualisés en euro2024 selon l'indice de prix à la consommation des biens et services de santé (IPC) (moyenne des valeurs disponibles entre janvier 2024 et septembre 2024).			La méthode d'identification des ressources consommées est acceptable. Les postes de coûts considérés dans l'analyse sont décrits, et cohérents avec la prise en charge des patients.	Aucune
Coûts d'acquisition				
Posologie selon les RCP. La durée de traitement pour amivantamab et chaque comparateur est modélisée via la SSP extrapolée, issue de l'essai MARIPOSA-2. Les coûts ont été valorisés sur la base des prix publics toutes taxes comprises (PPTTC) uniquement lorsqu'ils étaient financés via la liste en sus ou l'indemnité d'ATU. Parmi les comparateurs retenus, seul le pemetrexed est financé via la liste en sus. Le traitement a été valorisé selon le dosage utilisé. Les coûts d'acquisition du cisplatine et du carboplatine sont inclus au tarif du GHS (cf. Tableau 18 - complément C).				
Coûts d'administration			Concernant les traitements post-progression : la modélisation des traitements post-progression repose sur les données de l'essai clinique MARIPOSA-2, leur mesure et leur valorisation sont acceptables. Elles aboutissent à l'application respective d'un coût de 17 018,05 € et de 15 987,20 € dans le bras CP et le bras ACP au premier cycle de la simulation. l'utilisation de données de SSP issues des RCP des produits représente une hypothèse forte dont l'impact sur les résultats n'a pas été exploré. La plausibilité de certaines durées simulées interroge. l'exploration de l'incertitude se limite à l'exclusion des immunothérapies des traitements post-progression quand d'autres choix auraient également pu être explorés. L'application de distribution identique de traitements post-progression entre les bras ne semble pas associée à des variations significatives du RDCR (application des répartitions observées dans le bras CP au bras ACP – RDCR -2% ; application des répartitions observées dans le bras ACP au bras CP – RDCR -2%).	
Les traitements anti-cancéreux, administrés à l'hôpital, sont valorisés à partir de l'ENC 2022 associé au GHM 28Z07Z « Chimiothérapie pour tumeur, en séances », pondéré par la répartition public/privé (cf. Tableau 19- complément C).				
Coûts traitements post-progression				
La répartition des traitements subséquents, selon le traitement antérieur reçu, est issue de l'étude MARIPOSA-2 (cf. Tableau 20 - complément C).			Concernant les soins de fin de vie :	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Les durées des traitements subséquents ne pouvant être captée par le suivi de l'essai MARIPOSA-2, celles-ci sont issues des données de survie sans progression des RCP des produits correspondants (tous ces traitements étant utilisés jusqu'à progression selon leur RCP). Coûts de prise en charge des événements indésirables – Identification et mesure à partir des données de l'essai clinique MARIPOSA-2. – Valorisation à partir de l'ENC 2022, associés aux GHM correspondants à chaque évènement pondéré par la répartition public/privé. Coûts de suivi liés à la pathologie – Consultations médicales (oncologue ; pneumologue) : • fréquence des consultations reposant sur avis d'experts ; • valorisation à partir des tarifs de l'assurance maladie (prise en compte des dépassements d'honoraires et frais de dépassement moyens). – Examens biologiques : • identification des examens à partir des recommandations du service maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des maladies de la Haute Autorité de Santé (HAS) (19), de l'Institut National du Cancer (INCa) (20) et du RCP du pemetrexed (21); • Fréquence estimée sur avis d'experts ; • valorisation à partir des tarifs définis dans la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale (NABM) et disponibles dans la Table Nationale de codage de Biologie (TNB). Prise en compte des dépassements d'honoraires associés à chaque acte, calculés en prenant en compte la base de remboursement, le nombre d'actes remboursés et le montant remboursé de l'année 2023, dernière année complète disponible à ce jour, depuis la base de données Biol'AM (22). – Actes médicaux : • identification des actes à partir des recommandations du service maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des maladies de la Haute Autorité de Santé (HAS) (19), de l'Institut National du Cancer (INCa) (20), du RCP du pemetrexed (21) et sur avis d'expert ; • fréquence estimée sur avis d'experts ; • les actes médicaux sont valorisés selon leur tarif associé dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM) (23).	– l'estimation des coûts de fin de vie semble élevée. Une discussion relative à la pertinence des différents GHS pris en compte dans l'estimation du tarif associé au GHM 23Z02Z aurait pu être développée ; – l'impact sur les résultats d'une variation du coût des soins de fin de vie est marginal (variation <1% du RDRC en considérant un coût de 7 000 €).	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Coûts des transports – Application à chaque administration de traitement en IV ainsi qu'à chaque hospitalisation. – Valorisation à partir du rapport de la Cour des Comptes publié en 2019. Coûts des soins de fin de vie – Identification des GHM, restreint au secteur Médecine-Chirurgie-Obstétrique (MCO), la majorité des soins palliatifs dispensés étant dispensés en MCO (24). – Valorisation à partir des données de l'ENC 2022 (25), pondéré par la répartition public/privé (cf. Tableau 30 - complément C). <i>Analyses de sensibilité : Traitements subséquent – absence d'immunothérapie (RDCR +1,4%) ; Hypothèse de partage des flacon (RDCR 0,0%) ; Prise en compte des métastases cérébrales (RDCR -0,7%)</i>		

Exploration de l'incertitude

Analyses de sensibilités déterministes sur les paramètres (DSA) (liste complète – cf. Tableau 43 du complément C) – Bornes sélectionnées : bornes des IC95%. – Paramètres intégrés : âge moyen, sexe ratio, poids, surface corporelle, incidence et durée des événements indésirables et la durée de traitement post-progression, coûts, distribution des traitements ultérieurs. Analyses de sensibilité déterministes en scénario – Choix structurants : horizon temporel et taux d'actualisation. – Hypothèses et choix méthodologiques de modélisation : caractéristiques des patients ; durée des EI ; durée de traitement ; traitements ultérieurs ; prise en compte des métastases cérébrales ; distribution d'extrapolation de la SG et de la SSP ; perte d'effet traitement ; scores d'utilité ; exclusion des désutilités ; partage des flacons ; variation du prix d'amivantamab). Analyse probabiliste (PSA) (liste complète des variables incluses dans le Tableau 43– complément C)	La majeure partie des analyses de sensibilité réalisées sont clairement présentées. Analyses de sensibilités déterministes sur les paramètres Aucun choix arbitraire de variation des paramètres n'a été réalisé compte tenu de la disponibilité des intervalles de confiance pour les paramètres considérés. L'absence des paramètres liés à la simulation de l'efficacité (SSP / SG) des traitements (influençant leur durée dans l'état SSP) et liés aux désutilités interroge compte tenu des ordres de grandeurs des variations du RDCR observés lors des analyses de sensibilité en scénario relatives aux données de SG simulées (cf. analyse critique des méthodes d'estimation des courbes de survie). Analyses de sensibilité déterministes en scénario L'analyse de sensibilité en scénario considérant un horizon temporel est complétée d'une exploration de l'incertitude (DSA et PSA). Comme énoncé précédemment, certains choix réalisés dans le cadre d'analyses en scénario étaient attendus en analyse de référence (concernant notamment l'horizon temporel, la modélisation d'une perte de l'effet du traitement ou de la durée de	Mineure
--	--	---------

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
– Données d'efficacité extrapolées de SG, SSP (par extension de durée de traitement) : décomposition de Cholesky ; – Scores d'utilité et désutilités : distribution Beta ; – Caractéristiques des patients : âge et poids : distribution normale ; sexe ratio : distribution bêta ; – Incidence des EI : distribution bêta ; – Durée des EI : distribution normale ; – Répartition des traitements post-progression : distribution Dirichlet ; – Durée des traitements post-progression : distribution gamma ; – Coût unitaires et coûts des EI : distribution gamma ; – Ressources consommées (suivi de la maladie) : distribution gamma.	traitement à partir des KM de TTD). Pour ces choix clés, l'absence d'analyse d'exploration de l'incertitude au moyen de DSA et d'une PSA limite l'information apportée par les analyses en scénario, et est regrettable au regard de leur impact sur les résultats. Les scénarios relatifs à la simulation d'une perte de l'efficacité du traitement sont insuffisamment détaillés/justifiés, notamment au sujet de l'intégration de la perte d'efficacité et sa cinétique. Analyse probabiliste (PSA) (liste complète des variables incluses dans le Tableau 43 du complément C) Le choix des distributions pour les analyses probabilistes est acceptable.	

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

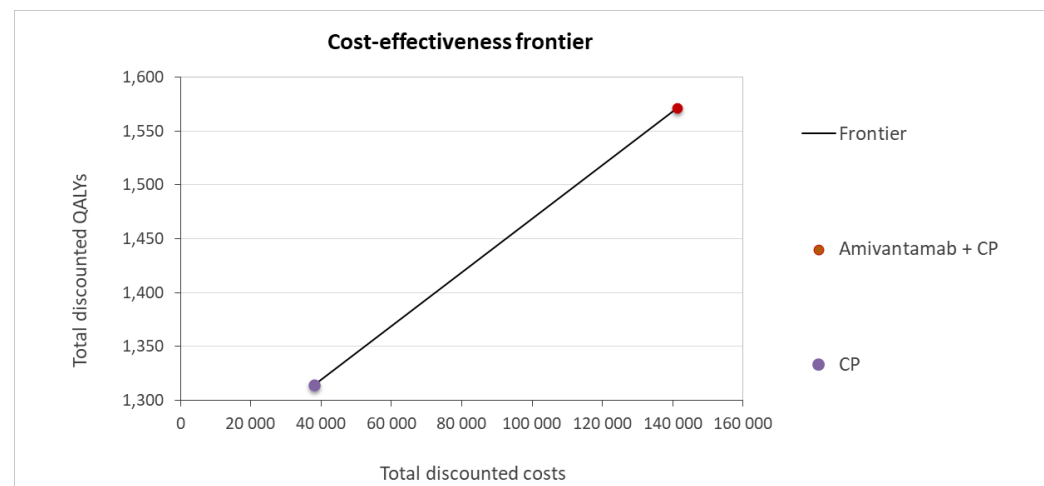
Ces résultats doivent être lus en tenant compte des réserves formulées dans l'avis de la CEESP.

Résultats de l'analyse de référence

Résultats

Stratégie	Coûts (€)	Δ Coûts	AV	Δ AV	QALY	Δ QALY	RDCR (€/AV)	RDCR (€/QALY)
CP	38 028	-	1,49	-	1,31	-	-	-
ACP	141 162	103 134	1,78	0,29	1,57	0,26	359 137	400 861

Frontière d'efficacité



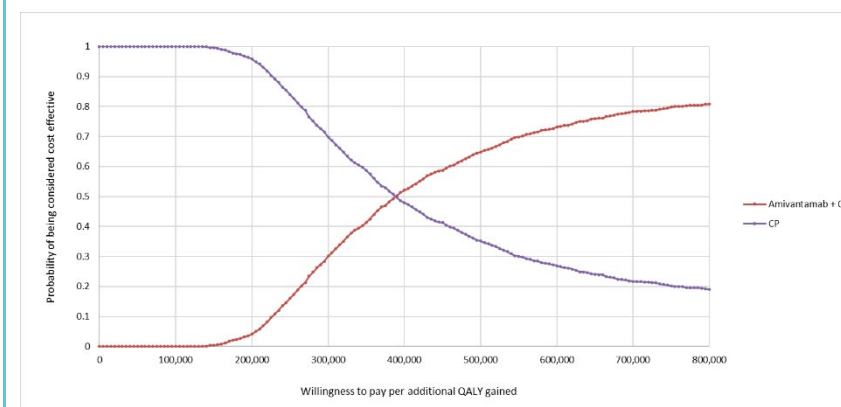
Variation du RDCR en fonction du prix

	RDCR	
Prix amivantamab ■ %	382 389 €/QALY	■ %
Prix amivantamab ■ %	345 477 €/QALY	■ %
Prix amivantamab ■ %	271 562 €/QALY	■ %

Analyse probabiliste associée

La probabilité de 80% pour ACP d'être efficace est atteinte pour une disposition à payer de 750 000 €/QALY.

Courbe d'acceptabilité

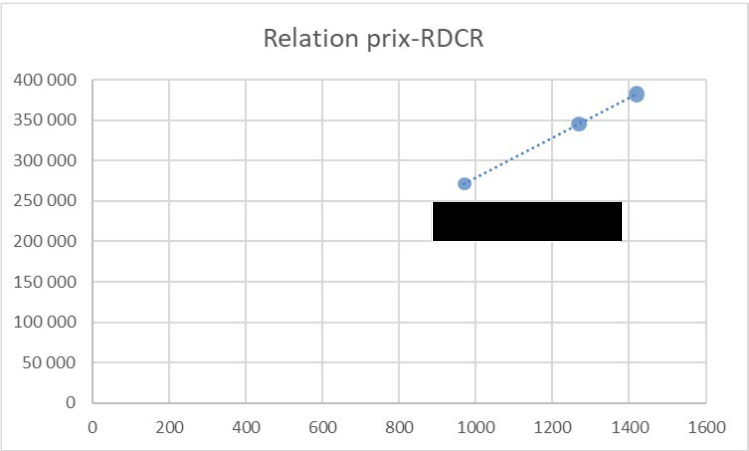


Analyse déterministes (variabilité des bornes des paramètres)

Toutes choses égales par ailleurs, les 3 paramètres ayant le plus d'impact sur les résultats sont les paramètres liés au :

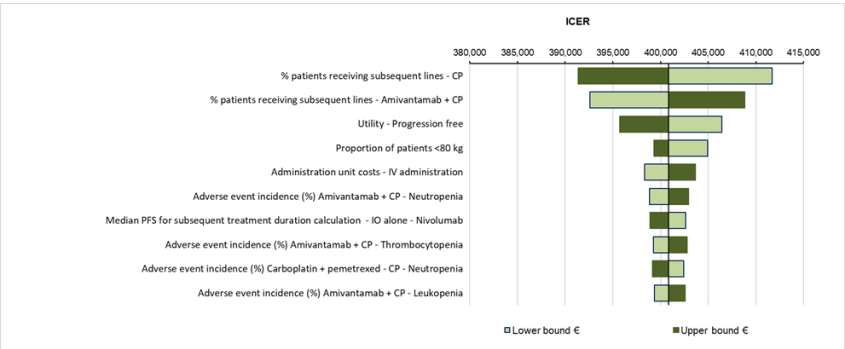
- pourcentage de patients recevant un traitement subséquent par CP ;
- pourcentage de patients recevant un traitement subséquent par ACP ;
- coût d'administration IV.

Graphique représentant le RDCR en fonction du prix d'ACP.



RDCR = [zone noire]

Diagramme en tornade de l'analyse de sensibilité déterministe



Analyse de sensibilité en scénario

Principales hypothèses sources d'incertitude

Analyse principale : 400 861 €/QALY	RDCR	
Courbes de SG selon la fonction weibull	659 827	64,6%
Perte d'effet traitement – équivalence des probabilités de décès entre les deux bras	522 482	30,3%
Valeurs d'utilité –MARIPOSA-2 valorisée selon le questionnaire EQ-5D-3L	479 682	19,7%
Durée de traitement selon la TTD	478 908	19,5%
Valeurs d'utilité – Avis TAGRISSO®	453 674	13,2%
SG – Log-logistique	366 877	-8,5%
Courbes de SSP selon la fonction gamma	363 138	-9,4%

Principales variables sources d'incertitude statistique

Analyse principale RDCR : 72 256 €/QALY	RDCR associé à la		Pourcentage de variation du RDCR	
	Valeur basse	Valeur haute	Min	Max
% de patients recevant un traitement subséquent par CP	427 005	403 617	3,0%	-2,6%
% de patients recevant un traitement subséquent par ACP	405 555	423 140	-2,2%	2,1%
Coût d'administration IV	408 915	420 695	-1,4%	1,5%

4. Complément C. Analyse et résultats de l'étude d'efficience

4.1. Modélisation

4.1.1. Population simulée

Tableau 5. Comparaison des caractéristiques de base des patients entre l'essai MARIPOSA-2 et l'étude ESME

		MARIPOSA-2						Cohorte ESME post-2019 (n=125)	
		Population ITT			Population en échec après une ligne de traitement (2L)		Population en échec après deux lignes de traitement ou plus (3L)		
		ACP (n=131)	CP (n=263)	Patients français (n=39)	ACP (n=97)	CP (n=181)	ACP (n=34)		CP (n=82)
Age, années									
Médian (inter- valle)	62 (36-84)	62 (31-85)	64	61,0 (36-82)	61 (31-78)	62,0 (41-84)	63,0 (35-85)	67 (58-73)	
Sexe, n (%)									
Femmes	81 (62)	157 (60)	24 (62)	53 (54,6)	110 (60,8)	28 (82,4)	47 (57,3)	ND	
Poids corporel, kg									
Médian (inter- valle)	63 (39-112)	63 (37-118)	65 (43-92)	66,3 (38,5-111,9)	63,0 (37,2-118)	56,5 (45-69,6)	62,4 (41-110,9)	61,5 (53-70)	
Score ECOG, n (%)									
0	55 (42)	101 (38)	26 (67)	41 (42,3)	77 (42,5)	14 (41,2)	24 (29,3)	18 (24)	
1	76 (58)	162 (62)	13 (33)	56 (57,7)	104 (57,5)	20 (58,8)	58 (70,7)	32 (43)	
Antécédents de tabagisme, n (%)									
Non	90 (69)	168 (64)	26 (77)	62 (63,9)	109 (60,2)	28 (82,4)	59 (72)	ND	
Oui	41 (31)	95 (36)	13 (33)	35 (36,1)	72 (39,8)	6 (17,6)	23 (28)	ND	
Inconnu	0	0	0	0	0	0	0	ND	
Délai de diagnostic des métastases, mois									
Médian (inter- valle)	23,0 (0,2-115,3)	21,0 (0,1-99,1)	21,6 (1,8-66,4)	20,6 (0,2-48,8)	17,7 (0,1-54,9)	36,6 (15,3-115,3)	36,9 (1,5-99,1)	ND	

Histologie, n (%)								
Adénocarci- nome	130 (99)	260 (99)	ND	96 (99)	178 (98,3)	34 (100)	82 (100)	ND
Autres	1 (1)	3 (1)	ND	1 (1)	3 (1,7)	0	0	ND
Antécédents de métastases cérébrales								
N (%)	58 (44,4)	120 (45,6)	19 (48,7)	39 (40,2)	81 (44,8)	19 (55,9)	39 (47,6)	72 (58,5)
Localisation des métastases à l'inclusion, n (%)								
Cerveau	54 (41,2%)	108 (41,1%)	ND	37 (38,1)	73 (40)	17 (50)	35 (42,7)	72 (58,5)
Absence d'irradiation cérébrale								
N (%)	24/58 (41)	61/120 (51)	ND	ND	ND	ND	ND	120 (96)
Type de mutation EGFR, n (%)								
Délétion de l'exon 19	89 (68)	183 (70)	24 (61,5)	61 (62,9)	129 (71,7)	28 (82,4)	54 (65,9)	ND
Mutation de l'exon 21	42 (32)	79 (30)	15 (38,5)	36 (37,1)	51 (28,3)	6 (17,6)	28 (34,1)	ND
Utilisation précédente d'osimertinib, n (%)								
En 1ère ligne	97 (74)	181 (69)	ND	ND	ND	ND	ND	53 (42)
En 2ème ligne	34 (36)	82 (31)	ND	ND	ND	ND	ND	72 (58)

Abréviations : ACP : amivantamab + carboplatine + pemetrexed ; CP : carboplatine + pemetrexed ; ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group ; ESME : Epidémiologie-Stratégie Médico-Economique ; n : nombre, ND : non disponible ; EGFR : Epithelial growth factor receptor

4.1.2. Structure du modèle

Figure 1. Structure du modèle de survie partitionnée à 3 états de santé

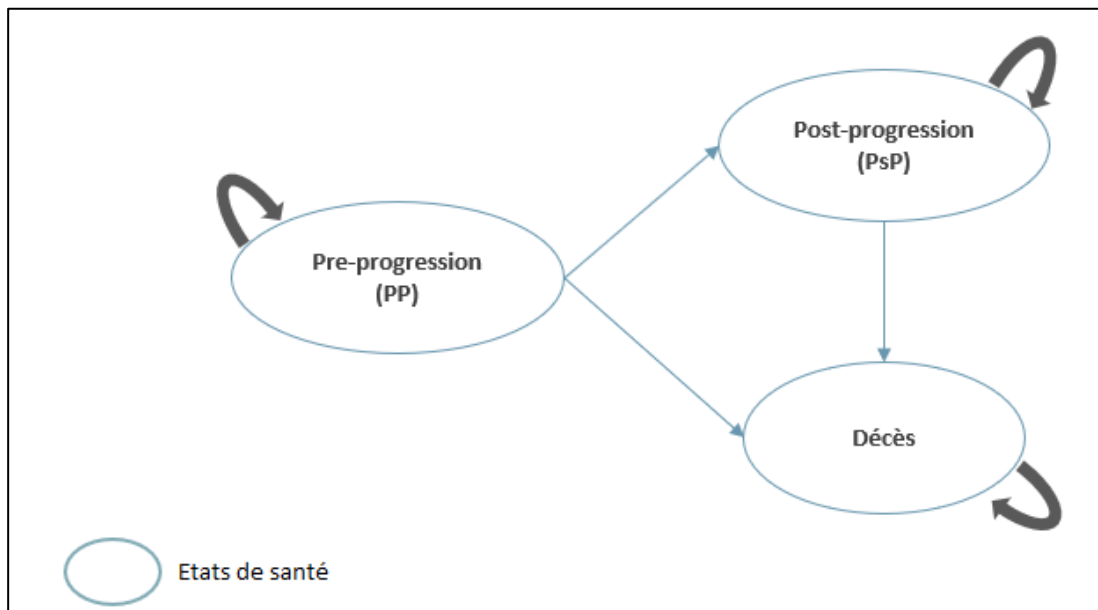
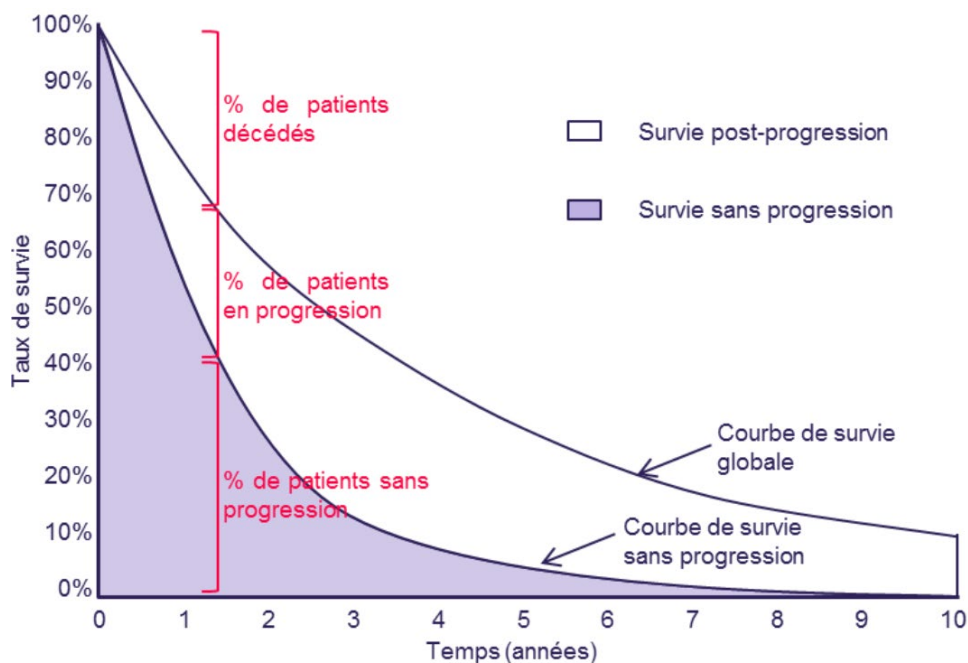


Figure 2. Schéma d'un modèle de survie partitionnée



Abréviations : PFS : progression-free survival (SSP : survie sans progression) ; OS : overall survival (SG : survie globale)

4.1.3. Prise en compte de la dimension temporelle

4.1.3.1. Durée de simulation

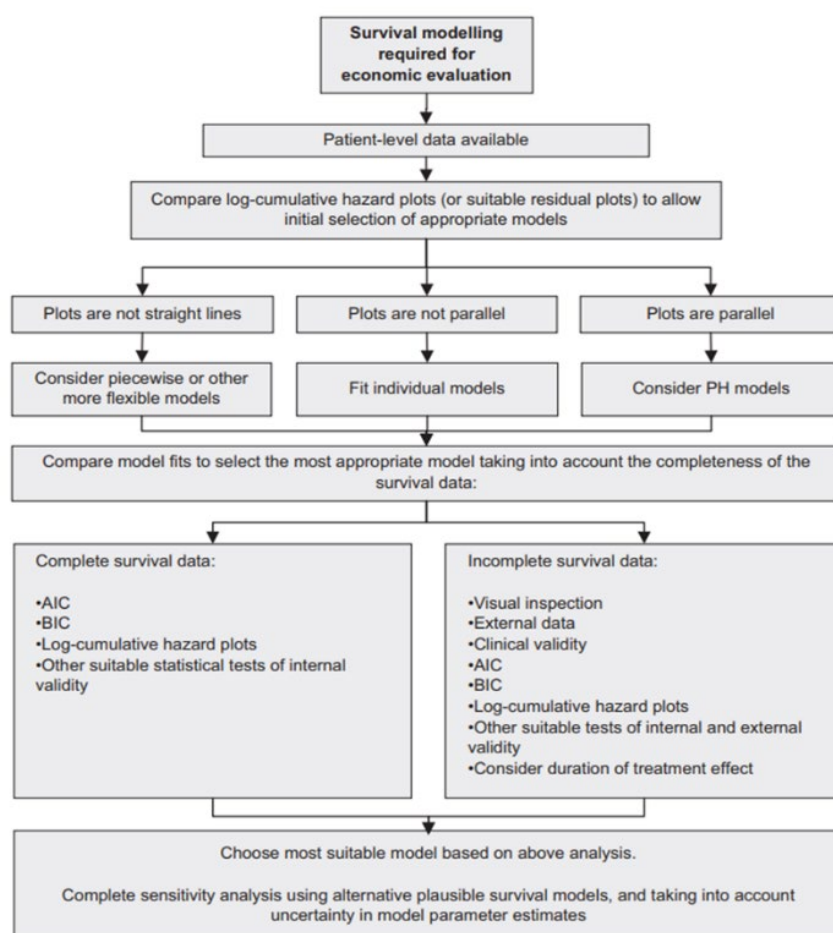
Tableau 6. Proportion de patients toujours en vie par prise en charge dans l'analyse de référence

Traitement	Survie médiane (mois)	5 ans	7 ans	10 ans
ACP	18,36	2,74%	0,40%	0,02%
CP	15,12	1,01%	0,09%	0,00%

Abréviations : ACP : amivantamab + carboplatine + pemetrexed ; CP : carboplatine + pemetrexed

4.1.3.2. Hypothèse d'extrapolation

Figure 3. Algorithme de décision pour la sélection du modèle de survie issu des recommandations du Decision Support Unit (DSU) du NICE



4.1.4. Intégration des données cliniques dans le modèle

4.1.4.1. Survie sans progression

Bras chimiothérapie

Tableau 7. Critères d'ajustement (AIC et BIC) de l'extrapolation paramétrique des résultats de SSP du bras CP

Distribution	AIC	Rang	BIC	Rang	Somme AIC/BIC	Rang
Exponential	954,46	7	958,04	7	1912,5	7
Weibull	922,5	5	929,64	5	1852,14	5
Lognormal	892,7	2	899,8	2	1792,5	2
Log-logistique	900,4	3	907,6	3	1808,02	3
Gompertz	947,66	6	954,8	6	1902,46	6
Gamma	911,41	4	918,56	4	1829,97	4
Gamma généralisée	887,7	1	898,4	1	1786,1	1

Abréviations : AIC : Akaike Information Criterion ; BIC : Bayesian Information Criterion ; CP : carboplatine + pemetrexed ; SSP : survie sans progression

Figure 4. Analyse graphique à 2 ans des fonctions de survie ajustées à la SSP des patients du bras chimiothérapie de l'essai MARIPOSA-2.

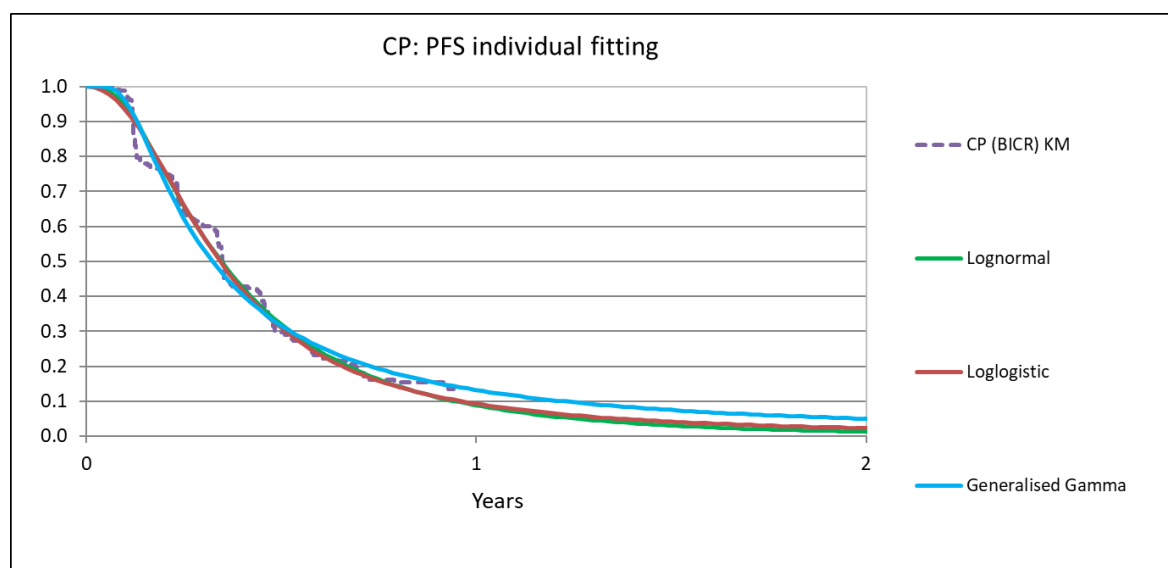


Figure 5. Analyse graphique à 5 ans des fonctions de survie ajustées à la SSP des patients du bras chimiothérapie de l'essai MARIPOSA-2.

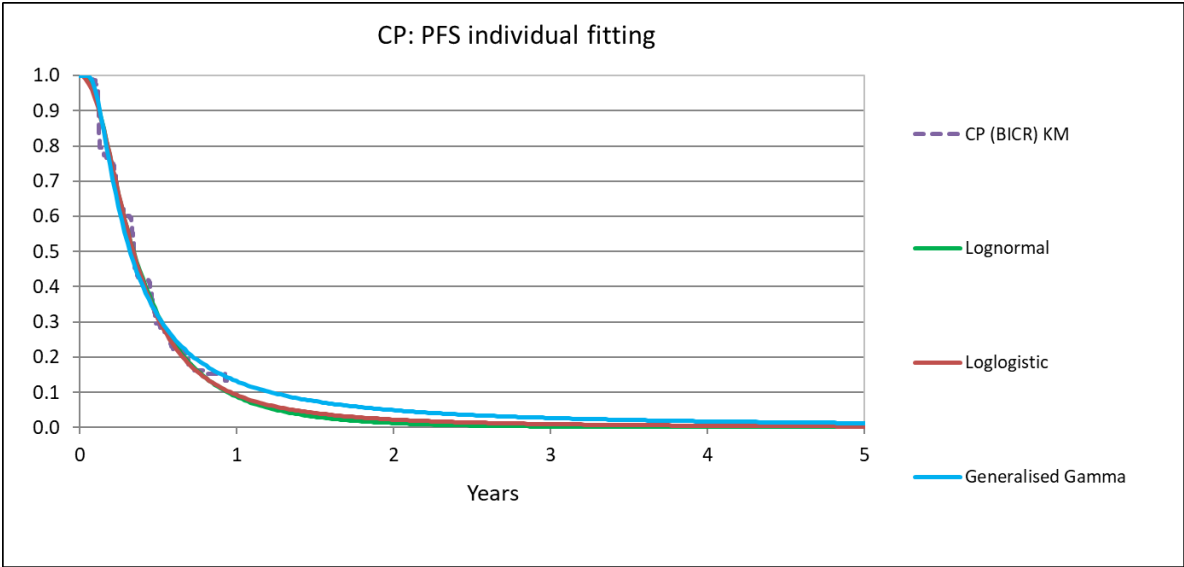


Tableau 8. Résultats de SSP modélisée du bras chimiothérapie de MARIPOSA-2

Distribution	Proportion de patients en SSP à					
	Médiane (mois)	1 an	2 ans	3 ans	4 ans	5 ans
Kaplan-Meier	4,2	13%	NA	NA	NA	NA
Exponential	4,15	13,35%	1,78%	0,24%	0,03%	0,00%
Weibull	4,61	5,69%	0,04%	0,00%	0,00%	0,00%
Lognormal	4,38	8,88%	1,29%	0,30%	0,09%	0,03%
Log-logistique	4,15	9,33%	2,30%	0,98%	0,53%	0,03%
Gompertz	4,61	7,48%	0,01%	0,00%	0,00%	0,00%
Gamma	4,61	5,75%	0,10%	0,00%	0,00%	0,00%
Gamma généralisée	3,69	13,23%	4,97%	2,73%	1,77%	1,26%
Validation externe ESME	3,1	5,4%	NA	NA	NA	NA

Abréviations : ESME : Epidemio-Strategie Medico-Economique; SSP : Survie sans progression

Bras ACP

Tableau 9. Critères d'ajustement (AIC et BIC) de l'extrapolation paramétrique des résultats de SSP du bras ACP

Distribution	AIC	Rang	BIC	Rang	Somme AIC/BIC	Rang
Kaplan-Meier	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Exponential	499,22	7	502,09	7	1001,31	7
Weibull	475,8	3	481,5	3	957,31	3
Lognormal	476,23	5	481,98	4	958,21	4
Log-logistique	473,8	1	479,6	1	953,41	1
Gompertz	484,68	6	490,43	6	975,11	6
Gamma	474,2	2	480	2	954,19	2
Generalized gamma	476,06	4	484,68	5	960,74	5

Abréviations : ACP : amivantamab + carboplatine + pemetrexed ; AIC : Akaike Information Criterion ; BIC : Bayesian Information Criterion ; SSP : survie sans progression

Figure 6. Analyse graphique à 2 ans des fonctions de survie ajustées à la SSP des patients du bras ACP de l'essai MARIPOSA-2

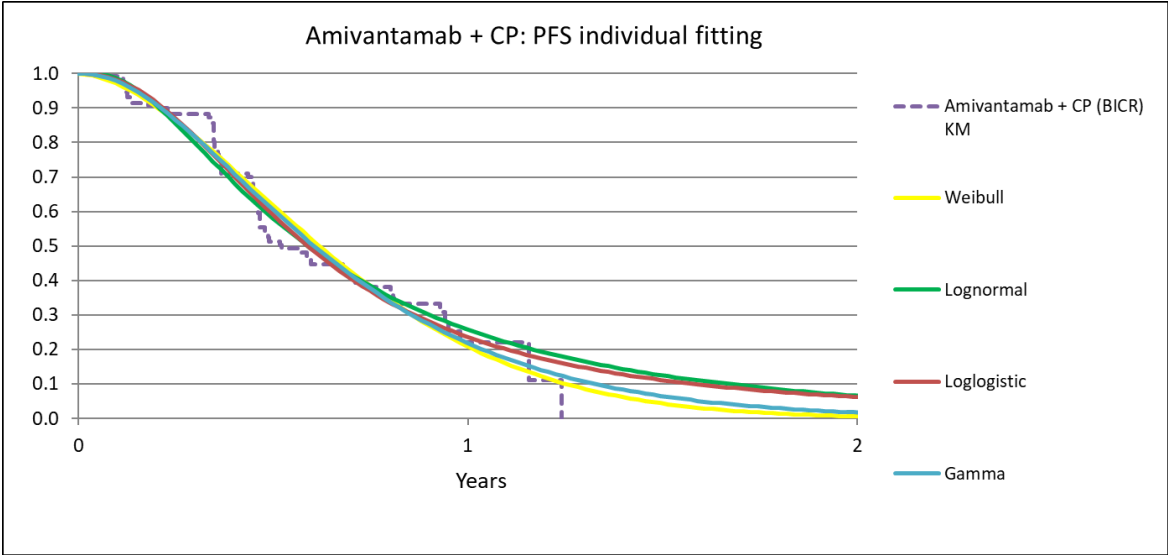


Figure 7. Analyse graphique à 5 ans des fonctions de survie ajustées à la SSP des patients du bras ACP de l'essai MARIPOSA-2

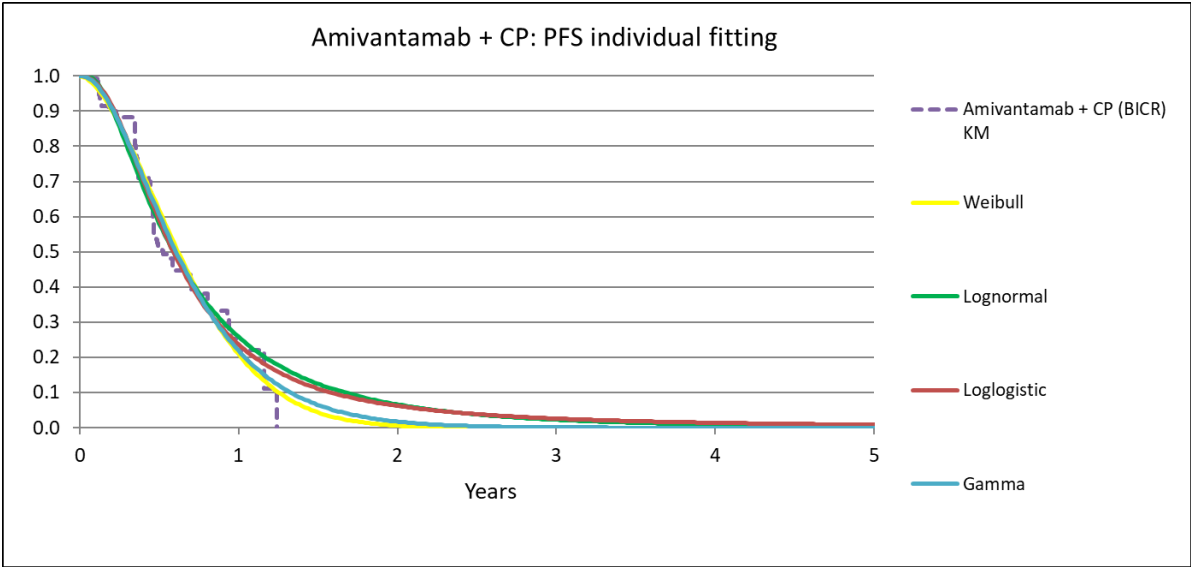


Tableau 10. Résultats de SSP modélisée du bras ACP de MARIPOSA-2

Distribution	Proportion de patients en SSP à					
	Médiane (mois)	1 an	2 ans	3 ans	4 ans	5 ans
Kaplan-Meier	6,3	22%	NA	NA	NA	NA
Exponential	7,38	32,19%	10,36%	3,34%	1,07%	0,35%
Weibull	7,61	21,06%	0,62%	0,00%	0,00%	0,00%
Lognormal	7,15	25,90%	6,69%	2,28%	0,93%	0,43%
Log-logistique	7,15	23,74%	6,26%	2,64%	1,41%	0,86%
Gompertz	7,84	21,38%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Gamma	7,38	22,03%	1,78%	0,11%	0,01%	0,00%
Generalized gamma	7,38	22,78%	2,59%	0,29%	0,03%	0,00%

Abréviations : SSP : survie sans progression

4.1.4.2. Survie globale

Bras chimiothérapie

Tableau 11. Critères d'ajustement (AIC et BIC) de l'extrapolation paramétrique des résultats de SG du bras CP

	AIC	BIC	Somme AIC/BIC	Rang
Kaplan-Meier				
Exponential	1179,64	1183,21	2362,85	7
Weibull	1145,25	1152,40	2297,65	3
Lognormal	1146,74	1153,88	2300,62	4
Log-logistique	1143,79	1150,94	2294,73	2
Gompertz	1157,19	1164,33	2321,52	6
Gamma	1143,58	1150,72	2294,30	1
Generalized gamma	1145,34	1156,06	2301,40	5

Abréviations : AIC : Akaike Information Criterion ; BIC : Bayesian Information Criterion ; CP : carboplatine + pemetrexed ; SG: survie globale

Figure 8. Analyse graphique à 5 ans des fonctions de survie globale des patients du bras chimiothérapie de l'essai MARIPOSA-2

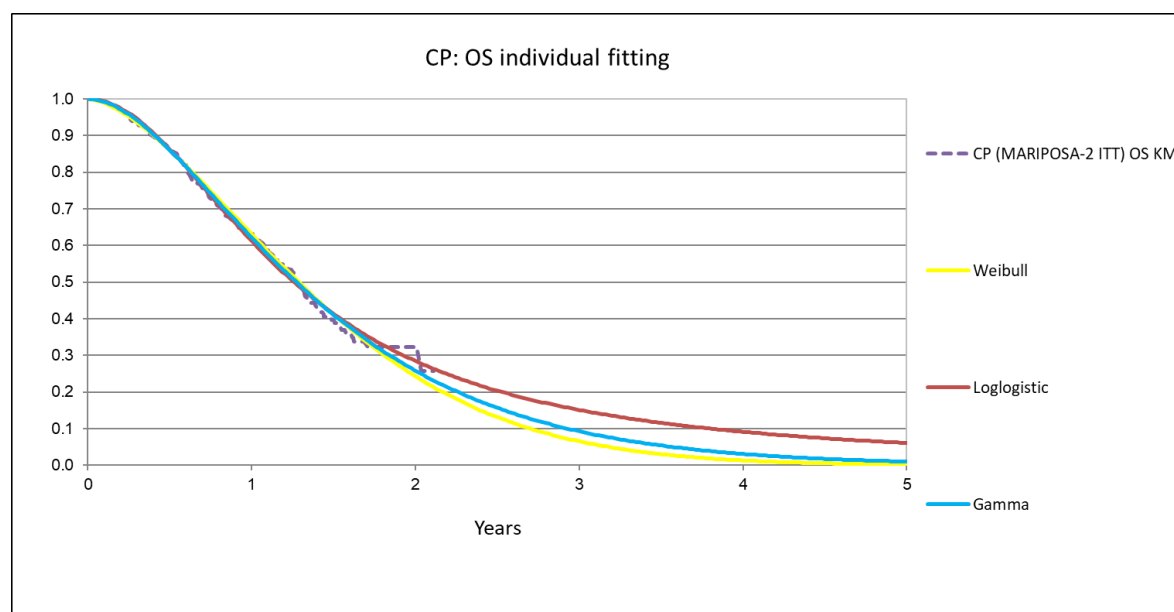


Tableau 12. Résultats de SG modélisée du bras chimiothérapie de MARIPOSA-2

	Médiane (en mois)	Proportion de patients en vie à				
		1 an	2 ans	3 ans	5ans	10 ans
Kaplan-Meier	15,34	63,0%	32,2%			
Exponential	15,60	59,2%	34,9%	20,5%	7.1%	0.50%
Weibull	15,36	63,7%	24,8%	6,7%	0.21%	0.00%
Lognormal	15,12	60,6%	30,7%	17,0%	6.41%	1.09%
Log-logistique	15,12	61,8%	28,8%	15,3%	6.11%	1.61%
Gompertz	15,84	64,6%	22,8%	1,9%	0.00%	0.00%
Gamma	15,12	62,6%	26,2%	9,5%	1.01%	0.00%
Generalized gamma	15,12	62,2%	27,2%	11,1%	1.79%	0.02%
Validation externe ESME	9,3	37,8%	~20%	NA	NA	NA

Abréviations : ESME : Epidémiologie-Stratégie Médico-Economique ; SG : survie globale

Bras ACP

Tableau 13. Critères d'ajustement (AIC et BIC) de l'extrapolation paramétrique des résultats de SG du bras ACP

Distribution	AIC	BIC	Somme AIC/BIC	Rang
Exponential	567.1	569.98	1137.08	7
Weibull	550.75	556.5	1107.25	1
Lognormal	559.34	565.09	1124.43	6
Log-logistique	553.23	558.98	1112.21	4
Gompertz	551.37	557.12	1108.49	2
Gamma	552.06	557.81	1109.87	3
Generalized gamma	552.15	560.78	1112.93	5

Abréviations : ACP: amivantamab + carboplatine + pemetrexed ; AIC : Akaike Information Criterion ; BIC : Bayesian Information Criterion ; SG: survie globale

Figure 9. Analyse graphique des fonctions de survie ajustées à la SG des patients du bras ACP de l'essai MARIPOSA-2

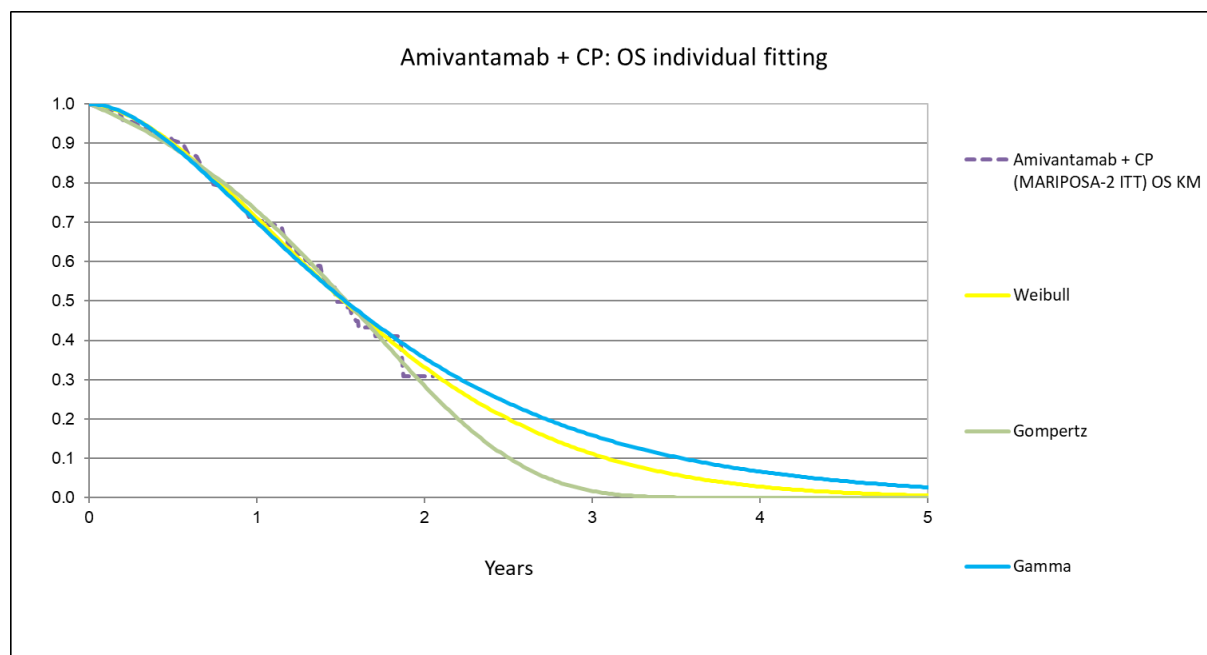


Tableau 14. Résultats de SG modélisée du bras ACP de MARIPOSA-2

Distribution	Proportion de patients en vie à					
	Médiane	1 an	2 ans	3 ans	5 ans	10 ans
Kaplan-Meier	17,74	70,2%	30,8%			
Exponential	19,56	65,9%	43,3%	28,4%	12.24%	1.47%
Weibull	18,12	71,6%	33,7%	11,5%	0.58%	0.00%
Lognormal	18,84	68,4%	40,8%	25,9%	12.11%	2.83%
Log-logistique	18,36	70,6%	37,9%	21,5%	9.09%	2.29%
Gompertz	18,36	73,4%	29,2%	1,9%	0.00%	0.00%
Gamma	18,36	70,5%	36,0%	16,2%	2.74%	0.02%
Generalized gamma	18,36	72,7%	31,0%	5,0%	0.00%	0.00%

Abréviations : ACP : amivantamab + carboplatine + pemetrexed ; SG : survie globale

Tableau 15. Synthèse des hypothèses d'extrapolation

	Analyse de référence		Scénario	
	ACP	CP	ACP	CP
SG	Gamma	Gamma	Log-logistique Weibull	Log-logistique
SSP	Log-logistique	Log-logistique	Log-normale Gamma	Log-normale
SSP-IC	Gamma	Gamma	/	/

Abréviations : ACP : amivantamab + carboplatine + pemetrexed ; CP : carboplatine + pemetrexed

4.1.5. Estimation des probabilités d'occurrence associées aux événements intercurrents

4.1.5.1. Événements indésirables

Tableau 16. Fréquence des événements indésirables modélisée

Événement indésirable	Bras ACP			Bras CP		
	Fréquence* (%)	Taux de l'évènement**	Durée de l'EI (jours)	Fréquence* (%)	Taux de l'évènement**	Durée de l'EI (jours)
Anémie	11,54%	1,60	9,0	9,47%	1,22	9,0
Augmentation des alanines aminotransférase (ALAT)	5,38%	1,29	10,0	4,12%	1,00	10,0
Dermatite acnéiforme	3,85%	1,20	19,0	0,00%	0,00	19,0
Eruption cutanée	6,15%	1,63	13,0	0,00%	0,00	13,0
Fatigue	3,08%	1,00	24,0	1,65%	1,00	24,0
Hypokaliémie	4,62%	1,17	5,0	2,47%	1,00	5,0
Hyponatrémie	3,85%	1,00	7,0	0,82%	1,00	7,0
Leucopénie	20,00%	1,35	8,0	9,47%	1,74	8,0
Lymphopénie	3,85%	1,60	28,0	1,65%	1,00	28,0
Neutropénie	45,38%	1,34	9,0	21,40%	1,77	9,0
Réaction liée à l'injection	5,38%	1,14	1,0	0,00%	0,00	1,0
Thrombocytopénie	14,62%	1,47	8,0	9,05%	1,23	8,0

4.1.6. Synthèse des hypothèses et choix méthodologiques concernant la modélisation

Tableau 17. Synthèse des hypothèses et des choix méthodologiques de la modélisation

Libellé	Hypothèses	Justification/référence	Analyse de sensibilité
Modélisation			
Modélisation des effets indésirables (EI) toutes causes de grades 3-4	Les occurrences des EI proviennent de l'étude MARIPOSA-2 pour les bras ACP et CP. Les EI modélisés impactent les coûts et engendrent des décréments d'utilité. Application d'une désutilité et d'un coût moyen sur le 1er cycle.	Le seuil retenu de ≥3% sur les grades 3-4 pour l'identification des EI à inclure permet de modéliser 12 EI. Ce seuil a été décidé suite aux discussions avec les experts cliniciens.	Application d'une durée de 7 jours pour tous les événements indésirables
Modélisation des traitements ultérieurs	Modélisation des traitements ultérieurs pour les patients ayant progressé	Probabilité de recevoir un traitement ultérieur en cas de progression issue de l'essai MARIPOSA-2, pour le bras ACP et CP. Distribution des traitements ultérieurs issues des données MARIPOSA-2, estimée comme représentative de la pratique réelle française, après affinage avec les experts. Distribution des traitements ultérieurs différente entre les bras.	Exclusion de l'immunothérapie comme traitement subséquent
Délai jusqu'à l'arrêt du traitement	Durée de traitement selon les courbes de Kaplan-Meier de SSP de l'essai	Résumé des caractéristiques du produit, courbes de SSP matures.	Durée de traitement selon les données de Time to Treatment Discontinuation [TTD]
Population simulée			
Proportion de patients de sexe féminin	62%	MARIPOSA-2	Variation des caractéristiques des patients dans les analyses de sensibilité déterministe et probabiliste Analyse utilisant l'âge (67 ans) et le poids des patients (61,5 kg) de la cohorte ESME
Age moyen à l'entrée du modèle	62 ans		
Gestion de la dimension temporelle			

Libellé	Hypothèses	Justification/référence	Analyse de sensibilité
Durée de simulation	Afin de capturer l'ensemble des gains de survie associés aux stratégies thérapeutiques comparées et de limiter l'incertitude à long terme, un horizon temporel vie entière de 7 ans a été retenu en analyse de référence	L'horizon temporel proposé en analyse de référence a été fixé à 7 ans compte tenu de l'âge des patients.	Horizon temporel alternatif de 5 ans
Durée des cycles	1 semaine	La durée des cycles autorise une modélisation fine des événements pris en compte. Une correction intra-cycle est appliquée.	N/A
Taux d'actualisation	2,5% pour les coûts et résultats de santé	Correspond aux recommandations de la HAS.	En analyse de sensibilité déterministe, des taux d'actualisation de 0% et 4,5% sont testés sur l'ensemble de la durée de simulation.
Intégration des données cliniques dans le modèle			
Modélisation de la SG et de la SSP	Modélisation de la SSP à partir des résultats de l'essai MARIPOSA-2 par application de l'extrapolation paramétrique log-logistique pour les bras ACP et CP	Sélection du meilleur ajustement sur la base de l'analyse des critères d'information sur l'ajustement de l'extrapolation, d'une inspection visuelle de l'ajustement des courbes aux résultats de l'essai et sur la plausibilité clinique des résultats	Extrapolation selon la fonction log-normale pour les bras ACP et CP en analyse de scénario
	Modélisation de la SG à partir des résultats de l'essai MARIPOSA-2 par application de l'extrapolation paramétrique gamma pour les bras ACP et CP		Extrapolation selon la fonction gamma pour les bras ACP en analyse de scénario
			Extrapolation selon la fonction log-logistique pour les bras ACP et CP en analyse de scénario Extrapolation selon la fonction weibull pour les bras ACP en analyse de scénario

Abréviations : ACP : amivantamab + carboplatine + pemetrexed ; CP : carboplatine + pemetrexed ; EI : événements indésirables ; HAS : Haute Autorité de Santé ; SG : survie globale ; SSP : survie sans progression

4.2. Identification, mesure et valorisation des coûts (méthode)

4.2.1. Coûts d'acquisition des traitements

Tableau 18. Coût d'acquisition des traitements

Compara-teurs	Dosage	Posologie	Voie d'admi-nistration	Prix public TTC	Sources
Amivan-tamab	350 mg	Patients <80kg : 1400 mg durant 4 semaines, puis 1750 mg jusqu'à progression	IV	1493,44 €	RCP (26,27)
		Patients >80kg : 1750 mg durant 4 semaines puis 2100 mg jusqu'à progression			
Beva-cizumab	400 mg	15 mg/kg toutes les 3 semaines jusqu'à progression	IV	403,26 €	RCP(28)
Carbopla-tine	600 mg	AUC5 durant les 4 cycles* de la phase d'induction	IV	Intra-GHS	RCP(29)
Cispla-tine	50 mg	75 mg/m2 durant les 4 cycles* de la phase d'induction	IV	Intra-GHS	RCP(30)
Paclitaxel	100 mg	200 mg/m2 durant les 12 semaines de la phase d'induction, 1 injection toutes les 3 semaines	IV	Intra-GHS	RCP(31)
Pe-metrexed	500 mg	500 mg/m2 toutes les 3 semaines jusqu'à progression	IV	291,53 €	RCP + BdM_IT(21,26)
	1 000 mg			583,06 €	

4.2.2. Coûts d'administration des traitements

Tableau 19. Coût d'administration des traitements pour le GHM chimiothérapie pour tumeur, en séances

Code du GHM (Chimiothé-rapie pour tu-meur, en séances)	Nombre de séjours (scan santé 2022)	Distribution	Coût complet hors struc-ture (ENC 2022)	Charges di-rectes spécia-lités pharmaceu-tiques factu-rables en sus (ENC 2022)	Charges di-rectes hors structure avec retrait des spécialités facturés en sus (ENC 2022)	Charges di-rectes hors structure avec retrait des spécialités facturées en sus (inflation 2024)
Dans le prive (ex-OQN)						
28Z07Z	838 400	26%	1 526,72 €	1 178,72 €	348,39 €	350,29 €
Dans le public (DGF)						
28Z07Z	2 383 269	74%	1 942,00 €	1 253,94 €	688,06€	691,82€
Coût total pondéré moyen 2024						602,95 €
Coût de transport aller-retour 2024						120,47 €
Coût total de l'administration d'une séance de chimiothérapie 2024						723,41 €

4.2.3. Coûts des traitements post-progression

Tableau 20. Répartition des traitements post-progression chez les patients de l'étude MARIPOSA-2

	Traitements utilisés	Répartition des traitements ultérieurs (%) Bras « CP »	Redistribution sur base 100	Répartition des traitements ultérieurs (%) Bras « ACP »	Redistribution sur base 100	Durée de traitement	Source
Chimiothérapie seule	Docetaxel monothérapie	5,70%	30,6%	2,30%	27,3%	Jusqu'à progression (médiane: 12,3 semaines)	RCP (30)
	Pemetrexed	2,30%	12,2%	0,80%	9,1%	Jusqu'à progression (médiane: 2,9 mois)	RCP (21)
	Carboplatine + Pemetrexed	2,30%	12,2%	0,80%	9,1%	Jusqu'à progression (médiane: 4,8 mois en 1L)	RCP (29,32)
Chimiothérapie + iVEGFR	Docetaxel + ramucirumab	Exclus sur avis d'expert					RCP (30)
	Paclitaxel + bevacizumab	1,10%	6,2%	0,80%	9,1%	Jusqu'à progression (médiane: 16 mois en 1L associé à l'erlotinib)	RCP (31,33)
EGFR-ITK	Osimertinib	5,70%	30,6%	3,80%	45,4%	Jusqu'à progression (médiane: 10,1 mois)	RCP (34)
Immunothérapie seule	Nivolumab	1,50%	8,2%	0%	0,00%	Jusqu'à progression (médiane: 7,5 mois)	RCP (35)
Chimiothérapie ± iVEGF(R) ± IOs	ABCP	Exclus sur avis d'expert				Pas d'indication Médiane 7,3 mois selon publication Bylicki et al.	Bylicki et al. 2023, (36)
Autres (utilisation <1%)		19,40%	NA	11,30%	NA		
Total		42,20%	100,00%	22,10%	100,00%		

Abréviations : 1L : première ligne ; ACP : amivantamab + carboplatine + pemetrexed ; CP : Carboplatine + Pemetrexed ; EGFR : Récepteur du facteur de croissance épidermique ; IO : immunothérapie ; ITK : Inhibiteur de la Tyrosine Kinase ; RCP : résumé des caractéristiques de produit ; VEGF : Facteur de croissance endothélium vasculaire.

Tableau 21. Coût d'acquisition des traitements post-progression

Traitement	Dosage	Posologie	Voie d'administration	Prix TTC	Sources
Osimertinib	80 mg	80 mg jusqu'à progression, 1 administration par jour	Per os	5 079,90 €	RCP + BdM_IT (33 ,43)
Nivolumab	240 mg	240 mg jusqu'à progression, 1 administration toutes les 2 semaines	IV	2 481,18 €	RCP + BdM_IT (33, 43)
Bevacizumab	400 mg	15 mg/kg jusqu'à progression, 1 administration toutes les 3 semaines	IV	403,26 €	RCP + BdM_IT (33 ,35)
Docétaxel	80 mg	75 mg/m2 jusqu'à progression, 1 administration toutes les 3 semaines	IV	Intra-GHS	RCP(30)
Carboplatine	600 mg	AUC5 durant les 4 cycles* de la phase d'induction	IV	Intra-GHS	RCP(29)
Paclitaxel	100 mg	200 mg/m2 durant les 12 semaines de la phase d'induction, 1 injection toutes les 3 semaines	IV	Intra-GHS	RCP(31)
Pemetrexed	500 mg	500 mg/m2 toutes les 3 semaines jusqu'à progression	IV	291,53 €	RCP(32)
	1000 mg			583,06 €	

Abréviations : BdM : Base de données des Médicaments ; GHS : Groupe Homogène de séjours ; IV : intraveineux ; RCP : Résumé des Caractéristiques Produits ; TTC : Toutes Taxes Comprises

*1 cycle = 3 semaines

4.2.4. Coût de prise en charge des événements indésirables

Tableau 22. Fréquence des événements indésirables de grade 3/4 observés chez 3% ou plus des patients de l'étude MARIPOSA-2

Événement indésirable	Bras ACP		Bras CP	
	Fréquence* (%)	Taux de l'évènement**	Fréquence* (%)	Taux de l'évènement**
Anémie	11,54%	1,60	9,47%	1,22
Augmentation des alanines aminotransférase (ALAT)	5,38%	1,29	4,12%	1,00
Dermatite acnéiforme	3,85%	1,20	0,00%	0,00
Eruption cutanée	6,15%	1,63	0,00%	0,00
Fatigue	3,08%	1,00	1,65%	1,00
Hypokaliémie	4,62%	1,17	2,47%	1,00
Hyponatrémie	3,85%	1,00	0,82%	1,00
Leucopénie	20,00%	1,35	9,47%	1,74
Lymphopénie	3,85%	1,60	1,65%	1,00
Neutropénie	45,38%	1,34	21,40%	1,77
Réaction liée à l'injection	5,38%	1,14	0,00%	0,00
Thrombocytopénie	14,62%	1,47	9,05%	1,23

Abréviations : ACP : amivantamab + carboplatine + pemetrexed ; ALAT : Alanine aminotransférase ; CP : carboplatine + pemetrexed

*%patients avec occurrence de l'évènement dans le bras de l'essai clinique

**nombre d'évènements/nombre de patients avec l'évènement

Tableau 23. Coûts des évènements indésirables

Evènement indésirable	Code CIM-10	Racine GHM	GHM identifié	Coût total pondéré 2024 inflaté
Anémie et fatigue	D649	16M11	Autres troubles de la lignée érythrocytaire, âge supérieur à 17 ans	3 128,30€ [2 545,31 ; 3 770,51]
Augmentation des ALAT	E798	10M11	Autres maladies métaboliques congénitales	2 221,96€ [1 807,88 ; 2 678,11]
Dermatite acnéiforme et éruption cutanée	R21	09M14	Symptômes et autres recours aux soins concernant les affections de la peau	1 573,19€ [1 135,76 ; 1 682,46]
Hypokaliémie et hyponatrémie	E87.68 E85.58	10M16	Troubles métaboliques, âge supérieur à 17 ans	4 080,38€ [3 319,97 ; 4 918,05]
Leucopénie, lymphopénie, neutropénie	D70	16M09	Autres affections du système réticuloendothélial ou immunitaire	3 731,41€ [3036,03 ; 4 497,44]
Réaction liée à l'injection	T806	21M05	Réactions allergiques non classées ailleurs, âge supérieur à 17 ans	1 573,19€ [1 280,01 ; 1 896,15]
Thrombocytopénie	D696	16M13	Autres troubles de la coagulation	4 639,60€ [3 774,97 ; 5 592,07]

Abréviations : ALAT : Alanine aminotransférase ; CIM : Classification Internationale des Maladies ; IC : Intervalle de Confiance ; GHM : Groupe Homogène de Malades.

4.2.5. Coûts de suivi liés à la pathologie

4.2.5.1. Consultations médicales

Tableau 24. Fréquences des consultations médicales annuelles chez les patients atteints d'un CBNPC avancé

Médecin	Pré-progression	Post-progression
Spécialiste (oncologue, pneumologue)	8,67	8,67

Abréviations : CBNPC : cancer bronchique non à petites cellules

Source : Avis d'experts

Tableau 25. Coûts unitaires des consultations médicales par spécialités

Médecin	Oncologue	Pneumologue
Coût unitaire (tarif conventionné en 2024) (€) (37)	31,50€	31,50€
Nombre de consultations en 2022(38)	490 262	723 927
Dépassement d'honoraire inflaté en 2024 (€) (39)	1 836 960,24€	10 339 351,54€
Dépassement par consultation (Calcul)	3,78€	14,39€
Frais de déplacement inflaté en 2024 (€) (39)	0,00€	75,98€
Frais de déplacement par consultation (Calcul)	0,00€	~ 0,00€
Dépassement + Déplacement + tarif de base 2024 (€)	35,28€	45,89€

4.2.5.2. Examens biologiques

Tableau 26. Coûts moyens des examens biologiques

Examen	Code NABM (40)	Coefficient (cotation) (41)	Lettre clé	Valeur de la lettre clé	Tarif	Dépassement d'honoraire 2023 (22)				Coût total
						Base de remboursement	Montant remboursé	Nombre d'actes remboursés	Dépassement moyen	
Hémogramme y compris plaquettes (NFS, NFP)	1104	17	B	0,25 €	4,25€	362 302 263 €	66 904 788 €	280 363 917	1,05 €	5,30 €
Sang : ionogramme complet (Na + K + Cl + CO2 + Protides)	1610	20	B	0,25 €	5,00€	32 864 305 €	6 252 506 €	29 133 623	0,91 €	5,91 €
Sang : calcium (calcémie, Ca)	578	6	B	0,25 €	1,50€	28 899 836 €	18 338 829 €	23 393 986	0,45 €	1,95 €
Transaminases (ALAT et ASAT, TGP et TGO) (sang)	578	9	B	0,25 €	2,25€	108 623 378 €	45 970 234 €	83 570 008	0,75 €	3,00 €
Sang : créatinine	592	6	B	0,25 €	1,50€	98 631 615 €	62 615 495€	78 068 857	0,46 €	1,96 €
Exploration de base de l'hémostase (TP + TCA + PLAQ.)	1128	42	B	0,25 €	10,50€	2 203 070 €	200 297€	1 571 301	1,27 €	11,77 €
Forfait additionnel (forfait de sécurité, cotation de prélèvement et forfait pré-analytique)										5,34 €
Total										35,24 €

Abréviations : ALAT : Alanine Transaminase ; ASAT : Aspartate Transaminase ; Ca : calcium ; Cl : Chlore ; CO2 : dioxyde de carbone ; K : potassium ; Na : Sodium ; NFP : Numération Formule Plaquettaire ; NFS : Numération Formule Sanguine ; PLAQ : Plaquettes ; TCA : Temps de Céphaline Activé ; TGP : Transaminase Glutamo-Pyruvique ; TGO : Transaminase Glutamo-Oxaloacétique ; TP : Taux de Prothrombine

4.2.5.3. Actes médicaux

Tableau 27. Fréquence des actes médicaux

Acte médical	Usage annuel de la ressource médicale	
	Pre-progression	Post-progression
Scanner thoracique	4	4
Scanner cérébral	2	2
IRM cérébral	2	2
Electrocardiogramme	1	1

Tableau 28. Coûts des actes médicaux

Code CCAM	Libellé CCAM	Tarif
ACQH002/ ACQH004	Scanographie du crâne, de son contenu et du thorax	50,54 €
ACQJ002/ ACQN001	Remnographie [IRM] du crâne et de son contenu	69,0 €
DEQP003/DEQP002	Électrocardiographie	14,52 €

Abréviations : CCAM : Classification Commune des Actes Médicaux ; IRM : Imagerie à Résonnance Magnétique

4.2.6. Coûts des transports

Tableau 29. Coûts des transports

Transports pris en charge par l'assurance maladie		Source
Nombre de trajets remboursés en 2017	87 000 000,00	Cour des comptes 2019(42)
Montant total des dépenses de transport programmé de malades en 2023 (en €)	5 200 000 000	Cour des comptes 2023 (43)
Coût moyen d'un trajet en 2023 (en €)	59,77	Calcul
Coût moyen d'un aller-retour en 2023 (en €)	119,54	
Coût total d'un aller-retour inflaté à 2024 (en €)	120,47	Calcul

4.2.7. Coûts de soins palliatifs

Tableau 30. Coût des soins de fin de vie

Code du GHM	Libellé	Distribu- tion	Nombre de séjours (scan santé 2022)	Coût complet hors structure (référentiel ENC 2021)	Coût total du GHM (in- flaté 2023)
Dans le privé (OQN)					
23Z02T	Soins palliatifs avec ou sans acte, très courte durée	1.7%	1 673	688,25 €	692,02 €
23Z02Z	Soins palliatifs avec ou sans acte	21.7%	20 908	8 174,21 €	8 218,94 €
Dans le public (DGF)					
23Z02T	Soins palliatifs avec ou sans acte, très courte durée	7.2%	6898	673,59 €	677,28 €
23Z02Z	Soins palliatifs avec ou sans acte	69.4%	66752	10 248,63 €	10 304,72 €
Coût moyen pondéré des soins de fin de vie en MCO					8 994,32 €
Coût moyen pondéré des soins de fin de vie en MCO avec coût de transport aller					9 054,55 €

Abréviations : DGF : Dotation Globale de Fonctionnement ; ENC : Etude Nationale de Coûts ; GHM : Groupe Homogène de Malades ; MCO : Médecine Chirurgie Obstétrique ; OQN : Objectif Quantifié National

4.2.8. Synthèse des hypothèses concernant la valorisation des coûts

Tableau 31. Synthèse des hypothèses concernant la valorisation des coûts 2024 intégrés dans le modèle

	Montant du coût valorisé pour 2024
Coût d'acquisition des traitements (Section 0)	
Amivantamab 350 mg	██████ €
Bevacizumab 400 mg	403,26 €
Pemetrexed 500 mg	291,53 €
Pemetrexed 1 000 mg	583,06 €
Carboplatine	Financement intra-GHS
Cisplatine	
Paclitaxel	
Coût d'administration des traitements (Section 5.6.2)	
GHM 28Z072 « Chimiothérapie pour tumeur, en séances »	723,41 €
Coût des traitements post-progression (Section 5.6.3)	
Osimertinib 80 mg	5 079,90 €
Nivolumab 240 mg	2 481,18 €
Bevacizumab 400 mg	403,26 €
Pemetrexed 500 mg	291,53 €
Pemetrexed 1 000 mg	583,06 €
Coût de prise en charge des événements indésirables (Section 5.6.4)	
Anémie et fatigue	3 128,30 €
Augmentation des ALAT	2 221,96 €
Leucopénie et lymphopénie	3 731,41 €
Neutropénie	
Réaction liée à l'injection	
Eruption cutanée et dermatite acnéiforme	1 573,19 €
Thrombocytopénie	1 395,90 €
Hypokaliémie et hyponatrémie	4 639,60 €
Coût des consultations médicales (Section 5.6.5.1)	
Oncologue	35,28 €
Pneumologue	45,89 €
Coût des examens biologiques (Section 5.6.5.2)	

Bilan sanguin complet + forfait de sécurité, cotation de prélèvement, forfait pré-analytique	35,24 €
Coût des actes médicaux (Section 5.6.5.3)	
Scanner crânien et thoracique	50,54 €
IRM crânien	69,00 €
Electrocardiogramme	14,52 €
Coûts des transports (Section 5.6.6)	
Coût d'un aller-retour	120,47 €
Coût de prise en charge des métastases cérébrales (Section 5.6.7)	
Prise en charge des métastases cérébrales	15 312 €
Coût des soins de fin de vie (Section 5.6.8)	
GHM « Soins palliatifs avec ou sans acte »	9 054,55 €

4.3. Identification, mesure et valorisation des utilités (méthodes)

4.3.1. Sources de données

4.3.1.1. Valeurs d'utilités

Tableau 32. Proportions de patients ayant répondu aux questionnaires EQ-5D-5L dans l'essai MARIPOSA-2.

Cycle	Pré-progression (N répondants / N à risque (%))
0	352/394 (89,3%)
2	324/352 (92,0%)
3	277/302 (91,7%)
4	246/269 (91,4%)
5	210/222 (94,6%)
6	187/202 (92,6%)
7	145/152 (95,4%)
8	127/135 (94,1%)
9	83/92 (90,2%)
10	64/69 (92,8%)
11	56/59 (94,9%)
12	47/50 (94,0%)
13	35/35 (100%)
14	30/30 (100%)
15	23/23 (100%)
16	17/17 (100%)
17	10/10 (100%)
18	10/10 (100%)
19	7/7 (100%)
20	6/6 (100%)
21	2/2 (100%)

Abréviations : EQ-5D : EuroQol five dimensions

Tableau 33. Significativité des covariables testés au sein du MMRM.

Variable	Pr > F
Traitement	0,0677
Temps	0,0337
Traitement * Temps	0,4675

4.3.1.2. Valeurs de désutilités

Tableau 34. Nombre de patients présentant un effet indésirable dans MARIPOSA-2

Événement indésirable	Nombre de patients présentant l'EI dans MARIPOSA-2	
	ACP	CP
Anémie	15	23
Augmentation des ALAT	7	10
Dermatite acnéiforme	5	0
Eruption cutanée	8	0
Fatigue	4	4
Hypokaliémie	6	6
Hyponatrémie	5	2
Leucopénie	26	23
Lymphopénie	5	4
Réaction liée à l'injection	7	0
Thrombocytopénie	19	22

Abréviations : ACP : amivantamab + carboplatine + pemetrexed ; CP : carboplatine + pemetrexed

Tableau 35. Sources de données utilisées pour les désutilités liées aux événements indésirables

Source	Pathologie
Doyle 1996 (44)	Cancer bronchique à petites cellules
Nafees 2008 (45)	Cancer bronchique non à petites cellules métastatique
Swinburn 2010 (46)	Carcinome rénal métastatique
Schremser 2015 (47)	Adénocarcinome avancé du poumon avec mutation EGFR

Abréviations : EGFR : epidermal growth factor receptor

4.3.2. Intégration dans le modèle

4.3.2.1. Utilités dérivées de l'essai MARIPOSA-2

Tableau 36. Scores d'utilités selon l'état de santé dans l'étude MARIPOSA-2

Option	Etat de sante	Utilité moyenne	Erreur standard	Source
Analyse de référence	Pré-progression	0,91	0,01	MARIPOSA-2
	Post-progression	0,88	0,02	MARIPOSA-2

Tableau 37. Score d'utilités issues de la littérature

Etat de santé	Utilité			
	MARIPOSA-2	Avis d'efficience KEYTRUDA® (48)	Avis d'efficience TAGRISSO® (49)	Avis d'efficience TECENTRIQ® (50)
Pré-progression (PP)	0,91	0,74	0,80	0,70
Post-progression (PsP)	0,88	0,63	0,72	0,55
Source	EQ-5D-5L de l'essai MARIPOSA-2	EQ-5D-3L de l'essai KEYNOTE-010	EQ-5D-5L de l'essai AURA-2	PP : EQ-5D de l'essai OAK PsP : étude française LUCEOR

Abréviations : EQ-5D : EuroQol five dimensions ; PP : pré-progression ; PsP : post-progression

4.3.2.2. Désutilités liées aux événements indésirables

Tableau 38. Scores de désutilités

Événement indésirable	Durée de l'EI (jours)	Source	Désutilité moyenne	Source	Diminutions de QALY liées aux EI
Anémie		MARIPOSA-2	- 0,12	Avis CEESP Opdivo®(51) – Swinburn 2010 (46)	-0,0030
Augmentation des ALAT	10		- 0,08	Hypothèse	-0,0022
Dermatite acnéiforme	19		- 0,08	Hypothèse	-0,0042
Eruption cutanée	13		- 0,032	Avis CEESP Opdivo®(51) – Nafees 2008 (45)	-0,0011
Fatigue	24		- 0,13	Avis CEESP Opdivo®(51) – Nafees 2008 (45) & Swinburn 2010 (46)	-0,0085
Hypokaliémie	5		- 0,08	Hypothèse	-0,0011
Hyponatrémie	7		- 0,08	Hypothèse	-0,0015
Leucopénie	8		- 0,090	Nafees 2008 (45)	-0,0020
Lymphopénie	28		- 0,08	Hypothèse	-0,0061
Neutropénie	9		- 0,090	Avis CEESP Opdivo®(51) – Nafees 2008 (45)	-0,0022
Réaction liée à l'injection	1		- 0,050	Doyle 1996 (44)	-0,00014
Thrombocytopénie	8		- 0,053	Schremser 2015 (47)	-0,0012

Abréviations : ALAT : Alanine Transaminase ; CEESP : Commission d'Evaluation Economiques et de Santé Publique ; EI : Effets Indésirables ; QALY : quality-adjusted life year

4.4. Validation du modèle

4.4.1. Validation interne

Tableau 39. SSP modélisées et observées dans l'essai MARIPOSA-2.

	1 an	2 ans	3 ans	Médiane
ACP				
Observée (MARIPOSA-2)	22%	NA	NA	6,3 mois
Modélisée (log-logistique)	23,74%	6,26%	2,64%	7,15 mois
CP				
Observée (MARIPOSA-2)	13%	NA	NA	4,2 mois
Modélisée (log-logistique)	9,33%	2,30%	0,98%	4,15 mois

Abréviations : ACP : amivantamab + carboplatine + pemetrexed ; CP : carboplatine + pemetrexed ; NA : non applicable ; SSP : survie sans progression

Tableau 40. SG modélisées et observées dans l'essai MARIPOSA-2.

	1 an	2 ans	3 ans	Médiane
ACP				
Observée (MARIPOSA-2)	70,2%	30,8%	NA	17,74 mois
Modélisée (Gamma)	70,5%	36,0%	16,2%	18,36 mois
CP				
Observée (MARIPOSA-2)	63,0%	32,2%	NA	15,34 mois
Modélisée (Gamma)	62,6%	26,2%	9,5%	15,12 mois

Abréviations : ACP : amivantamab + carboplatine + pemetrexed ; CP : carboplatine + pemetrexed ; NA : non applicable ; SG : survie globale

4.4.2. Validation externe

Tableau 41. SSP modélisées pour ACP et CP comparées aux données ESME et aux estimations des experts

	1 an	2 ans	3 ans	Médiane
ACP				
Modélisée (log-logistique)	23,74%	6,26%	2,64%	7,15 mois
CP				
Modélisée (log-logistique)	9,33%	2,30%	0,98%	4,15 mois
Cohorte ESME	5,4%	NA	NA	3,1 mois
Estimations des experts	10%	2%	1%	4,5 mois

Tableau 42. SG modélisées pour ACP et CP comparées aux données ESME et aux estimations des experts

	1 an	2 ans	3 ans	Médiane
ACP				
Modélisée (Gamma)	70,5%	36,0%	16,2%	18,36 mois
CP				
Modélisée (Gamma)	62,6%	26,2%	9,5%	15,12 mois
Cohorte ESME	37,8%	20%	NA	9,3 mois
Estimations des experts	60%	26%	11%	14 mois

4.5. Exploration de l'incertitude dans l'analyse de référence

4.5.1. Exploration de l'incertitude lié aux paramètres

Tableau 43. Paramètres inclus dans les analyses de sensibilité

Paramètre	Valeur de référence	ASD		ASP
		Borne basse	Borne haute	Distribution
Caractéristiques patient				
Age	60,80	59,803	61,797	Normal
Proportion de femmes	0,60	0,52	0,63	Beta
Poids	70,00	68,627	71,373	Normal
Surface corporelle	1,7000	1,679	1,721	
Paramètres de survie				
Paramètres des extrapolations de SSP, SG, durée sous traitement et SSP-IC	NA	NA	NA	Décomposition de Cholesky
Incidence évènements indésirables				
ACP				
Augmentation des ALAT	0,05	0,02	0,10	Beta
Anémie	0,12	0,07	0,18	
Dermatite acnéiforme	0,04	0,01	0,08	
Fatigue	0,03	0,01	0,07	
Hypokaliémie	0,05	0,02	0,09	
Hyponatrémie	0,04	0,01	0,08	
Leucopénie	0,20	0,14	0,27	
Lymphopénie	0,04	0,01	0,08	
Neutropénie	0,45	0,37	0,54	
Rash	0,06	0,03	0,11	
Réaction liée à l'injection	0,05	0,02	0,10	
Thrombocytopénie	0,15	0,09	0,21	
CP				
Augmentation des ALAT	0,04	0,02	0,07	Beta
Anémie	0,09	0,06	0,13	
Dermatite acnéiforme	0,00	0,00	0,00	
Fatigue	0,02	0,00	0,04	

Hypokaliémie	0,02	0,01	0,05	
Hyponatrémie	0,01	0,00	0,02	
Leucopénie	0,09	0,06	0,13	
Lymphopénie	0,02	0,00	0,04	
Neutropénie	0,21	0,16	0,27	
Rash	0,00	0,00	0,00	
Réaction liée à l'injection	0,00	0,00	0,00	
Thrombocytopénie	0,09	0,06	0,13	
Paramètres d'utilité				
Utilité pré-progression	0,91	0,90	0,92	Beta
Utilité post-progression	0,88	0,84	0,91	
Durée des évènements indésirables				
Augmentation des ALAT	10,00	8,040	11,960	Normal
Anémie	9,00	7,236	10,764	
Dermatite acnéiforme	19,00	15,276	22,724	
Fatigue	24,00	19,296	28,704	
Hypokaliémie	5,00	4,020	5,980	
Hyponatrémie	7,00	5,628	8,372	
Leucopénie	8,00	6,432	9,568	
Lymphopénie	28,00	22,512	33,488	
Neutropénie	9,00	7,236	10,764	
Rash	13,00	10,452	15,548	
Réaction liée à l'injection	1,00	0,804	1,196	
Thrombocytopénie	8,00	6,432	9,568	
Distribution des traitements post-progression				
ACP				
Chimiothérapie - Docétaxel	0,27	NA	NA	Dirichlet
Chimiothérapie - Pemetrexed	0,09			
Chimiothérapie - CP	0,09			
ITK-EGFR - Osimertinib	0,45			
IO monothérapie - Nivolumab	0,00			
Chimiothérapie ± VEGF(R)i – Pacli- taxe I+ Bevacizumab	0,09			

CP				
Chimiothérapie - Docétaxel	0,31	NA	NA	Dirichlet
Chimiothérapie - Pemetrexed	0,12			
Chimiothérapie - CP	0,12			
ITK-EGFR - Osimertinib	0,31			
IO monothérapie - Nivolumab	0,08			
Chimiothérapie ± VEGF(R)i - Pacli-taxel+Bevacizumab	0,06			
Durée de traitement des traitements post-progression				
Chimiothérapie - Docétaxel	3,20	2,60	3,86	Gamma
Chimiothérapie - Pemetrexed	2,90	2,36	3,50	
Chimiothérapie - CP	4,80	3,91	5,79	
ITK-EGFR - Osimertinib	10,10	8,22	12,17	
IO monothérapie - Nivolumab	7,50	6,10	9,04	
Chimiothérapie ± VEGF(R)i – Pacli-taxel + Bevacizumab	5,40	4,39	6,51	
Coûts unitaires				
Administration IV	1609,79	1309,76	1940,23	Gamma
Coût de transport	115,40	93,89	139,09	
Consultation de suivi d'oncologie	35,25	28,68	42,49	
Test biologique - NFS	11,59	9,43	13,97	
Test biologique – Fonction hépatique	3,09	2,51	3,72	
Test biologique – Fonction rénale	2,02	1,64	2,43	
Test biologique - Ionogramme	6,11	4,97	7,36	
Test biologique - Calcémie	2,01	1,64	2,42	
Test biologique - Hémostase	12,19	9,92	14,69	
Scanner thoracique	50,54	41,12	60,92	
Electrocardiogramme	14,26	11,60	17,19	
Pneumologue	31,55	25,67	38,03	
Scanner thoracique et cérébral	50,54	41,12	60,92	
IRM cérébrale	69,00	56,14	83,16	
Coût des événements indésirables				

Augmentation des ALAT	2637,55	2146,02	3179,01	Gamma
Anémie	3052,28	2483,46	3678,88	
Dermatite acnéiforme	1591,14	1294,62	1917,69	
Fatigue	3052,28	2483,46	3678,88	
Hypokaliémie	3954,73	3217,73	4766,60	
Hyponatrémie	3954,73	3217,73	4766,60	
Leucopénie	3806,49	3097,11	4587,62	
Lymphopénie	3806,49	3097,11	4587,62	
Neutropénie	3806,49	3097,11	4587,62	
Rash	1591,14	1294,62	1917,69	
Réaction liée à l'injection	1500,52	1220,88	1808,56	
Thrombocytopénie	4434,46	3608,05	5344,81	
Autres coûts et ressources consommées				
Ressources consommées en pré-progression				
Consultation de suivi d'oncologie	4,34	3,53	5,22	Gamma
Test biologique - NFS	17,33	14,10	20,89	
Test biologique – Fonction hépa- tique	17,33	14,10	20,89	
Test biologique – Fonction rénale	17,33	14,10	20,89	
Test biologique – Ionogramme	17,33	14,10	20,89	
Test biologique - Calcémie	17,33	14,10	20,89	
Test biologique – Hémostase	17,33	14,10	20,89	
Scanner thoracique	4,00	3,25	4,82	
Electrocardiogramme	1,00	0,81	1,21	
Pneumologue	4,34	3,53	5,22	
Scanner thoracique et cérébral	2,00	1,63	2,41	
IRM cérébrale	2,00	1,63	2,41	
Ressources consommées en post-progression				
Consultation de suivi d'oncologie	4,34	3,53	5,22	Gamma
Test biologique - NFS	17,33	14,10	20,89	
Test biologique – Fonction hépa- tique	17,33	14,10	20,89	
Test biologique – Fonction rénale	17,33	14,10	20,89	
Test biologique – Ionogramme	17,33	14,10	20,89	
Test biologique - Calcémie	17,33	14,10	20,89	

Test biologique – Hémostase	17,33	14,10	20,89	
Scanner thoracique	4,00	3,25	4,82	
Electrocardiogramme	1,00	0,81	1,21	
Pneumologue	4,34	3,53	5,22	
Scanner thoracique et cérébral	2,00	1,63	2,41	
IRM cérébrale	2,00	1,63	2,41	
Autres coûts				
Coût de progression SNC	15 312,00	12 458,45	18 455,39	Gamma
Coût de fin de vie	8 512,74	6 926,30	10 260,31	

Abréviations : ACP : amivantamab + carboplatine + pemetrexed ; ALAT : Alanine aminotransférase ; ASD : Analyse de sensibilité déterministe ; ASP : Analyse de sensibilité probabiliste ; CP : carboplatine + pemetrexed ; EGFR : epidermal growth factor receptor ; IRM : Imagerie à résonance magnétique ; IO : Immunothérapie ; ITK : Inhibiteur de la tyrosine kinase ; IV : intraveineuse ; NA : non applicable ; NFS : Numérotation de formulation sanguine ; SNC : Système nerveux central, VEGF : Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

4.5.2. Analyses de scénario

Tableau 44. Liste des analyses de scénario

N	Analyse de référence	Analyse de scénario
1	Distribution SSP pour les deux bras : ACP SSP : Log-logistique CP SSP : Log-logistique	Distribution SSP pour les deux bras : ACP SSP : Log-normal CP SSP : Log-normal
2	Distribution SG pour les deux bras : ACP SG : Gamma CP SG : Gamma	Distribution SG pour les deux bras : ACP SG : Log-logistique CP SG : Log-logistique
3	Horizon temporel de 7 ans	Horizon temporel de 5 ans
4	Les durées des EI appliquées correspondent aux durées mesurées durant l'essai MARIPOSA-2	Les durées des EI appliquées correspondent toutes à 7 jours (recommandations d'experts cliniciens)
5	Pas d'hypothèse de perte d'effet traitement	Hypothèse de perte d'effet traitement à partir de la fin de la durée de suivi de l'essai
6	Pas de partage flacons de traitement entre différents patients	Application de l'hypothèse de partage des flacons de traitement entre différents patients
7	Prise en compte des désutilités des EI dans le modèle	Non prise en compte des désutilités des EI dans le modèle
8, 9 & 10	Prix de référence d'amivantamab	Diminution de ■ du prix de référence d'amivantamab
		Diminution de ■ % du prix de référence d'amivantamab
		Diminution de ■ % du prix de référence d'amivantamab
11	Non prise en compte du coût de prise en charge des métastases cérébrales	Prise en compte du cout de prise en charge des métastases cérébrales (appliqué en une seule fois, à l'entrée du modèle)

12 & 13	Taux d'actualisation a 2,5%	Taux d'actualisation a 0,0%
		Taux d'actualisation a 4,5%
14 & 15 & 16	Valeurs d'utilité issues de MARIPOSA-2	Valeurs d'utilité pré et post-progression issues de la littérature (avis d'efficience de TAGRISSO®)
		Valeurs d'utilité issues de la littérature (avis d'efficience de TAGRISSO®, considération d'un dé-crément d'utilité lié à la progression observé dans l'EQ-5D-5L de l'essai AURA-2)
		Utilisation des données d'utilité de MARIPOSA-2 valorisée selon le questionnaire EQ-5D-3L : pré-progression 0,76, post-progression 0,72
17	Distribution SSP pour les deux bras : ACP SSP : Log-logistique CP SSP : Log-logistique	Distribution SSP pour les deux bras : ACP SSP : Gamma CP SSP : Log-logistique
18	Distribution SG pour les deux bras : ACP SG : Gamma CP SG : Gamma	Distribution SG pour les deux bras : ACP SG : Weibull CP SG : Gamma
19	Durée de traitement selon la survie sans progres-sion	Durée de traitement selon la Time to Treatment Discontinuation [TTD]
20	Caractéristiques de base des patients selon les données de MARIPOSA-2	Caractéristiques de base des patients selon les données ESME (âge et poids)
21	Utilisation de l'immunothérapie en tant que traite-ment subséquent	Exclusion de l'immunothérapie comme traitement subséquent
22	Perte d'effet traitement - probabilités de décès différentes selon le traitement	Probabilités de décès équivalentes entre les deux bras à partir de la fin du suivi de l'essai

Abbréviations : ACP : amivantamab + carboplatine + pemetrexed ; CP : carboplatine + pemetrexed ; EI : effets indésirables ; SG : survie globale ; SSP : survie sans progression

4.6. Résultats de l'analyse de référence

4.6.1. Résultats désagrégés (analyse principale)

4.6.1.1. Critères principaux de santé

Tableau 45. Résultats actualisés en termes de QALYs et d'années de vie gagnées (analyse de référence)

	ACP	CP	Incrément
Années de vie gagnées (total)	1,78	1,49	0,29
Pré-progression	0,81	0,50	0,31
Post-progression	0,97	0,99	-0,02
QALYs (total)	1,57	1,31	0,26
Pré-progression	0,74	0,46	0,28
Post-progression	0,84	0,86	-0,02
Désutilités	-0,004	-0,002	-0,002

Abréviations : ACP : amivantamab + carboplatine + pemetrexed ; CP: carboplatine + pemetrexed ; QALY : Quality-Adjusted Life Years

Tableau 46. Résultats non actualisés en termes de QALYs et d'années de vie gagnées (analyse de référence)

	ACP	CP	Incrément
Années de vie gagnées (total)	1,84	1,53	0,31
Pré-progression	0,83	0,51	0,32
Post-progression	1,01	1,02	0,01
QALYs (total)	1,62	1,35	0,27
Pré-progression	0,75	0,46	0,29
Post-progression	0,88	0,89	-0,01
Désutilités	-0,004	-0,002	-0,002

Abréviations : ACP : amivantamab + carboplatine + pemetrexed ; CP: carboplatine + pemetrexed ; QALY : Quality-Adjusted Life Years

4.6.1.2. Traces de Markov

Figure 10. Traces de Markov du bras ACP

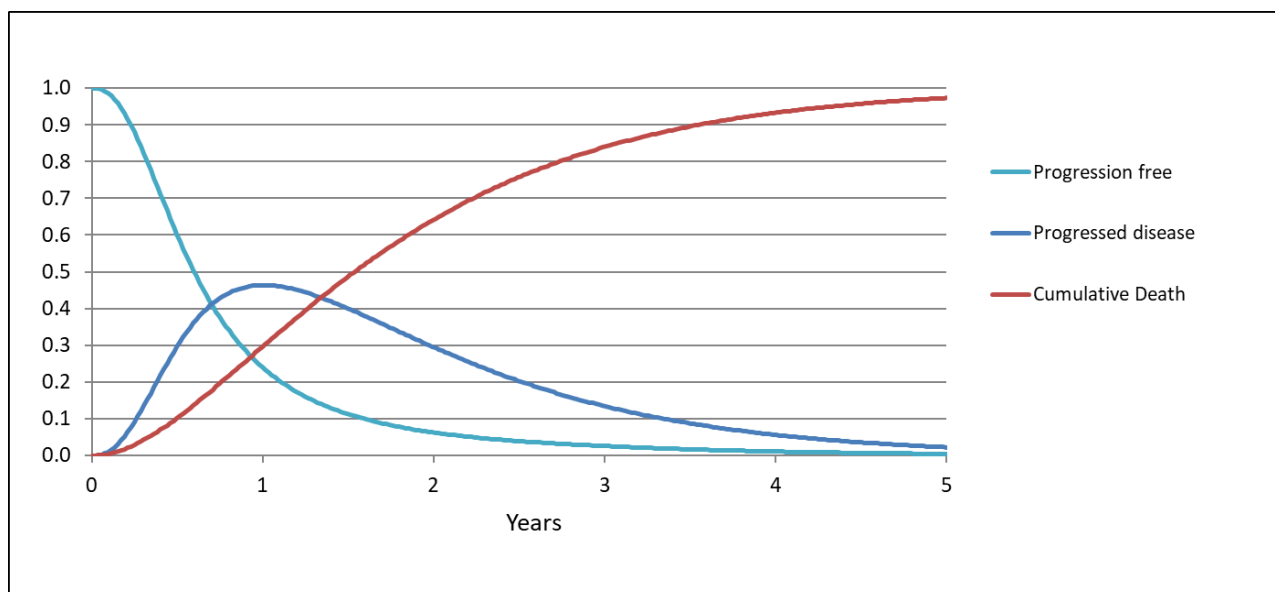
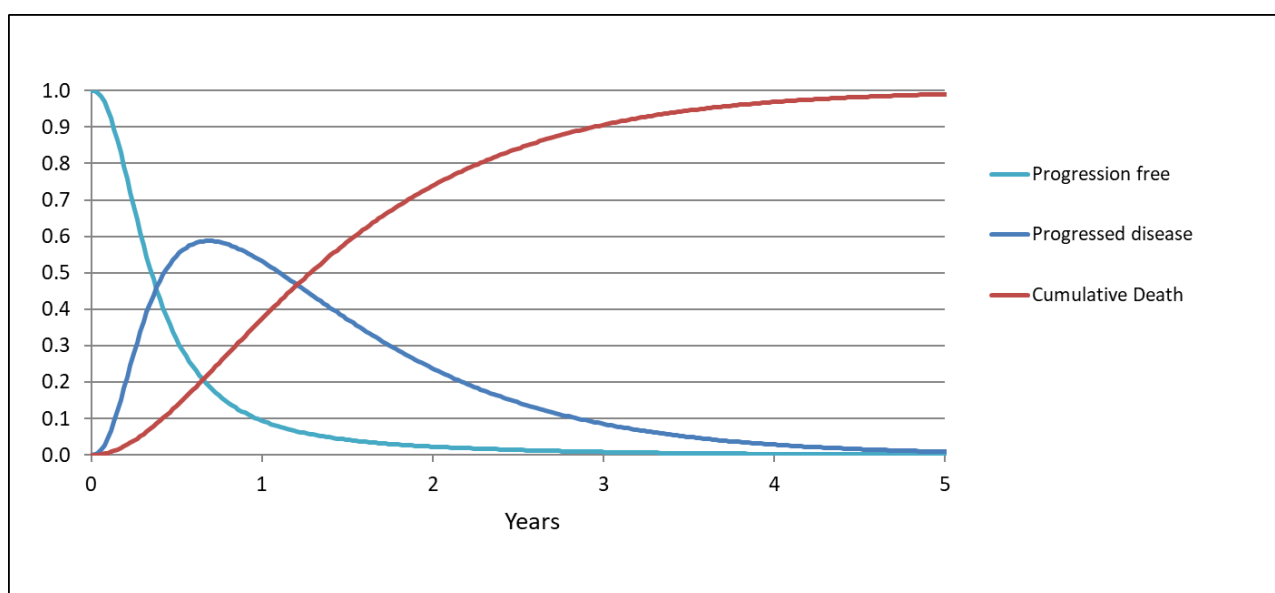


Figure 11. Traces de Markov du bras CP



4.6.1.3. Résultats sur les coûts

Tableau 47. Distributions des coûts actualisés par catégorie

	ACP	CP	Incrément
Coûts (total)	141 162 €	38 028 €	103 134 €
Coûts d'acquisition	██████ €	██████ €	██████ €
Coûts d'administration	██████ €	██████ €	██████ €
Coûts liés aux traitements sub-séquents	10 697 €	13 434 €	-2 737 €
Coûts de suivi – pré-progression	1 074 €	664 €	410 €
Coûts de suivi – post-progression	1 281 €	1 310 €	-29 €
Coûts de soins de fin de vie	8 627 €	8 715 €	-88 €
Coûts liés aux événements indésirables	6 006 €	3 242 €	2 765 €

Abréviations : ACP : amivantamab + carboplatine + pemetrexed ; CP: carboplatine + pemetrexed

Tableau 48. Distribution des coûts non actualisés par catégorie

	ACP	CP	Incrément
Coûts (total)	143 721 €	38 680 €	105 041 €
Coûts d'acquisition	██████ €	██████ €	██████ €
Coûts d'administration	██████ €	██████ €	██████ €
Coûts liés aux traitements sub-séquents	10 863 €	13 566 €	-2 703 €
Coûts de suivi – pré-progression	1 094 €	673 €	422 €
Coûts de suivi – post-progression	1 339 €	1 356 €	-17 €
Coûts de fin de vie	9 018 €	9 046 €	-28 €
Coûts liés aux événements indésirables	6 006 €	3 242 €	2 765 €

Abréviations : ACP : amivantamab + carboplatine + pemetrexed ; CP: carboplatine + pemetrexed

4.6.2. Résultats de l'analyse coût-résultat

Tableau 49. Résultats actualisés de l'analyse de référence

	ACP vs. CP
Années de vie gagnées (incrément)	0,29
Années de vie gagnées en pré-progression (incrément)	0,31
QALYs (incrément)	0,26
Coûts (incrément)	103 134 €
Résultats coût-utilité de l'analyse de référence	
RDCR (€/QALY)	400 861 €
RDCR (€/années de vie gagnées)	359 137 €

Abréviations : ACP : amivantamab + carboplatine + pemetrexed ; CP : carboplatine + pemetrexed ; QALY : Quality-Adjusted Life Year ; RDCR : Ratio différentiel coût-résultat

4.7. Exploration de l'incertitude

4.7.1. Incertitude relative aux données entrées dans le modèle

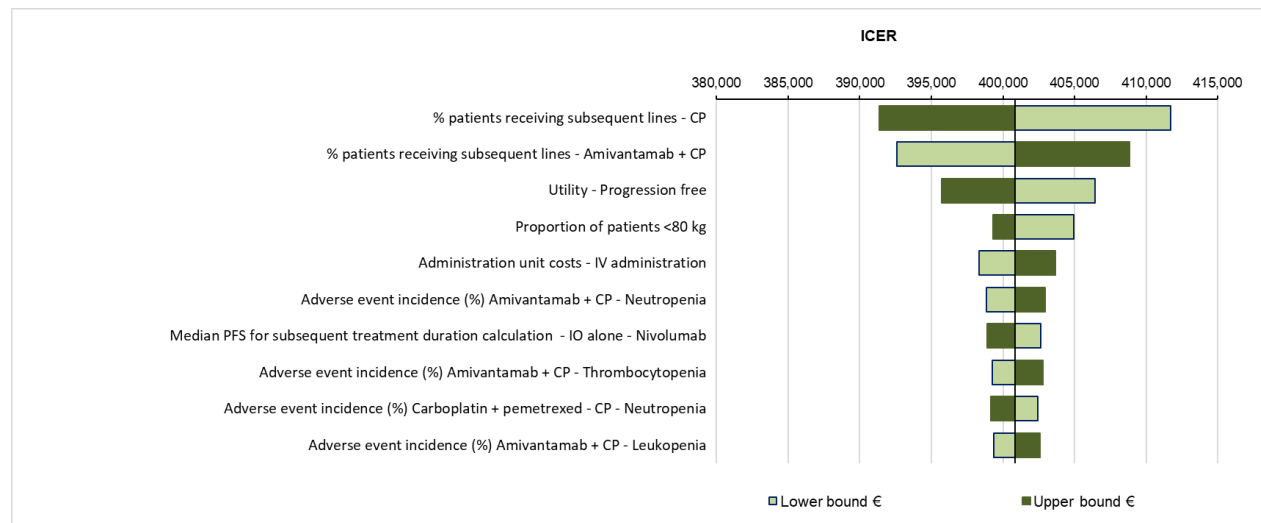
4.7.1.1. Analyse de sensibilité déterministe (ASD)

Tableau 50. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe

	Coûts (€)		Différentiels de QALY		Valeur basse du RDCR (€/QALY)	Valeur haute du RDCR (€/QALY)	Etendue de la variation du RDCR (€/QALY)	% de variation VB	% de variation VH
	VB du paramètre différentiel	VH du paramètre différentiel	VB du paramètre différentiel	VH du paramètre différentiel					
Analyse de référence	/	/	/	/	414 520		/	/	/
% de patients recevant un traitement subséquent par CP	105 926	105 696	0,257	0,257	427 005	403 617	23 388	3.0%	-2.6%
% de patients recevant un traitement subséquent par ACP	101 003	105 182	0,257	0,257	405 555	423 140	17 585	-2.2%	2.1%
Coût d'administration IV	102 481	103 853	0,257	0,257	408 915	420 695	11 780	-1.4%	1.5%
Utilité – Survie sans progression	103 134	103 134	0,254	0,261	420 255	409 233	11 022	1.4%	-1.3%
Proportion de patients < 80 kg	104 187	102 729	0,257	0,257	418 573	412 963	5 610	1.0%	-0.4%
Durée de traitement post-progression - Nivolumab	103 593	102 628	0,257	0,257	416 759	412 053	4 706	0.5%	-0.6%
Incidence d'EI (%) par ACP - Neutropénie	102 712	103 562	0,258	0,257	412 463	416 614	4 152	-0.5%	0.5%
Incidence d'EI (%) par ACP - Thrombocytopénie	102 757	103 581	0,257	0,257	412 982	416 346	3 364	-0.4%	0.4%
Incidence d'EI (%) par CP – Neutropénie	103 458	102 780	0,257	0,257	416 105	412 794	3,311	0.4%	-0.4%

Incidence d'EI (%) par ACP - Leucopénie	102 813	103 499	0,257	0,257	412 988	416 264	3,276	-0.4%	0.4%
--	---------	---------	-------	-------	---------	---------	-------	-------	------

Figure 12. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe – Diagramme de tornade



4.7.1.2. Analyse de sensibilité probabiliste (ASP)

Tableau 51. Résultats actualisés de l'analyse probabiliste

	ACP vs. CP
QALYs (incrément)	0,27
Coûts (incrément)	103 763€
RDCR (€/QALY)	387 885 €
Variation du RDCR (€/QALY) par rapport à l'analyse de référence	-3,24 %

Abréviations : ACP : amivantamab + carboplatine + pemetrexed ; CP : carboplatine + pemetrexed ; QALY : Quality-adjusted life year ; RDCR : Ratio différentiel coût-résultat

Figure 13. Plan coût-efficacité incrémental (ACP vs. CP)

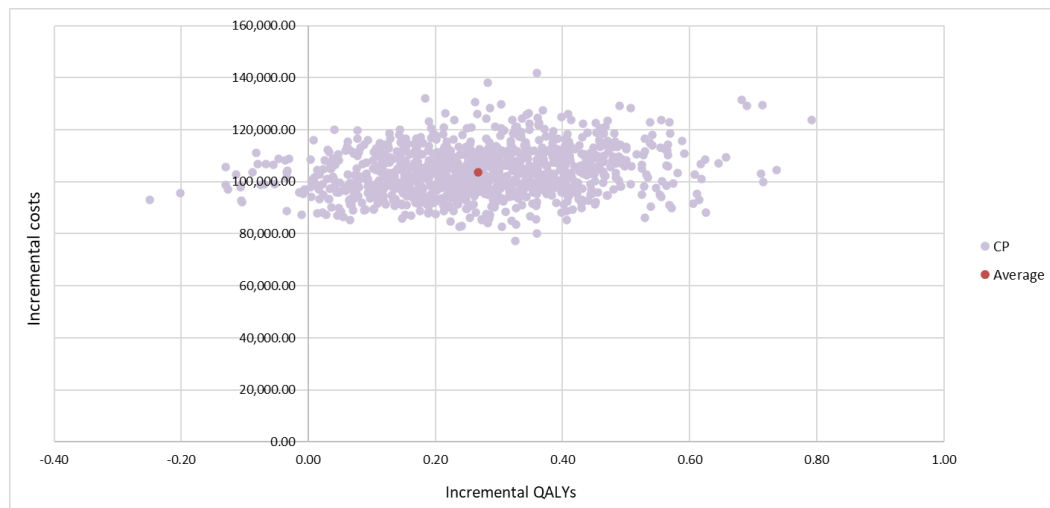
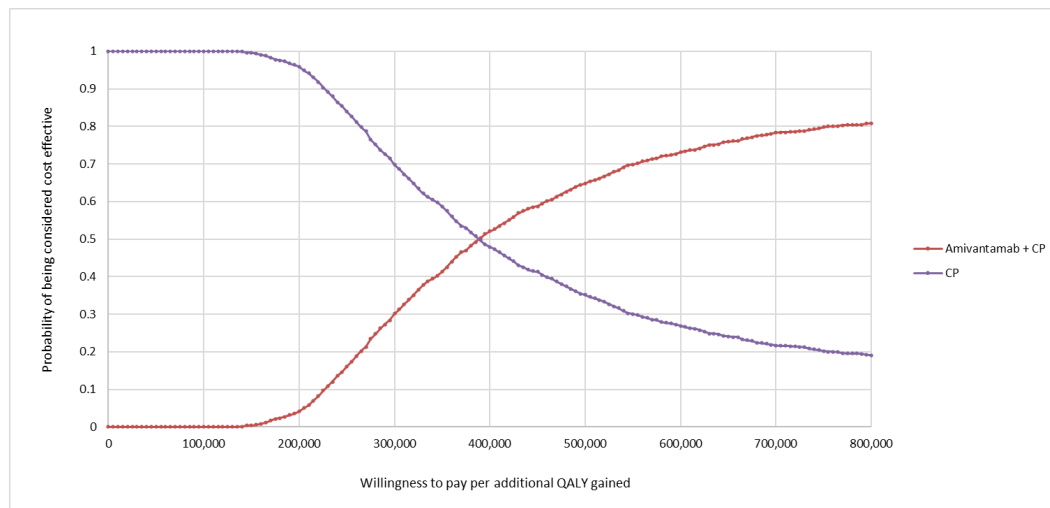


Figure 14. Courbes d'acceptabilité



4.7.2. Incertitude relative aux choix structurants, aux hypothèses et aux choix méthodologiques de modélisation

Tableau 52. Synthèse de résultats des analyses de scénario

N°	Scénario	Différentiels de coûts (€)	Différentiels de QALY	RDCR (€/QALY)	Variation par rapport à l'analyse de référence
	Analyse de référence	103 134	0,26	400 861	/
1	SSP – Log-normale	104 223	0,26	403 710	0,7%
2	SG – Log-logistique	104 674	0,29	366 877	-8,5%
3	Horizon temporel – 5 ans	102 580	0,24	419 005	4,5%
4	Durée des EI – avis d'experts	103 134	0,26	399 893	-0,2%
5	Hypothèse de perte d'effet traitement	102 868	0,25	419 459	-2,3%
6	Hypothèse de partage des flacons	103 134	0,26	400 861	0,0%
7	Absence de prise en compte des désutilités des EI	103 134	0,26	397 932	-0,7%
8	Variation du prix d'amivantamab : ■ %	■	0,26	382 389	-4,6%
9	Variation du prix d'amivantamab : ■ %	■	0,26	345 447	-13,8%
10	Variation du prix d'amivantamab : ■ %	■	0,26	271 562	-32,3%
11	Prise en compte des métastases cérébrales	102 746	0,26	399 352	-0,4%
12	Taux d'actualisation – 0%	105 041	0,27	384 662	-4,0%
13	Taux d'actualisation – 4,5%	101 701	0,25	413 852	3,2%
14	Valeurs d'utilité – Avis TAGRISSO®	103 134	0,23	453 674	13,2%
15	Valeurs d'utilité – décrétement d'utilité lié à la progression observé dans l'EQ-5D-5L de l'essai AURA-2	103 134	0,26	398 840	-0,5%
16	Valeurs d'utilité –MARIPOSA-2 valorisée selon le questionnaire EQ-5D-3L	103 134	0,20	479 682	19,7%
17	Courbes de SSP selon la fonction gamma	92 272	0,25	363 138	-9,4%
18	Courbes de SG selon la fonction weibull	101 228	0,15	659 827	64,6%

19	Durée de traitement selon la TTD	123 214	0,26	478 908	19,5%
20	Caractéristiques de base des patients issus de l'étude ESME	103 134	0,26	401 303	0,1%
21	Traitements subséquent – pas d'immunothérapie	104 618	0,26	406 631	1,4%
22	Perte d'effet traitement – équivalence des probabilités de décès entre les deux bras	101 898	0,20	522 482	30,3%

Abréviations : EI : effets indésirables ; QALY : quality-adjusted life year ; RDCR : ratio différentiel cout-résultat ; SG : survie globale ; SSP : survie sans progression

4.7.3. Analyses explorant l'impact du prix d'amivantamab

Figure 15. Relation prix-RDCR

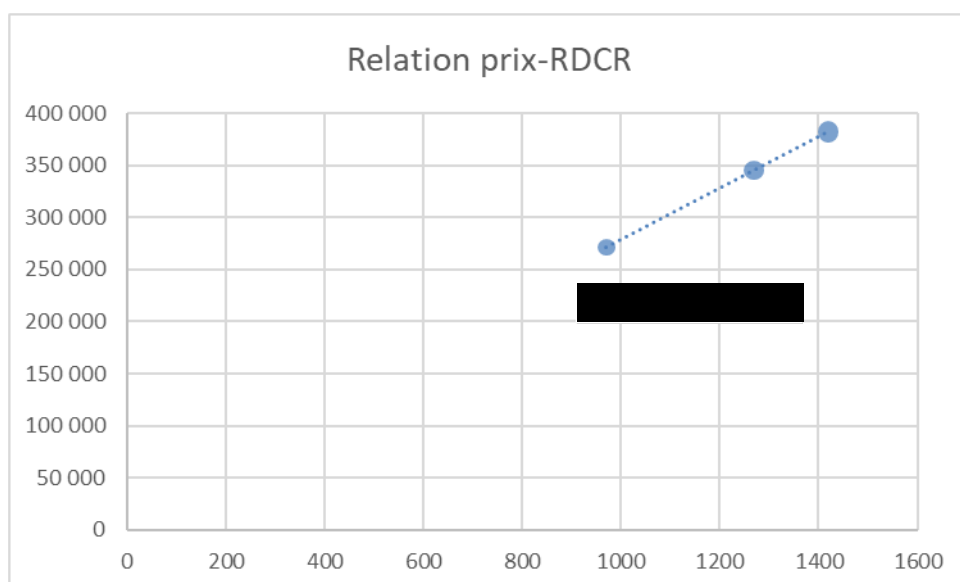


Table des annexes

Annexe 1.	Documents supports	80
Annexe 2.	Échange technique avec l'industriel	81

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 :

- le rapport de présentation « Rybrevant_Rapport_presentation_ET_20241125 » en vue d'une soumission à la CEESP (version actualisée le 25/11/2024) ;
- le rapport technique « Rybrevant__Rapport_technique_efficienc ET_20241125 » (version actualisée du 25/11/2024) ;
- la version électronique du modèle économique « Rybrevant__Modèle_efficienc ET_20241125 » au format Excel (version actualisée du 25/11/2024) ;
- les réponses aux questions techniques adressées le 08/11/2024, reçues le 25/11/2024.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Rapport soumis à la Commission de la transparence ;
- Bibliographies du rapport de présentation et du rapport technique ;
- Documents supports.

Annexe 2. Échange technique avec l'industriel

La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel le 08/11/2024. L'industriel a adressé des réponses écrites à la HAS le 25/11/2024.

Avertissements

L'échange technique est à l'initiative du SEM et n'a pas vocation à être systématique. Il a pour objectif de questionner certains choix méthodologiques retenus par l'industriel, sans visée d'exhaustivité à ce stade de l'expertise.

Ce point d'étape du processus d'expertise du dossier par le service n'a pas valeur de validation des choix et hypothèses retenus par l'industriel.

Les approches recommandées par la HAS sont développées dans les guides méthodologiques dédiés à l'évaluation économique et à l'analyse d'impact budgétaire.

Les éléments en gras doivent être traités en priorité. Lorsque des modifications de l'analyse principale sont recommandées dans le modèle d'efficience ou les modèles d'impact budgétaire, l'ensemble des analyses de sensibilité doivent être mises à jour.

Le(s) rapport(s) technique(s) et le(s) modèle(s) mis à jour à la suite de l'échange technique doit(ont) être fourni(s). Le rapport technique est mis à jour en identifiant clairement les éléments modifiés.

Tout dossier incomplet entraînera sa suspension.

Analyse d'efficience

DONNEES CLINIQUES

1. Pouvez-vous présenter les différentes demandes de prise en charge (accès précoce/remboursement) de RYBREVANT au cours du temps ?
2. Le partage des documents suivants est attendu :
 - a) une version du clinical study report de l'étude MARIPOSA-2 dans laquelle les renvois sont actifs ;
 - b) le plan d'analyse statistique de l'étude MARIPOSA-2 ;
 - c) les supports partagés aux experts dans le cadre de l'éllicitation de leur avis.
3. Pouvez-vous mettre à jour les données issues de la cohorte ESME en ne considérant que la période comprise entre les années 2019 et 2021 ?

Explication : L'obtention d'une autorisation de mise sur le marché en 2018 pour l'osimertinib dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) a modifié significativement la prise en charge des patients. Ainsi, une restriction de la période considérée de l'étude ESME est nécessaire afin d'assurer l'interprétabilité des données obtenues.

CHOIX STRUCTURANTS DE L'EVALUATION

Comparateurs

À ce stade, l'exclusion de certains comparateurs de l'analyse économique pose problème, de même que l'étude de « non-faisabilité » partagée. Il est attendu que la discussion relative à l'exclusion de certains comparateurs pertinents soit précisée. En l'état, l'annexe 7 du rapport technique ne constitue pas une étude de faisabilité d'une comparaison indirecte.

4. Pouvez-vous partager le rapport d'une étude de faisabilité d'une comparaison indirecte ?

Une description des études disponibles, des patients inclus, des facteurs modificateurs d'effet et de leurs résultats, ainsi qu'une discussion approfondie sur la faisabilité d'une comparaison indirecte sont attendues.

5. Pouvez-vous discuter de la représentativité du(des) comparateur(s) retenu(s) en analyse de référence de la pratique courante en France, notamment en présentant la part qu'il(s) représente(nt) et discutant de l'impact associé sur les résultats ?

Horizon temporel

6. En l'état, le recours à un horizon temporel de 10 ans reposant uniquement sur l'extinction de la cohorte n'est pas acceptable. En l'absence de données complémentaires robustes, il est attendu un horizon temporel plus court en analyse de référence, compte-tenu notamment du profil des patients susceptibles d'être traités par l'intervention et de l'incertitude liée à l'extrapolation des données de survie. Davantage d'analyses de sensibilité en scénarios explorant d'autres horizons temporels sont également attendues.

Population d'analyse

7. Compte-tenu du libellé d'AMM et de la demande de remboursement, pouvez-vous :
 - a) clarifier le nombre de lignes antérieures reçues par les patients dans l'essai clinique MARIPOSA2 ?
 - b) discuter l'impact attendu des différences de nombre de lignes antérieures reçues sur les résultats d'efficacité et justifier l'absence de présentation d'analyse en sous-population ?
 - c) discuter ces différences au regard de ce qui est observé en pratique clinique ?
-

CHOIX DE MODELISATION

Population simulée

8. Pour chacun des gels des données considérés, pouvez-vous nous partager les forest plot pour les analyses en sous-groupes, spécifiques des populations en intention de traiter (ITT), en échec après une ligne de traitement (2L) et en échec après au moins deux lignes de traitement (2L+), sur la survie sans progression et la survie globale.
9. En lien avec la question 8 (ci-dessus), pouvez-vous compléter le tableau 13 du rapport technique de l'analyse économique, des caractéristiques patients de l'essai clinique MARIPOSA-2 selon qu'ils soient en échec après une ligne de traitement ou au moins deux lignes de traitement, et de l'étude ESME en ne considérant que les patients inclus

à partir de 2019 (cf. avis de l'expert, soulignant l'hétérogénéité de la cohorte ESME en raison de l'évolution de la prise en charge) ?

- a) Pouvez-vous discuter du potentiel impact sur les résultats des différences observées en termes de lignes de traitements ?
 - b) Pouvez-vous discuter de la représentativité de la population simulée par rapport à la population française susceptible d'être traitée par l'intervention, et pouvez-vous indiquer à quels patients les patients 2L+ de l'essai MARIPOSA-2 correspondraient-ils ?
10. Pouvez-vous présenter une analyse de sensibilité intégrant les caractéristiques des patients de l'étude ESME (actualisées, cf. question 3), notamment l'âge et le poids tenant compte de la proportion de patients pesant plus de 80 kg et discuter l'impact de ce choix sur les résultats de l'analyse économique ?
11. Pouvez-vous préciser la proportion de patients présentant des métastases cérébrales et comparer cette donnée à celle observée en vie réelle ?

Événements intercurrents

D'une manière générale, la section portant sur les événements intercurrents devrait présenter et justifier la méthode d'estimation (dont les sources de données utilisées) et leur intégration dans le modèle. Une mise à jour de la structure de cette section, en particulier pour les traitements ultérieurs, les arrêts de traitement et la survenue des métastases cérébrales est attendue.

Événements indésirables

12. Il est attendu de retenir en analyse de référence les événements indésirables (EIs) de grade 3-4 liés au traitement. Par ailleurs, une discussion approfondie est attendue quant à la représentativité du profil de tolérance des traitements intégrés dans l'analyse au regard des données de tolérance présentées dans le rapport technique.

Explication : Dans la section « Synthèse des données de tolérance », il est indiqué que la proportion de patients ayant présenté un EI de grade 3-4 considéré lié au traitement était de 66,9% dans le bras amivantamab et 35,4% dans le bras chimiothérapie. Toutefois, 67% des EIs du bras amivantamab et 60% du bras chimiothérapie sont modélisés. Des éléments de clarification sont attendus quant à cette différence observée.

13. Pouvez-vous clarifier si la récurrence des EIs pour un même patient est prise en considération dans la modélisation ? Dans le cas contraire, une modification en ce sens est attendue.
14. Sauf argumentation convaincante, une réduction du seuil de sélection des EIs au regard du faible nombre d'EIs actuellement modélisés et une présentation des proportions d'EIs modélisés par rapport à l'ensemble de EIs de grade 3-4 survenus au cours de l'essai clinique sont attendues.

Explication : La méthode de sélection des EI doit permettre de modéliser la majorité des EI survenus au cours de l'essai clinique. Le seuil de 3% retenu actuellement dans la modélisation semble trop élevé. Par conséquent, des modifications quant à la méthode de sélection des EI sont attendues.

Traitements ultérieurs

15. Pouvez-vous proposer une sélection de traitements ultérieurs cohérente avec les recommandations et la prise en charge observée en pratique courante (notamment en ayant recours aux données actualisées de l'étude ESME) ? À titre d'exemple, il n'est pas attendu que des immunothérapies soient

une composante des traitements ultérieurs dans l'analyse de référence. Des analyses de sensibilité proposant des traitements ultérieurs alternatifs et/ou des répartitions alternatives pourront toutefois être présentées dans le dossier.

16. Pouvez-vous clarifier la méthode de redistribution des traitements ultérieurs proposée et discuter de la potentielle prise en charge des patients par des soins palliatifs à ce stade de la maladie ?

Arrêts de traitement

17. Concernant les durées de traitements :

a) Pouvez-vous clarifier si les durées de traitement étaient disponibles dans l'essai clinique MARIPOSA2 (*time on treatment [ToT]* ou *time to treatment discontinuation [TTD]*) ?

b) Il est attendu que les durées de traitement effectivement observées dans l'essai MARIPOSA2 soient considérées en analyse de référence. Des choix alternatifs pourront être considérés dans le cadre d'analyses de sensibilité en scénario (notamment celle considérant que les durées de traitement sont équivalentes aux durées de survie sans progression).

18. Pouvez-vous discuter les règles d'arrêt de traitement, en particulier au regard de la toxicité des chimiothérapies et comparer les durées de traitements modélisées à celles observées en pratique clinique ?

Métastases cérébrales

19. Une description de la survenue des métastases cérébrales dans la pathologie, une discussion relative à l'impact de ces dernières dans l'évolution de la maladie et une justification de leur prise en compte uniquement dans le cadre d'une analyse de sensibilité sont attendues. Ces éléments pourront également compléter la description de la structure du modèle et sa capacité à représenter l'histoire de la maladie.

Gestion de la dimension temporelle

20. Il est attendu une justification étayée quant au choix de ne pas considérer de perte de l'effet traitement sur la totalité de l'horizon temporel. Des analyses de sensibilité en scénario explorant les différentes hypothèses et paramètres relatifs à la modélisation du maintien de l'effet traitement devront également être conduites. L'analyse la plus plausible cliniquement devra être privilégiée en analyse de référence.

21. Pouvez-vous présenter un graphique représentant l'évolution des *hazard ratios* (HR) (survie sans progression et survie globale) en fonction du temps ?

Méthode d'estimation des courbes de survie

De manière générale, il est attendu une vérification des choix relatifs à l'extrapolation des données de survie, en particulier pour le bras amivantamab. En l'état, les choix retenus en analyse de référence semblent être en faveur du produit ; en l'absence de rationnel statistique et/ou clinique les justifiant, des choix plus conservateurs sont attendus.

22. Pour chacun des gels des données considérés (juillet 2023 et avril 2024), pouvez-vous présenter le tableau *Summary of Efficacy Endpoints at the Time of the Primary Analysis (CCO: 10 July 2023)* disponible à la page 10 du CSR et discuter des potentielles différences observées, notamment entre les différentes estimations de HR sur la SSP ?

23. Pouvez-vous présenter des analyses de sensibilité intégrant la fonction Gamma pour extrapoler les données de survie sans progression (SSP) du bras amivantamab et la fonction Weibull pour extrapoler les données de survie globale (SG) du bras amivantamab ?
24. Pouvez-vous présenter graphiquement l'ensemble des fonctions d'extrapolation envisagées pour extrapoler les données de survie (survie globale et survie sans progression) sur la totalité de l'horizon temporel retenu ?

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES UTILITES

22. Concernant la méthode d'estimation des scores d'utilité *via* un modèle mixte à mesures répétées (MMMR) :
- il est attendu que la spécification du MMMR la plus cliniquement pertinente, et la plus économétriquement robuste, soit documentée et sélectionnée dans l'analyse de référence. Les résultats des autres spécifications doivent être présentés et peuvent être considérés dans des analyses de sensibilité en scénario.
 - pouvez-vous présenter clairement le modèle statistique retenu en analyse de référence ainsi que les covariables considérées afin d'estimer les scores d'utilité ?
 - pouvez-vous préciser comment des scores d'utilité différenciés selon la progression ou non des patients sont estimés à partir du MMMR retenu en analyse de référence ?

Il est attendu que toute la documentation relative au MMMR soit fournie en annexe du dossier.

23. Pouvez-vous développer la discussion relative à la plausibilité clinique des scores d'utilité retenus en analyse de référence (en termes de valeur absolue pour chacun des états de santé et de différentiel entre les états de santé) ? Pouvez-vous explorer davantage l'incertitude relative à ces estimations et réaliser différentes analyses en scénario considérant des sources alternatives (scores d'utilité issus de la littérature) ?
24. Concernant l'application de désutilités liées aux Els :
- pouvez-vous justifier la sélection des références permettant d'estimer les valeurs de désutilités ?
 - pouvez-vous justifier le recours des sources hétérogènes afin de les documenter (avis d'efficience, littérature) ?
 - quand pertinent, pouvez-vous justifier le recours à des hypothèses ?

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COUTS

25. Pouvez-vous actualiser les coûts en euro 2024 et utiliser ENC 2022 pour valoriser les coûts hospitaliers ?
26. Pouvez-vous clarifier si la perte de reliquat est prise en considération dans l'analyse de référence, le cas échéant, pour quels produits ?
27. Pouvez-vous préciser si le coût d'administration des produits valorisé à partir de l'ENC correspond bien au coût complet hors structure et hors spécialités

pharmaceutiques facturées en sus ? Le cas échéant, des modifications sont attendues quant à la méthode de valorisation du coût d'administration des produits, afin de ne pas tenir compte du poste de dépenses « Charges directes – Spécialités pharmaceutiques facturables en sus » dans l'ENC, limitant le risque de double comptage dans l'analyse économique.

28. Pouvez-vous clarifier la méthode de valorisation des Els et préciser sur l'ensemble des GHM correspondant au diagnostic principal (DP) ont bien été identifiés pour chaque EI ? Par ailleurs, il est attendu que l'ensemble de la documentation relative à la valorisation soit transmis en annexe du dossier.
 29. Pouvez-vous préciser si l'étude ESME permet d'identifier et de mesurer la consommation des ressources relatives au suivi de la maladie ? Le cas échéant, il est attendu de privilégier cette source de données en analyse de référence.
 30. Pouvez-vous justifier le choix de ne pas considérer le décès en SSR ou HAD, au regard du parcours de soins et de prise en charge des patients dans l'indication ?
-

VALIDATION

Pour rappel, l'exercice de validation croisée nécessite que les conditions des évaluations économiques (i.e. produit et indication) soient suffisamment similaires afin d'être comparées.

31. Pouvez-vous proposer un exercice de validation croisée portant sur la comparaison des choix de modélisation relatifs à l'histoire de la maladie ? Pouvez-vous identifier ces différences et les expliquer ?
 32. Pouvez-vous compléter l'exercice de validation croisée d'une comparaison aux évaluations soumises à l'international, en particulier sur les choix de modélisation relatifs à la modélisation de l'effet du traitement et l'estimation des scores d'utilité ?
-

ANALYSES DE SENSIBILITE

33. Pouvez-vous justifier et documenter le choix des lois de distributions retenues pour l'analyse de sensibilité probabiliste ? À titre d'exemple, pouvez-vous documenter l'utilisation de la décomposition Cholesky et son implémentation dans le modèle Excel ?

RESULTATS

34. Pouvez-vous présenter le différentiel de coûts et de QALY dans les résultats des analyses de sensibilité en scénario, notamment dans les tableaux 60 et 62 du rapport technique de l'efficience ?
-

Table des illustrations et des tableaux

Table des figures

Figure 1. Structure du modèle de survie partitionnée à 3 états de santé	34
Figure 2. Schéma d'un modèle de survie partitionnée	34
Figure 3. Algorithme de décision pour la sélection du modèle de survie issu des recommandations du Decision Support Unit (DSU) du NICE	35
Figure 4. Analyse graphique à 2 ans des fonctions de survie ajustées à la SSP des patients du bras chimiothérapie de l'essai MARIPOSA-2.	36
Figure 5. Analyse graphique à 5 ans des fonctions de survie ajustées à la SSP des patients du bras chimiothérapie de l'essai MARIPOSA-2.	37
Figure 6. Analyse graphique à 2 ans des fonctions de survie ajustées à la SSP des patients du bras ACP de l'essai MARIPOSA-2	38
Figure 7. Analyse graphique à 5 ans des fonctions de survie ajustées à la SSP des patients du bras ACP de l'essai MARIPOSA-2	39
Figure 8. Analyse graphique à 5 ans des fonctions de survie globale des patients du bras chimiothérapie de l'essai MARIPOSA-2	40
Figure 9. Analyse graphique des fonctions de survie ajustées à la SG des patients du bras ACP de l'essai MARIPOSA-2	42
Figure 10. Traces de Markov du bras ACP	71
Figure 11. Traces de Markov du bras CP	71
Figure 12. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe – Diagramme de tornado	75
Figure 13. Plan coût-efficacité incrémental (ACP vs. CP)	76
Figure 14. Courbes d'acceptabilité	76
Figure 15. Relation prix-RDCR	78

Table des tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience	8
Tableau 2. Contexte administratif*	10
Tableau 3. Contexte clinique	11
Tableau 4. Essais cliniques en cours	12
Tableau 5. Comparaison des caractéristiques de base des patients entre l'essai MARIPOSA-2 et l'étude ESME	32
Tableau 6. Proportion de patients toujours en vie par prise en charge dans l'analyse de référence	35
Tableau 7. Critères d'ajustement (AIC et BIC) de l'extrapolation paramétrique des résultats de SSP du bras CP	36

Tableau 8. Résultats de SSP modélisée du bras chimiothérapie de MARIPOSA-2	37
Tableau 9. Critères d'ajustement (AIC et BIC) de l'extrapolation paramétrique des résultats de SSP du bras ACP	38
Tableau 10. Résultats de SSP modélisée du bras ACP de MARIPOSA-2	39
Tableau 11. Critères d'ajustement (AIC et BIC) de l'extrapolation paramétrique des résultats de SG du bras CP	40
Tableau 12. Résultats de SG modélisée du bras chimiothérapie de MARIPOSA-2	41
Tableau 13. Critères d'ajustement (AIC et BIC) de l'extrapolation paramétrique des résultats de SG du bras ACP	41
Tableau 14. Résultats de SG modélisée du bras ACP de MARIPOSA-2	42
Tableau 15. Synthèse des hypothèses d'extrapolation	43
Tableau 16. Fréquence des événements indésirables modélisée	43
Tableau 17. Synthèse des hypothèses et des choix méthodologiques de la modélisation	44
Tableau 18. Coût d'acquisition des traitements	46
Tableau 19. Coût d'administration des traitements pour le GHM chimiothérapie pour tumeur, en séances	46
Tableau 20. Répartition des traitements post-progression chez les patients de l'étude MARIPOSA-2	47
Tableau 21. Coût d'acquisition des traitements post-progression	48
Tableau 22. Fréquence des événements indésirables de grade 3/4 observés chez 3% ou plus des patients de l'étude MARIPOSA-2	49
Tableau 23. Coûts des événements indésirables	50
Tableau 24. Fréquences des consultations médicales annuelles chez les patients atteints d'un CBNPC avancé	50
Tableau 25. Coûts unitaires des consultations médicales par spécialités	51
Tableau 26. Coûts moyens des examens biologiques	52
Tableau 27. Fréquence des actes médicaux	53
Tableau 28. Coûts des actes médicaux	53
Tableau 29. Coûts des transports	53
Tableau 30. Coût des soins de fin de vie	54
Tableau 31. Synthèse des hypothèses concernant la valorisation des coûts 2024 intégrés dans le modèle	55
Tableau 32. Proportions de patients ayant répondu aux questionnaires EQ-5D-5L dans l'essai MARIPOSA-2.	57
Tableau 33. Significativité des covariables testés au sein du MMRM.	58
Tableau 34. Nombre de patients présentant un effet indésirable dans MARIPOSA-2	58
Tableau 35. Sources de données utilisées pour les désutilités liées aux événements indésirables	58
Tableau 36. Scores d'utilités selon l'état de santé dans l'étude MARIPOSA-2	59

Tableau 37. Score d'utilités issues de la littérature	59
Tableau 38. Scores de désutilités	60
Tableau 39. SSP modélisées et observées dans l'essai MARIPOSA-2.	61
Tableau 40. SG modélisées et observées dans l'essai MARIPOSA-2.	61
Tableau 41. SSP modélisées pour ACP et CP comparées aux données ESME et aux estimations des experts	62
Tableau 42. SG modélisées pour ACP et CP comparées aux données ESME et aux estimations des experts	62
Tableau 43. Paramètres inclus dans les analyses de sensibilité	63
Tableau 44. Liste des analyses de scénario	68
Tableau 45. Résultats actualisés en termes de QALYs et d'années de vie gagnées (analyse de référence)	70
Tableau 46. Résultats non actualisés en termes de QALYs et d'années de vie gagnées (analyse de référence)	70
Tableau 47. Distributions des coûts actualisés par catégorie	72
Tableau 48. Distribution des coûts non actualisés par catégorie	72
Tableau 49. Résultats actualisés de l'analyse de référence	73
Tableau 50. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe	74
Tableau 51. Résultats actualisés de l'analyse probabiliste	75
Tableau 52. Synthèse de résultats des analyses de scénario	77

Références bibliographiques

1. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 7 août 2024]. RYBREVANT (amivantamab) - cancer bronchique. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3534560/fr/rybrevant-amivantamab-cancer-bronchique
2. Ghabri S, Dawoud D, Drummond M. Methods for Including Adverse Events in Economic Evaluations: Suggestions for Improvement. *Value in Health*. 1 juill 2024;27(7):936-42.
3. InCa Panorama des cancers en France - édition 2023 [Internet]. 2023. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Panorama-des-cancers-en-France-edition-2023>
4. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 3 sept 2024]. Guides du parcours de soins des cancers broncho-pulmonaires et mésothéliome pleural malin. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1650525/fr/guides-du-parcours-de-soins-des-cancers-broncho-pulmonaires-et-mesotheliome-pleural-malin
5. Chouaid C, Filleron T, Debieuvre D, Pérol M, Girard N, Dansin E, et al. A Real-World Study of Patients with Advanced Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer with EGFR Exon 20 Insertion: Clinical Characteristics and Outcomes. *Target Oncol*. 2021;
6. Li F, Du X, Zhang H, Ju T, Chen C, Qu Q, et al. Next-generation sequencing of Chinese stage IV lung cancer patients reveals an association between EGFR mutation status and survival outcome. *Clin Genet*. mars 2017;91(3):488-93.
7. Takahashi T, Sakai K, Kenmotsu H, Yoh K, Daga H, Ohira T, et al. Predictive value of EGFR mutation in non-small-cell lung cancer patients treated with platinum doublet postoperative chemotherapy. *Cancer Sci*. janv 2022;113(1):287-96.
8. Lin et al. The association between clinical prognostic factors and epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) efficacy in advanced non-small-cell lung cancer patients: a retrospective assessment of 94 cases with EGFR mutations [Internet]. 2016. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27926500/>
9. Long Y, Xiong Q, Song Q, Li Y, Li X, Qin B, et al. Immunotherapy plus chemotherapy showed superior clinical benefit to chemotherapy alone in advanced NSCLC patients after progression on osimertinib. *Thorac Cancer*. févr 2022;13(3):394-403.
10. White MN, Piper-Vallillo AJ, Gardner RM, Cunanan K, Neal JW, Das M, et al. Chemotherapy Plus Immunotherapy Versus Chemotherapy Plus Bevacizumab Versus Chemotherapy Alone in EGFR-Mutant NSCLC After Progression on Osimertinib. *Clin Lung Cancer*. mai 2022;23(3):e210-21.
11. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, NCCN Guidelines Version 1.2024 Non-Small Cell Lung Cancer. 2023. 2024.
12. Hanna NH, Robinson AG, Temin S, Baker S, Brahmer JR, Ellis PM, et al. Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO and OH (CCO) Joint Guideline Update. *J Clin Oncol*. 20 mars 2021;39(9):1040-91.
13. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, et al. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. avr 2023;34(4):339-57.
14. Muro K, Lordick F, Tsushima T, Pentheroudakis G, Baba E, Lu Z, et al. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of patients with metastatic oesophageal cancer: a JSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, KSMO, MOS, SSO and TOS. *Ann Oncol*. 1 janv 2019;30(1):34-43.
15. Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique 20ème édition - Cancer bronchique non à petites cellules [Internet]. 2024 [cité 13 août 2024]. Disponible sur: <https://referentiels-aristot.com/129-cancer-bronchique-non-petites-cellules/147-algorithmes/155-mutation-egfr/>
16. Elsan [Internet]. 2022 [cité 7 août 2024]. Stades du cancer du poumon et espérance de vie. Disponible sur: <https://www.elsan.care/fr/radiotherapie-metz-iprm/nos-actualites/stades-du-cancer-du-poumon-et-esperance-de-vie>
17. Latimer NR. Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials--extrapolation with patient-level data: inconsistencies, limitations, and a practical guide. *Med Decis Making*. août 2013;33(6):743-54.
18. Andrade LF, Ludwig K, Goni JMR, Oppe M, Pouvourville G de. A French Value Set for the EQ-5D-5L. *Pharmacoeconomics*. 8 janv 2020;38(4):413.
19. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 15 juill 2024]. Cancer broncho-pulmonaire : le parcours de soins doit préserver en priorité une qualité de vie. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2974771/fr/cancer-broncho-pulmonaire-le-parcours-de-soins-doit-preserver-en-priorite-une-qualite-de-vie
20. Diagnostic d'un cancer du poumon - Cancer du poumon [Internet]. [cité 15 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Diagnostic>

21. RCP Pemetrexed.pdf.
22. Actes de biologie médicale par type de prescripteur - Biol'AM - 2012 à 2024 | L'Assurance Maladie [Internet]. 2024 [cité 15 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/actes-biologie-medicale-type-prescripteur-biolam>
23. CCAM en ligne - Téléchargement [Internet]. [cité 15 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/accueil-de-la-ccam/telechargement/index.php>
24. Poulalhon C. Recours aux soins palliatifs hospitaliers des personnes décédées en 2013 en France selon leurs caractéristiques et pathologies.
25. Référentiel national de coûts des prises en charge | Stats ATIH [Internet]. [cité 16 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.scan-sante.fr/applications/enc-mco>
26. BdM_IT : Recherche par code [Internet]. [cité 15 juill 2024]. Disponible sur: http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it/index.php
27. Rybrevant RCP AAP [Internet]. [cité 1 août 2024]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2024/04/05/20240405-aap-rybrevant-rcp.pdf>
28. RCP - Bevacizumab.pdf.
29. Base de données publique des médicaments. RCP - CARBOPLATINE [Internet]. [cité 1 août 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69067841&typedoc=R>
30. Résumé des Caractéristiques du Produit - Docétaxel [Internet]. [cité 19 juill 2024]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0221512.htm>
31. Résumé des caractéristiques du produit - PACLITAXEL HOSPIRA 6 mg/mL, solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 1 août 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61386545&typedoc=R>
32. Base de données publique des médicaments. RCP - PEMETREXED - [Internet]. [cité 1 août 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65319049&typedoc=R>
33. RCP - Bevacizumab.pdf.
34. RCP - Tagrisso.pdf.
35. RCP - Nivolumab.pdf.
36. Bylicki O, Tomasini P, Radj G, Guisier F, Monnet I, Ricordel C, et al. Atezolizumab with or without bevacizumab and platinum-pemetrexed in patients with stage IIIB/IV non-squamous non-small cell lung cancer with EGFR mutation, ALK rearrangement or ROS1 fusion progressing after targeted therapies: A multicentre phase II open-label non-randomised study GFPC 06-2018. *Eur J Cancer*. avr 2023;183:38-48.
37. Tarifs des médecins spécialistes en France métropolitaine [Internet]. [cité 15 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/facturation-remuneration/consultations-actes/tarifs/tarifs-specialistes/metropole>
38. Activité des médecins libéraux APE par région - 2016 à 2022 | L'Assurance Maladie [Internet]. 2024 [cité 15 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/activite-medecins-liberaux-ape-region>
39. Honoraires des professionnels de santé libéraux APE par région - 2016 à 2022 | L'Assurance Maladie [Internet]. 2024 [cité 15 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/honoraire-professionnels-sante-liberaux-ape-region>
40. TNB : Recherche par chapitre [Internet]. [cité 15 juill 2024]. Disponible sur: http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/nabm//chapitre/index_chap.php?p_ref_menu_code=1&p_site=AMELI
41. TNB : Recherche par code [Internet]. [cité 15 juill 2024]. Disponible sur: http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/nabm/index.php?p_site=AMELI
42. Rapport Sécurité Sociale 2019 - Cour des comptes.pdf.
43. La sécurité sociale, rapport sur l'application des lois de financement de la sécurité sociale 2023. 2023;
44. Doyle JJ, Dezii CM, Sadana A. A pharmacoeconomic evaluation of cisplatin in combination with either etoposide or etoposide phosphate in small cell lung cancer. *Semin Oncol*. déc 1996;23(6 Suppl 13):51-60.

45. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 21 oct 2008;6:84.
46. Swinburn P, Lloyd A, Nathan P, Choueiri TK, Cella D, Neary MP. Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma. *Curr Med Res Opin*. mai 2010;26(5):1091-6.
47. Schremser K, Rogowski WH, Adler-Reichel S, Tufman ALH, Huber RM, Stollenwerk B. Cost-Effectiveness of an Individualized First-Line Treatment Strategy Offering Erlotinib Based on EGFR Mutation Testing in Advanced Lung Adenocarcinoma Patients in Germany. *Pharmacoeconomics*. nov 2015;33(11):1215-28.
48. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 27 août 2024]. KEYTRUDA - Cancer bronchique non à petites cellules 2ème ligne (pembrolizumab). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2755875/fr/keytruda-cancer-bronchique-non-a-petites-cellules-2eme-ligne-pembrolizumab
49. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 27 août 2024]. TAGRISSO (osimertinib), inhibiteur de tyrosine kinase. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2794988/fr/tagrisso-osimertinib-inhibiteur-de-tyrosine-kinase
50. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 27 août 2024]. TECENTRIQ - cancer bronchique non à petites cellules 2eme ligne (atézolizumab). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2856045/fr/tecentriq-cancer-bronchique-non-a-petites-cellules-2eme-ligne-atezolizumab
51. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 27 août 2024]. OPDIVO - cancer bronchique non à petites cellules 2ème ligne (nivolumab). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2742286/fr/opdivo-cancer-bronchique-non-a-petites-cellules-2eme-ligne-nivolumab

Abréviations et acronymes

ACE	Analyse Coût Efficacité
ACU	Analyse Coût Utilité
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AMO	Assurance Maladie Obligatoire
ASD	Analyse de Sensibilité Déterministe
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
ASP	Analyse de Sensibilité Probabiliste
AVG	Années de Vie Gagnées
CCAM	Classification commune des actes médicaux
CE	Cancer de l'endomètre
CEESP	Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique
CP	Carboplatine-Pemetrexed
CSP	Code de la Santé Publique
EI	Evènement indésirable
ENC	Etudes Nationales de Coûts à Méthodologie Commune
GHM	Groupe Homogène de Malade
GHS	Groupe Homogène de Séjour
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	Hazard ratio
INSEE	Institut national de la statistique et des études économiques
IPC	Indice des Prix à la Consommation
ITT	Intention to treat
KM	Kaplan-Meier
MMMR	Modèle mixte à mesures répétées
NA	Non applicable
NABM	Nomenclature des actes de biologie médicale
OS	Overall survival
PFHT	Prix fabricant hors taxe
PFS	Progression free survival
PPTTC	Prix public toutes taxes comprises
QALY	Quality adjusted life years
RCP	Résumé des caractéristiques produits
RDCR	Ratio différentiel coût résultats
SG	Survie globale
SMR	Service médical rendu

SPP	Survie post-progression
SSP	Survie sans progression
TTC	Toutes taxes comprises
ToT	<i>Time on treatment</i>

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

