



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS D'EFFICIENCE

Tecentriq (atezolizumab) en association au nab-paclitaxel

Dans le traitement de première ligne du cancer du sein triple négatif localement avancé non résécable ou métastatique dont les tumeurs ont une expression de PD-L1 $\geq 1\%$

Date de validation par la CEESP : 10 mars 2020

Cet avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Sommaire

1. Avis de la CEESP	5
1.1. Sur le contexte	5
1.1.1. Indication	5
1.1.2. Revendications de l'industriel	5
1.1.3. Autres indications et extensions à venir	6
1.1.4. Contribution d'association(s) de patients ou d'usagers	6
1.2. Sur l'analyse de l'efficience	6
1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique	6
1.2.1. En ce qui concerne l'efficience	6
1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire	6
1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique	6
1.3.1. En ce qui concerne l'impact budgétaire	6
1.4. Conclusion de la commission	7
1.5. Données complémentaires attendues	7
2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	8
3. Annexe 1 – Contexte de la demande	9
3.1. Contexte administratif	9
3.2. Contexte clinique	10
3.3. Essais cliniques en cours	10
4. Annexe 2 – Synthèse de l'analyse critique de l'étude d'efficience	11
5. Annexe 3 – Analyse critique détaillée de l'étude d'efficience	19
5.1. Objectif de l'étude d'efficience	19
5.2. Choix structurants	19
5.2.1. Analyse économique et le choix du critère de résultat	19
5.2.2. Perspective	19
5.2.3. Horizon temporel et l'actualisation	19
5.2.4. Population d'analyse	21
5.2.5. Stratégies comparées	21
5.3. Modélisation	25
5.3.1. Population simulée	25
5.3.2. Structure du modèle	26
5.3.3. Prise en compte de la dimension temporelle	28
5.3.4. Estimation de la proportion de patients dans les états du modèle	29
5.3.5. Estimation d'occurrence des événements intercurrents	41
5.4. Mesure et valorisation des états de santé	50
5.4.1. Sources de données	50
5.4.2. Méthode d'estimation et intégration des scores d'utilité	52
5.5. Mesure et valorisation des coûts	56
5.5.1. Coûts pris en compte	56
5.5.2. Mesure, valorisation et calcul des coûts	56
5.6. Validation	62
5.7. Résultats présentés par l'industriel	63
5.7.1. Résultats de l'étude d'efficience	63
5.7.2. Résultats de l'analyse de coût	64
5.7.3. Résultats de santé	64
5.8. Analyse de l'incertitude	64
5.8.1. Incertitude liée aux choix structurants de l'évaluation	64
5.8.2. Incertitude liée aux données entrées dans le modèle	65

5.9.	Discussion et conclusion	69
5.9.1.	Discussion par l'industriel des résultats.....	69
5.9.2.	Analyse et conclusion de la HAS.....	69
6.	Annexe 4 – Synthèse de l'analyse critique de l'analyse d'impact budgétaire.....	70
7.	Annexe 5 – Analyse critique détaillée du modèle d'impact budgétaire	75
7.1.	Objectif de l'analyse proposée	75
7.2.	Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire.....	75
7.3.	Le modèle d'AIB et ses hypothèses.....	80
7.4.	Mesure et valorisation des coûts.....	84
7.5.	Résultats de l'analyse d'impact budgétaire.....	92
7.6.	Analyses de sensibilité du modèle d'impact budgétaire	99
8.	Annexe 6 – Echange avec l'industriel	103
	Table des illustrations	111
	Table des figures	113
	Documents support de l'analyse critique	114
	Bibliographie	114

1. Avis de la CEESP

1.1. Sur le contexte

1.1.1. Indication

L'évaluation présentée par le laboratoire ROCHE, soutient une inscription de Tecentriq 840 mg (atezolizumab) en association au nab-paclitaxel sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics.

La demande de remboursement concerne Tecentriq 840 mg, dans l'indication « en association à nab-paclitaxel, dans le traitement en 1^{re} ligne des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement avancé non résecable ou métastatique dont les tumeurs ont une expression de PD-L1 \geq 1% et n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure pour une forme métastatique ».

L'indication de remboursement est superposable à l'indication de l'AMM obtenue pour Tecentriq 840 mg le 26/08/2019 en procédure centralisée.

Par ailleurs, dans ses réponses à l'échange technique l'industriel précise les éléments de contexte suivants :

- « Il n'existe à ce jour aucune demande de remboursement spécifique au nab-paclitaxel dans le cadre de son association à atezolizumab. » ;
- « Il apparaît, via les données de marché KANTAR et les données ESME, une absence complète d'utilisation du nab-paclitaxel dans l'indication pour laquelle atezolizumab est ici évalué. » ;
- « Contrairement à la situation actuelle où l'ANSM¹ permet la substitution du nab-paclitaxel par le paclitaxel, aisément disponible, dans le cas où atezolizumab serait mis à disposition des patients dans le cas d'une association exclusive avec nab-paclitaxel, il serait alors attendu une absence quasi complète de prise en charge avec atezolizumab, nab-paclitaxel n'étant pas sur la liste en sus ».

Un essai clinique, IMpassion131, évaluant l'association de Tecentriq au paclitaxel dans la même indication est en cours. Son terme est prévu le 30 juin 2020.

1.1.2. Revendications de l'industriel

Pour cette indication, l'industriel revendique :

- un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service médical rendu importante (ASMR III) ;
- un prix de ████████ € TTC pour la présentation de 840 mg. Le tarif de responsabilité et le prix limite de vente en vigueur au moment du dépôt de la demande était de 3 496,101 € HT, pour 1 200 mg (J.O. n°0043 du 20 février 2019).
- un RDCR de 113 353 €/QALY – **invalidé par la CEESP** - versus paclitaxel pour un horizon temporel de 10 ans en considérant le prix de ████████ € TTC pour une dose de 840 mg de Tecentriq ;
- un impact budgétaire de ████████ d'euros sur 5 ans – **invalidé par la CEESP**.

Les prévisions de ventes de Tecentriq pour l'ensemble de ses indications sont estimées à plus de 50 millions d'euros TTC sur la période correspondant à la 2^e année pleine suivant l'introduction de cette nouvelle indication.

¹ Dans le cadre de l'ATU : <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-de-cohorte-en-cours/Liste-des-ATU-de-cohorte-en-cours/ATEZOLIZUMAB-840-mg-solution-a-diluer-pour-perfusion>

1.1.3. Autres indications et extensions à venir

Tecentriq (atezolizumab) a été commercialisé et a obtenu différentes AMM :

- en monothérapie dans le traitement du carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ;
- en monothérapie dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique en 2^e ligne après une chimiothérapie antérieure ;
- en association au carboplatine et à l'étoposide (ACE), en 1^{re} ligne de traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique à petites cellules (CBPC) de stade étendu (en cours d'évaluation).

Par ailleurs, l'industriel déclare deux essais cliniques en cours concernant le cancer du sein triple négatif. En outre, d'autres essais en cours sont susceptibles de donner lieu à des extensions d'indication concernant d'autres localisations de cancer.

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

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

1.2. Sur l'analyse de l'efficacité

L'objectif de l'analyse médico-économique déposée est d'analyser l'efficacité de Tecentriq en association au nab-paclitaxel en 1^{re} ligne du traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement avancé non résécable ou métastatique dont les tumeurs ont une expression de PD-L1 $\geq 1\%$ et n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure pour une forme métastatique, par rapport aux traitements utilisés actuellement en pratique courante.

1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse de référence du produit dans la population de l'indication n'est pas acceptable et soulève une réserve majeure portant sur la transposabilité des résultats à la pratique courante française, non assurée compte tenu de l'absence d'utilisation du second traitement de l'association (nab-paclitaxel).

1.2.1. En ce qui concerne l'efficacité

Compte tenu de la réserve majeure, l'analyse de l'efficacité de Tecentriq en association à nab-paclitaxel est invalidée considérant l'incertitude majeure qui porte sur la transposabilité des résultats de l'évaluation à la pratique courante française.

Dans ces conditions, l'efficacité de Tecentriq en association au nab-paclitaxel dans l'indication évaluée n'est pas démontrée.

1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse d'impact budgétaire du produit dans la population de l'indication n'est pas acceptable et soulève une réserve majeure portant sur la transposabilité des résultats à la pratique courante française, non assurée compte tenu de l'absence d'utilisation du second traitement de l'association (nab-paclitaxel).

1.3.1. En ce qui concerne l'impact budgétaire

Compte tenu de ce qui précède, l'analyse d'impact budgétaire de Tecentriq en association au nab-paclitaxel est invalidée en raison de l'incertitude majeure qui porte sur la transposabilité des résultats de l'évaluation à la pratique courante française.

1.4. Conclusion de la commission

Compte tenu de ce qui précède, et notamment des éléments contextuels présentés (1.1.1), la Commission d'évaluation économique et santé publique est d'avis que :

- Les évaluations de l'efficience et de l'impact budgétaire de Tecentriq, en association au nab-paclitaxel, ne permettent ni de démontrer l'efficience de l'association en pratique courante française, ni d'en mesurer l'impact budgétaire.
- Ces éléments aboutissant à une incertitude majeure quant à l'impact économique et financier de l'introduction de cette association dans le panier de biens remboursables par la collectivité devraient être intégrés pour la fixation du prix de Tecentriq dans le cadre de cette association.
- Les résultats de l'essai clinique IMpassion131 comparant l'association de Tecentriq et paclitaxel à paclitaxel en monothérapie dans la même indication, dont le terme est attendu le 30 juin 2020, pourraient renseigner l'efficience de Tecentriq en pratique courante française dans l'indication évaluée.
- La commission souligne le caractère inhabituel de l'examen de cette demande de l'industriel considérant que celui-ci attend une absence quasi complète de l'utilisation de son produit dans le cadre strict de l'association faisant l'objet de la demande de remboursement, alors même qu'un essai clinique est en cours dans la même indication, en association avec la molécule utilisée en pratique courante française.

1.5. Données complémentaires attendues

Compte tenu :

- de l'absence d'utilisation attendue pour l'association évaluée en pratique courante française,
- et qu'un essai clinique comparant l'association de Tecentriq et paclitaxel, au paclitaxel en monothérapie dans la même indication est en cours, sachant que le paclitaxel est la molécule utilisée en pratique courante française,

aucune donnée complémentaire n'est attendue dans le cadre de cette évaluation.

2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

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

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

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

Libellé de la réserve	-	+	++
Transposabilité des résultats de l'analyse de l'efficacité à la pratique courante française non assurée compte tenu de l'absence d'utilisation du second traitement de l'association (nab-paclitaxel).			++

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

Libellé de la réserve	-	+	++
Transposabilité des résultats de l'analyse d'impact budgétaire à la pratique courante française non assurée compte tenu de l'absence d'utilisation du second traitement de l'association (nab-paclitaxel).			++

3. Annexe 1 – Contexte de la demande

3.1. Contexte administratif

Objet	Description
Traitement	Tecentriq (atezolizumab), 840 mg, solution à diluer pour perfusion, flacon de 20 ml En association au nab-paclitaxel, 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion et à conditionnement multiple
Laboratoire	Roche
Domaine thérapeutique	Oncologie (cancer du sein)
Motif de l'examen	Première inscription (840mg)
Listes concernées	Collectivité
Indication de l'AMM	AMM centralisée en date du 26/08/2019 En association au nab-paclitaxel dans le traitement en 1 ^{re} ligne des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement avancé non résecable ou métastatique dont les tumeurs ont une expression de PD-L1 \geq 1% et n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure pour une forme métastatique
Indication demandée au remboursement	En association au nab-paclitaxel dans le traitement en 1 ^{re} ligne des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement avancé non résecable ou métastatique dont les tumeurs ont une expression de PD-L1 \geq 1% et n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure pour une forme métastatique
SMR revendiqué	Important
ASMR revendiquée	III
Statut particulier	/
ATU	Oui
Prix revendiqué	Tecentriq 840mg : ████████ € TTC
Historique de remboursement	A ce jour, Tecentriq 840mg est également indiqué : - En monothérapie, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique, après une chimiothérapie antérieure à base de platine, ou considérés inéligibles au cisplatine et dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 \geq 5 % ; - En monothérapie, dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure. Les patients atteints d'un CBNPC avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif) doivent également avoir reçu des thérapies ciblées avant de recevoir Tecentriq.
Estimations (industriel) - Population cible - Dépense moyenne/patient - Montants remboursables - CA annuel	La population cible de TECENTRIQ est estimée à 1300 patients
Prise en charge à l'étranger	Dans le cadre de l'indication du présent dossier, la spécialité est commercialisée en Allemagne.

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

3.2. Contexte clinique

Objet	Description
Mécanisme d'action du produit évalué	Tecentriq est un anticorps monoclonal humanisé de type immunoglobuline G1 (IgG1), à fragment Fc modifié afin de ne pas induire de cytotoxicité cellulaire anticorps-dépendante (ADCC). TECENTRIQ se lie à PD-L1 avec une affinité élevée (mesurée par une constante de dissociation (K_d) de 0,4nM), réduisant ainsi les interactions de PD-L1 avec les récepteurs PD-1 et B7-1.
Pathologie Concernée	La pathologie considérée est le cancer du sein triple négatif dont le taux d'incidence est proche de 15%, soit environ 9 000 patients par an en France.
Prise en charge Thérapeutique	La stratégie de prise en charge du cancer du sein triple négatif localement avancé ou métastatique repose principalement sur un traitement à base de chimiothérapie Selon les recommandations de l'ESMO, la stratégie thérapeutique de la première ligne métastatique consiste en une monothérapie séquentielle à base d'anthracyclines (doxorubicine ou épirubicine) ou de taxanes (paclitaxel, nab-paclitaxel ou docétaxel) jusqu'aux soins de supports. Un sel de platine (carboplatine/cisplatine) peut être utilisé, notamment si les patients ont déjà été traités par des anthracyclines en traitement (néo)adjuvant. D'autres thérapies sont disponibles, telles que la capécitabine, la vinorelbine, la gemcitabine ou l'éribuline. Le bevacizumab (Avastin) constitue également une option de choix en association avec le paclitaxel. Une polychimiothérapie peut être recommandée chez les patients symptomatiques avec des métastases viscérales, quand la maladie est d'évolution rapide ou si les patients sont capables de tolérer la toxicité de l'association, qui bien que plus efficace montre un pronostic moins bon.
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	Tecentriq (atezolizumab), en association au nab-paclitaxel, est une nouvelle thérapeutique dans le traitement de 1 ^{re} ligne des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement avancé non résecable ou métastatique dont les tumeurs ont une expression de PD-L1 $\geq 1\%$ et n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure pour une forme métastatique.

3.3. Essais cliniques en cours

Deux essais cliniques de phase III sont actuellement en cours pour atezolizumab dans des populations similaires :

- **IMpassion131**, étude de phase III multicentrique, randomisée, double aveugle, contrôlée et comparant l'association atezolizumab + paclitaxel *versus* placebo + paclitaxel dans le cancer du sein triple négatif localement avancé ou métastatique chez les patients dont les tumeurs expriment PD-L1. Les résultats sont attendus au second semestre 2021.
- **IMpassion132**, étude de phase III, multicentrique, randomisée, double aveugle, contrôlée et comparant l'association atezolizumab + gemcitabine et capécitabine ou carboplatine *versus* placebo + gemcitabine et capécitabine ou carboplatine dans le cancer du sein triple négatif en rechute précoce. Les résultats sont attendus au second semestre 2023.

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

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP
<p>Objectif</p> <p>Analyser l'efficacité de Tecentriq en association à nab-paclitaxel en 1^{re} ligne du traitement des patients adultes atteints d'un TNBC localement avancé non résectable ou métastatique dont les tumeurs ont une expression de PD-L1 \geq 1% et n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure pour une forme métastatique, par rapport aux traitements utilisés actuellement en pratique courante.</p>	<p>Conforme</p> <p>L'objectif est cohérent avec la demande de remboursement et avec l'AMM obtenue.</p>
<p>Choix structurants</p>	
<p>Type d'analyse : ACU complétée d'une ACE avec années de vie gagnées comme critère de résultat.</p>	<p>Conforme</p>
<p>Perspective : Collective <i>Analyse en scénario</i> : aucune</p>	<p>Conforme</p>
<p>Horizon temporel : vie entière fixé à 10 ans <i>Analyse en scénario</i> : 15 ans.</p>	<p>Le choix d'un horizon temporel de 10 ans pour la sous-population PDL-1 est cohérent avec les estimations des médianes de survie des données épidémiologiques disponibles (ex. bases de données de l'ESME et d'UNICANCER) reflétant des pronostics très négatifs des patients.</p>
<p>Actualisation : 4%. <i>Analyse en scénario</i> : 2,5% et 6%.</p>	<p>Conforme</p>
<p>Population d'analyse : La population d'analyse correspond à la population de l'indication, à savoir : « patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement avancé non résectable ou métastatique dont les tumeurs ont une expression de PD-L1 \geq 1% et n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure pour une forme métastatique ». <i>Analyse en sous-population</i> : aucune</p>	<p>La population d'analyse est cohérente avec l'objectif et correspond à la population de l'indication pour laquelle une ASMR III est revendiquée.</p> <p>L'absence d'analyse en sous-groupe incluant les anthracyclines chez les patients présentant un mTNBC « de novo » est expliquée.</p>
<p>Options comparées</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Intervention</u> : Atezolizumab+nab-paclitaxel - <u>Comparateurs</u> : <ul style="list-style-type: none"> - Bevacizumab+paclitaxel ; - Paclitaxel ; - Capécitabine. <p>Le choix des comparateurs se fonde sur les recommandations internationales (ESMO, ASCO et NCCN), de l'étude de marché KANTAR sponsorisée par Roche et l'analyse des données ESME (2008-2016).</p>	<p>Les arguments soutenant l'exclusion de vinorelbine, ixabepilone, docetaxel, bevacizumab+docetaxel dans l'analyse de l'efficacité sont explicités et justifiés par leur utilisation marginale en pratique courante (faibles parts de marché).</p> <p>L'exclusion des anthracyclines (en mono ou en polychimiothérapie) ainsi que des sels de platine (en mono ou en polychimiothérapie) est justifiable dans la mesure où ils n'ont pas été intégrés dans la MAR. Cependant, l'exclusion de ces comparateurs utilisés en pratique courante est difficilement justifiable au regard des parts de marché. Cela limite la portée de l'analyse proposée.</p> <p>L'exclusion du nab-paclitaxel est justifiée au regard de sa faible utilisation en France selon les sources de données présentées. Cependant, le fait que le nab-paclitaxel soit i) le bras témoin d'atezolizumab dans l'essai IMpassion 130 et ii) administré en association avec ce traitement, alors qu'il n'est pas utilisé en</p>

<p><u>Prise en compte des traitements ultérieurs</u> (en 2^e ligne de traitement post-progression) : paclitaxel, bevacizumab+paclitaxel, docétaxel, anthracyclines, carboplatine/cisplatine, capécitabine. Distribution des traitements en L2 issue des données ESME.</p>	<p>pratique courante limite à la fois la validation de l'analyse proposée et la transposabilité des résultats.</p>
<p>Modélisation</p>	
<p>Population simulée : sous-population de patients dont les tumeurs surexpriment PD-L1 $\geq 1\%$ de l'essai IMpassion 130, essai de supériorité multicentrique de phase III, randomisé, en double aveugle ayant inclus 369 patients (PD-L1 $\geq 1\%$, 902 patients ITT) comparant atezolizumab+nab-paclitaxel versus placebo+nab-paclitaxel dans l'indication.</p> <p>Age et taille sont comparables entre les patients français et ceux de l'essai IM passion et de la sous-population PDL-1</p> <p>La représentativité des caractéristiques de la population simulée à la population d'analyse en France a été fondée sur les caractéristiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des patients de la base de données ESME (base de données rétrospectives sur les patients atteints de cancer du sein métastatique traités dans 18 centres de lutte contre le cancer) - des patients de la base de données américaines FLATIRON (patients atteints d'un cancer du sein triple négatif métastatique, étude de Luhn et al. 2018) 	<p>La représentativité de la population simulée par rapport aux patients français traités en vie réelle semble acceptable au regard des principales caractéristiques des données du programme ESME</p> <p>Les caractéristiques de l'étude rétrospective américaine Flatiron sont peu pertinentes et peu comparables à celles de la population simulée. Outre la dimension extranationale, certaines variables identifiées dans la population simulée ne sont pas colligées dans les données issues de l'étude Flatiron.</p>
<p>Structure du modèle : Modèle de survie partitionnée de type « aire sous la courbe » (partitioned survival model) à 3 états de santé mutuellement exclusifs :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Survie sans progression (SSP) ; - Survie post-progression (SPP) ; - Décès. 	<p>La structure du modèle est justifiée au regard de l'histoire naturelle de la maladie.</p>
<p>Evénements intercurrents :</p> <p><u>Arrêt de traitement</u> : durée de traitement observée (puis extrapolée) dans l'essai IMpassion 130 pour le sous-groupe PD-L1 $\geq 1\%$ pour atezolizumab+nab-paclitaxel. Pour les autres traitements, la SSP est utilisée.</p> <p><u>EI</u> : de grade 3-4 survenant à une fréquence $\geq 1\%$ la population PD-L1+ de l'étude IMpassion130. 78% des EI de grade 3-4 observés pour atezolizumab+nab-paclitaxel sont ainsi modélisés. Une méta-analyse en réseau (MAR) fondée sur la technique MAIC est réalisée. EI modélisés au 1^{er} cycle uniquement.</p> <p><u>Traitement post-progression</u> : Modélisation (en termes de coûts uniquement) des traitements de 2^e ligne administrés après la progression tels qu'observés dans la base de données ESME. La durée moyenne observée dans ESME de 85 jours est considérée. Il est considéré que la répartition des traitements post-progression est identique quel que soit le traitement de 1^{re} ligne. Le coût est appliqué en une fois au 1^{er} cycle.</p>	<p><u>Durée de traitement de 1^{re} ligne</u> :</p> <p>Les extrapolations de la durée de traitement des comparateurs en fonction de l'extrapolation du bras témoin (nab-paclitaxel) semblent difficilement transposables en vie réelle puisque ce comparateur n'est pas retenu par l'industriel sur l'argument qu'il ne figure pas dans prise en charge française dans l'indication évaluée (cf. critique stratégies comparées).</p> <p>Au-delà de la problématique de transposabilité, la méthode retenue n'a pas été retenue de façon homogène (comme demandé en échange technique) → ce choix impact fortement le RDCR qui passe à 141 692 €/QALY (vs 113 305 €/QALY en analyse de référence) soit une hausse de +25%.</p> <p><u>EI</u> :</p> <p>Le pourcentage d'EI modélisés par rapport aux EI observés dans les différents essais n'est pas présenté pour tous les comparateurs.</p> <p>La non prise en compte des EI au-delà du 1^{er} cycle du modèle peut être considérée comme une hypothèse conservatrice.</p>

<p>Gestion de la dimension temporelle :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Durée de simulation : 10 ans - Durée des cycles : 1 semaine <p>Méthode d'extrapolation :</p> <p>Choix des extrapolations réalisé selon un schéma séquentiel d'extrapolation (DSU, NICE, 2011).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Extrapolation des courbes de survie observée dans l'essai IMpassion 130 pour le sous-groupe PD-L1 $\geq 1\%$ pour atezolizumab+nab-paclitaxel par une distribution statistique théorique. - Estimation des courbes de survie des comparateurs non inclus dans l'essai (bevacizumab+paclitaxel, paclitaxel et capécitabine) en appliquant des effets traitement relatifs à partir des courbes de SSP et SG extrapolées pour atezolizumab+nab-paclitaxel. - Au-delà de 36 mois, la SG de l'ensemble des traitements est calibrée sur l'extrapolation des données ESME. <p><u>Hypothèse de proportionnalité des risques</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - non retenue pour la SG et la SSP entre atezolizumab+nab-paclitaxel et nab-paclitaxel ; - non retenue pour la SSP entre capécitabine et bevacizumab+capécitabine (essai RIBBON-1) et entre bevacizumab+capécitabine et bevacizumab+paclitaxel (essai TURANDOT) ; - non retenue pour la SG entre bevacizumab+capécitabine et bevacizumab+paclitaxel (essai TURANDOT) et entre bevacizumab+paclitaxel et paclitaxel (essai E2100) <p>→ Approche cohérente avec la non-vérification de l'hypothèse de proportionnalité des risques : méthode retenue en analyse de référence fondée sur des modèles <i>piecewise exponentiels</i>.</p> <p>HR versus atezolizumab+nab-paclitaxel calculés en fonction du temps pour chaque comparateur :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ sur 0-2 mois, 2-4 mois et au-delà de 4 mois pour la SSP. ▪ sur 0-5 mois et au-delà de 5 mois pour la SG. 	<p>La durée de simulation de 10 ans est acceptable.</p> <p>La durée des cycles (1 semaine) est acceptable au regard des cycles d'administration des traitements étudiés.</p> <p>L'hypothèse de proportionnalité des risques est testée pour chaque comparateur, pour la SSP et la SG ; les résultats de ces tests sont présentés dans le rapport.</p> <p>Des méthodes d'extrapolation alternatives (HR constant et polynômes fractionnaires) sont explorées en analyse de sensibilité.</p>
<p>Méthode d'estimation des proportions de patients par état</p> <ul style="list-style-type: none"> - % SSP : estimation directe par la méthode de l'aire sous la courbe. - % SPP : estimation indirecte par %SG - %SSP. - % décès : estimation avec aire sous la courbe de survie globale (1 - %SG). 	<p>Conforme</p>
<p>Sources et synthèse de données pour estimer les fonctions de survie (SG et SSP)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>atezolizumab+nab-paclitaxel</i> 	<p>Le choix de retenir une méthode hétérogène pour l'estimation de la survie du traitement évalué (extrapolation des données de l'essai IMpassion 130 pour atezolizumab+nab-paclitaxel) et les comparateur (utilisation de HR estimés via une MAR) n'est ni discuté, ni justifié, ni exploré en analyse de sensibilité</p>

Données de l'essai IMpassion 130 pour le sous-groupe PD-L1 $\geq 1\%$ (essai de supériorité multicentrique de phase III, randomisé, en double aveugle ayant inclus 369 patients PD-L1 $\geq 1\%$ (902 patients ITT) dans l'indication d'AMM).

SG (co-critère principal) :

HR=0,71 IC₉₅ [0,54 ; 0,93], p<0,0133 → **interruption du test hiérarchique : absence de différence statistiquement significative sur la SG dans la population ITT (HR = 0,84 ; IC95% [0,69 ; 1,02]).**

Médianes : 25,03 mois dans le bras atezolizumab+nab-paclitaxel versus 17,97 mois dans le bras placebo+nab-paclitaxel.

SSP (co-critère principal) :

HR = 0,62 (IC₉₅ [0,49 ; 0,78]), p<0,0001

Médianes : 7,46 mois dans le bras atezolizumab+nab-paclitaxel versus 4,96 mois dans le bras placebo+nab-paclitaxel.

- *bevacizumab+paclitaxel, paclitaxel et capécitabine*

MAR : utilisée pour dériver des HR de SG et SSP vs atezolizumab+nab-paclitaxel.

SSP : HR versus atezolizumab+nab-paclitaxel issus de la MAR

	0-2 mois	2-4 mois	+4 mois
Bevacizumab+paclitaxel	0,34	0,61	1,28
Paclitaxel	0,95	1,65	1,87
Capécitabine	1,09	2,02	1,88

SG : HR versus atezolizumab+nab-paclitaxel issus de la MAR

	0-5 mois	+5 mois
Bevacizumab+paclitaxel	0,76	1,67
Paclitaxel	1,21	1,74
Capécitabine	1,38	2,17

- *Pour la SG après 36 mois*

Données issues de la base ESME : base de données rétrospectives sur 2 797 patients traités en 1^{re} ligne pour un cancer du sein métastatique entre 2008 et 2016 dans 18 centres de lutte contre le cancer en France.

Médiane de SG : 13,8 mois (IC₉₅ = [13,2 ; 14,6]).

Méthode d'extrapolation des fonctions de survie (SG et SSP)

Construction des courbes de survie

SG

atezolizumab+nab-paclitaxel Gamma généralisée

Les éléments techniques de la méta-analyse (ex. justification du choix de la MAIC) sont clairement présentés.

L'éventuelle hétérogénéité des populations des essais inclus dans le réseau n'est pas explicitée et ce d'autant plus que la population d'analyse porte sur une sous-population (PD-L1 $\geq 1\%$) présentant un cancer triple négatif.

L'absence de l'intégration des anthracyclines dans la MAR limite la robustesse de ses résultats (validation et transposabilité de leurs effets relatifs en vie réelle et plus particulièrement dans le contexte français).

L'ajustement et l'extrapolation des courbes de SSP et SG de atezolizumab + nab-paclitaxel observées dans l'essai IMpassion 130 par la distribution gamma généralisée est acceptable.

<p><u>SSP</u> atezolizumab+nab-paclitaxel Gamma généralisée</p> <hr/> <p><u>SG et SSP</u> bevacizumab+paclitaxel, paclitaxel et capécitabine Hypothèse de risques proportionnels non retenue HR par morceaux issus de la MAR appliqué aux courbes nab-paclitaxel</p> <hr/> <p><u>SG à partir de 36 mois</u> Ensemble des traitements Log-logistique</p>															
<p>Estimation (et extrapolation) de la durée de traitement</p> <ul style="list-style-type: none"> • Durée de traitement observée (puis extrapolée via une fonction exponentielle) dans l'essai IMpassion 130 pour atezolizumab+nab-paclitaxel et nab-paclitaxel. • Pour les autres comparateurs (bevacizumab+paclitaxel, paclitaxel et capécitabine), utilisation des HR sur la SSP estimés via la MAR et appliqués à la courbe extrapolée de durée de traitement de nab-paclitaxel (données IMpassion 130). 	<p>Comme mentionné précédemment, la méthode retenue en analyse de référence est hétérogène et en faveur du traitement évalué : l'estimation de la durée de traitement via la SSP pour les comparateurs (seule donnée commune disponible pour l'ensemble des traitement comparés) n'a pas été retenue pour le traitement évalué → Impact de cette méthode : RDCR +25% à 141 692 €/QALY (vs 113 305 €/QALY)</p> <p>Les estimations de durées de traitement fondées sur les données du nab-paclitaxel sont difficilement transposables en vie réelle puisque ce traitement n'est pas utilisé en pratique courante en France.</p>														
<p>Estimation des répartitions des traitements après progression Répartition telle qu'observée dans la base de données ESME appliquée uniformément à l'ensemble des traitements de 1^{re} ligne évalués.</p> <table border="1" data-bbox="201 790 1097 1061"> <thead> <tr> <th></th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Paclitaxel</td> <td>12,9%</td> </tr> <tr> <td>Bevacizumab+paclitaxel</td> <td>7,1%</td> </tr> <tr> <td>Docétaxel</td> <td>5,0%</td> </tr> <tr> <td>Anthracyclines</td> <td>11,4%</td> </tr> <tr> <td>Carobplatine/Cisplatine</td> <td>21,8%</td> </tr> <tr> <td>Capecitabine</td> <td>41,9%</td> </tr> </tbody> </table>			Paclitaxel	12,9%	Bevacizumab+paclitaxel	7,1%	Docétaxel	5,0%	Anthracyclines	11,4%	Carobplatine/Cisplatine	21,8%	Capecitabine	41,9%	<p>Acceptable</p>
Paclitaxel	12,9%														
Bevacizumab+paclitaxel	7,1%														
Docétaxel	5,0%														
Anthracyclines	11,4%														
Carobplatine/Cisplatine	21,8%														
Capecitabine	41,9%														
<p>Estimation des fréquences d'événements indésirables (EI) Fréquences observées dans l'essai IMpassion 130 pour les EI de grade 3-4 survenant à une fréquence ≥1% la population PD-L1+. Conduite d'une MAR sur la tolérance pour les comparateurs (bevacizumab+paclitaxel, paclitaxel et capécitabine) : pour chaque EI modélisé, application des odds ratio estimés dans la MAR à la fréquence observée pour le bras atezolizumab+nab-paclitaxel dans l'essai IMpassion 130.</p>	<p>Aucune présentation des EI observés dans les essais pour les comparateurs et aucune analyse de sensibilité utilisant ces données produite → ne permet pas de juger de la représentativité des profils de tolérance modélisés pour les comparateurs.</p> <p>Méthode retenue pour la MAR : la combinaison de 2 MAIC successives pour connecter le réseau est insuffisamment détaillée et ne permet pas de juger de la validité de l'approche.</p> <p>Application des odds ratios estimés dans la MAR aux fréquences d'EI du bras atezolizumab+nab-paclitaxel : discordant avec le choix retenu et recommandé pour la modélisation de la survie. Ne permet pas de modéliser des EI spécifiques aux traitements.</p>														

<p>Validation</p> <p><u>Validation interne</u> : vérification de la cohérence des relations et des éventuelles erreurs du modèle.</p> <p><u>Validation externe</u> : Validation de la SG des traitements historiques à partir des données ESME.</p>	<p>La validation externe à partir des données ESME n'en est pas vraiment une car ces mêmes données sont utilisées pour calibrer la survie globale</p>											
Identification, mesure et valorisation des résultats de santé												
<p>Source :</p> <p>Essai IMpassion 130, sous-groupe PD-L1+, EQ-5D-5L récoltés toutes les 4 semaines avec un taux de complétion d'environ 80% sur l'ensemble des cycles.</p> <p>Valorisation par les préférences françaises.</p> <p>Synthèse des données d'utilités</p> <table border="1" data-bbox="201 518 1108 750"> <thead> <tr> <th>Etat de santé</th> <th>Score d'utilité</th> <th>Source/justification</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Survie sans progression</td> <td>0,686</td> <td rowspan="2">Essai IMpassion 130, quel que soit le bras EQ-5D-5L converti selon un algorithme de « mapping » en EQ-5D-3L</td> </tr> <tr> <td>Survie post-progression</td> <td>0,580</td> </tr> <tr> <td>Désutilité liée aux EI</td> <td>Valeur spécifique aux EI</td> <td>Littérature</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Analyse de sensibilité</u> : Variation des valeurs en SSP (dépendamment du traitement reçu atezolizumab+nab-paclitaxel ou comparateur) et SPP à partir des bornes inférieure et supérieure de l'IC90%</p>	Etat de santé	Score d'utilité	Source/justification	Survie sans progression	0,686	Essai IMpassion 130, quel que soit le bras EQ-5D-5L converti selon un algorithme de « mapping » en EQ-5D-3L	Survie post-progression	0,580	Désutilité liée aux EI	Valeur spécifique aux EI	Littérature	<p><u>Etats de santé</u></p> <p>La transposabilité des valeurs d'utilité estimées à partir des deux bras de l'essai IMpassion 130 n'est pas garantie considérant l'argument de l'industriel selon lequel le nab-paclitaxel n'est pas utilisé en pratique courante française.</p> <p>Aucune méthode alternative, considérant par exemple une valeur d'utilité spécifique au traitement (par bras de l'essai IMpassion 130) n'a été explorée en analyse de sensibilité.</p> <p>Aucune source de données alternative n'est présentée.</p> <p><u>EI</u></p> <p>L'opportunité de mesurer le décrement d'utilité lié aux EI via les patients présentant des EI dans l'essai IMpassion 130 n'a pas été envisagée.</p> <p>Des discordances sont observées dans les sources utilisées pour valoriser la perte d'utilité liées aux EI entre les réponses à l'échange technique, le rapport technique et le modèle Excel.</p> <p>Certaines sources mobilisées correspondent à des traitements dans le cancer du poumon et une valorisation UK. Ces choix ne sont pas discutés, aucune présentation d'éventuelle alternatives ou de revue de littérature n'est apportée.</p> <p>L'intégration implicite d'une désutilité liée à l'administration IV également appliqué à un comparateur administré par voie orale n'est pas discutée.</p> <p>La désutilité liée aux EI n'a pas été intégrée en analyse de référence.</p>
Etat de santé	Score d'utilité	Source/justification										
Survie sans progression	0,686	Essai IMpassion 130, quel que soit le bras EQ-5D-5L converti selon un algorithme de « mapping » en EQ-5D-3L										
Survie post-progression	0,580											
Désutilité liée aux EI	Valeur spécifique aux EI	Littérature										
Identification, mesure et valorisation des coûts												
<p><u>Coûts pris en compte</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Coût d'acquisition, - Coût d'administration, - Coût de suivi du patient (consultations médicales, examens biologiques, imageries médicales), - Coût de prise en charge des événements indésirables, - Coût de traitement post-progression, - Coût de transport, - Coût de fin de vie. 	<p>L'hypothèse d'absence de perte des reliquats n'a pas été explorée en analyse de sensibilité contrairement à ce qui a été demandé et répondu en échange technique. Seul le coût d'acquisition du bevacizumab pourrait être impacté par cette hypothèse.</p> <p>L'hypothèse d'une répartition homogène des traitements post-progression quel que soit le traitement de 1^{re} ligne pour l'analyse de référence implique un retraitement par la même classe thérapeutique pour une partie des patientes qui ne semble pas justifié. L'argumentaire présenté en échange technique se référant à des soumissions précédentes avec des situations très différentes est insuffisant. Cette hypothèse a un faible impact sur les résultats.</p> <p>La durée de traitement de 2^e ligne n'a pas été incluse de façon spécifique au traitement reçu et semble faible (85 jours) au regard de l'horizon temporel de la modélisation (10 ans), ce qui sous-estime probablement les coûts post-progressions modélisés.</p>											

Synthèse des données de coûts		
	Coûts	Sources, hypothèses
Coût d'acquisition/administration (PPTTC) - traitements L1		
<i>Atezolizumab+nab-paclitaxel</i>	██████ € +Intra GHS	- Prix revendiqué - Prix publiés (BdM-IT)
<i>Bevacizumab+paclitaxel</i>	1 105,26€ +Intra GHS	- Posologie issue des RCP - Poids et surface corporelle des patients de l'essai IMpassion 130 (70,41 kg et 1,75m ²)
<i>Paclitaxel</i>	Intra GHS	- Pas de perte de reliquats - Durée de traitement/SSP
<i>Capécitabine</i>	239,43€	
Coût d'administration + transport /administration		
Administration par voie intraveineuse (atezolizumab+nab-paclitaxel, bevacizumab+paclitaxel, paclitaxel)	481,58€ +84,88€	GHM 28Z07Z « Chimiothérapie pour tumeur, en séances » de l'ENC MCO 2016 pondéré de la part public/privé des séjours. + coût de transport
Administration par voie orale (capécitabine)	0 €	
Coût de suivi des patients /cycle du modèle (1 semaine)		
SSP	63,67€	Protocole d'Utilisation Thérapeutique de l'ATU Améli, CCAM, NABM
SPP	63,67€	Recommandations de prise en charge Améli, CCAM
Coûts de gestion des EI (1^{er} cycle uniquement)		
<i>Atezolizumab+nab-paclitaxel</i>	6 215,22€	IMpassion 130 – PDL1+, EI grade 3/4 >1%
<i>Bevacizumab+paclitaxel</i>	10 192,96€	Coût pondéré des GHM associés aux codes CIM-10 relatifs aux EI associés au DP 50 : « Tumeur maligne du sein [Cancer du sein type glande salivaire] » + transport
<i>Paclitaxel</i>	3 356,22€	
<i>Capécitabine</i>	1 429,50€	
Coûts de transport		
<i>Aller-retour</i>	84,88€	IGAS (VSL et taxis)
Coûts d'acquisition des traitements post-progression (L2)		
<i>Quel que soit le traitement de 1^{re} ligne</i>	2 049,23€	Répartition et durée ESME, au 1 ^{er} cycle uniquement
Coût de fin de vie	7 285,47€	GHM 23Z02Z « Soins palliatifs, avec ou sans acte » ENCC 2016

Analyse de l'incertitude

- Analyses déterministes et probabilistes sur les paramètres du modèle à partir des bornes supérieures et inférieures, variation de $\pm 20\%$, ou 5^e et 95^e centile de la variation du paramètre selon la distribution associée en analyse probabiliste :
 - Caractéristiques des patients : poids, âge
 - Paramètres des courbes paramétriques pour l'extrapolation (distribution normale multivariée)
 - HR de la MAR (Ln HR de la comparaison indirecte)
 - Fréquence des EI (log-normale)
 - Valeurs d'utilité (gamma)
 - Postes de coûts (EI, administration, suivi – log-normale)
 - Prix d'atezolizumab : -20%, -10%, -5% et +10%
- Analyses de scénarios déterministes liées aux choix structurants et hypothèses de modélisation
 - Taux d'actualisation : 2,5% et 6%
 - Calibration de la SG aux données ESME : temps et fonction d'extrapolation
 - Extrapolation de la SG : fonction Weibull
 - Extrapolation de la SSP : fonction Weibull
 - Extrapolation de la durée de traitement : SSP et fonction d'extrapolation
 - Hypothèse de proportionnalité des risques : MAR avec HR constant et polynômes fractionnaires
 - Pas de retraitement possible post-progression

L'analyse déterministe est conduite uniquement sur les paramètres du comparateur sur la frontière d'efficacité (paclitaxel) ne permettant pas d'explorer l'incertitude paramétrique sur les autres comparateurs et de renseigner une éventuelle modification de la frontière d'efficacité.

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

5.1. Objectif de l'étude d'efficience

L'objectif est d'analyser l'efficience de Tecentriq (atezolizumab) en association au nab-paclitaxel en 1^{re} ligne du traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif (TNBC) localement avancé non résécable ou métastatique dont les tumeurs ont une expression de PD-L1 $\geq 1\%$ et n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure pour une forme métastatique, par rapport aux traitements utilisés actuellement en pratique courante.

Analyse HAS

L'objectif de l'étude est cohérent avec la demande de remboursement.

5.2. Choix structurants

5.2.1. Analyse économique et le choix du critère de résultat

L'analyse de référence repose sur une analyse coût-utilité fondée sur la durée de vie ajustée sur la qualité (QALY) comme critère de résultat.

Une analyse complémentaire de type coût-efficacité, reposant sur un critère de résultats exprimés en années de vie gagnées, a été réalisée.

Analyse de la HAS

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

5.2.2. Perspective

La valorisation monétaire des ressources consommées au cours de la prise en charge des patients est réalisée dans une perspective collective. L'analyse de référence intègre les principaux postes de coûts médicaux directs liés à la prise en charge de la pathologie et de ses complications.

Analyse de la HAS

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

5.2.3. Horizon temporel et l'actualisation

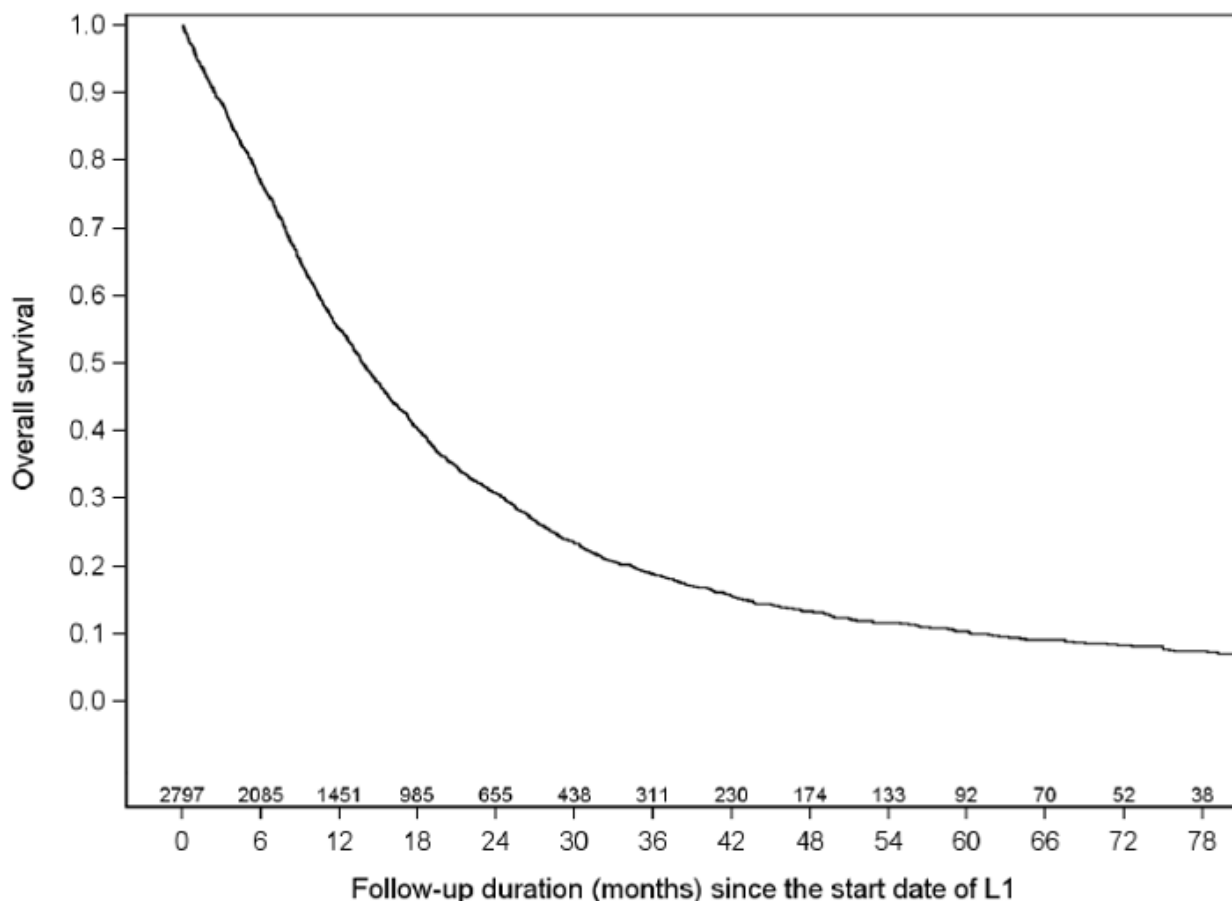
Le modèle repose sur un horizon temporel de 10 ans (après échange technique). Ce choix repose sur :

- Les données disponibles du programme « Epidémiologie-Stratégie Médico-Economique » (ESME), dont la médiane de survie globale des personnes atteintes d'un cancer du sein triple négatif est de 14,5 mois.
- Les analyses des données de UNICANCER-RD, réalisées par l'industriel sur une période d'inclusion allant jusqu'au 31 décembre 2016 et portant sur 2 797 patientes diagnostiquées

avec un cancer du sein métastatique triple négatif. Ces analyses montrent que la médiane de survie globale était de 13,8 mois, mais plus de 10% des patientes étaient encore en vie après près de 7 ans de recul.

- L'âge moyen des patients inclus dans l'essai IMpassion 130 qui est de 53 ans ;

Figure 1 : Survie globale des patients traités en première ligne d'un cancer du sein triple négatif métastatique observée dans l'étude ESME (N = 2 797). Source : rapport technique de l'industriel.



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

Analyse de la HAS

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

Le choix d'un horizon temporel de 10 ans pour la sous-population PD-L1 \geq 1% est cohérent avec les estimations des médianes de survie des données épidémiologiques disponibles (ex. base de données ESME) reflétant des pronostics très négatifs des patientes. Il est possible que le taux de décès n'atteigne pas exactement 100% à 10 ans si l'on se fonde sur une hypothèse d'extrapolation (i.e. fonction exponentielle) ou si l'on suppose que le taux de décès décroît rapidement au-delà de 24 mois. En l'absence de données disponibles à plus long terme qui permettraient de justifier le choix d'un horizon temporel plus long, le choix de retenir un horizon temporel de 10 ans apparaît raisonnable.

Le choix de l'horizon temporel est testé en analyse de sensibilité.

Les taux d'actualisation retenus sont conformes au guide HAS.

5.2.4. Population d'analyse

La population de l'analyse médico-économique correspond à celle de l'indication revendiquée, soit les patientes adultes atteintes d'un TNBC localement avancé non résecable ou métastatique dont les tumeurs ont une expression de PD-L1 $\geq 1\%$, traitées en 1^{re} ligne et n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure pour une forme métastatique.

Analyse de la HAS

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

La non-identification de sous-populations d'analyse est recevable au regard de l'absence de données qui auraient permis de conduire une analyse sur des sous-groupes particuliers. En l'occurrence, le sous-groupe de patients avec un cancer métastatique de novo et éligibles à un traitement par anthracyclines n'a pas été retenu pour une analyse. Les données relatives à cette sous-population n'étaient soit pas disponibles, soit le caractère métastatique de novo n'était pas intégré parmi les facteurs de stratification des différents essais cliniques susceptibles d'être inclus dans une méta-analyses en réseau (MAR) conduite sur cette population.

5.2.5. Stratégies comparées

L'intervention étudiée est Tecentriq (atezolizumab) 840 mg administré en intraveineuse aux jours 1 et 15 d'un cycle de 28 jours. Atezolizumab est prescrit en association à nab-paclitaxel 100mg/m² qui est administré aux jours 1, 8 et 15 d'un cycle de 28 jours.

Les sources de données utilisées pour justifier les comparateurs retenus sont les données d'une étude de marché menée par la société KANTAR (prestataire de l'industriel)² et la base de données ESME. Les recommandations des sociétés savantes telles que l'ASCO, l'ESO-ESMO et la NCCN sont également considérées. Dans l'étude réalisée par KANTAR concernant le cancer du sein, un panel de 90 médecins français traitant chacun plus de 15 patients est interrogé, chacun ayant rempli 10 cas patients pour le cancer du sein.

Les stratégies thérapeutiques retenues dans l'évaluation de l'efficacité sont :

- Paclitaxel ;
- Bevacizumab+paclitaxel;
- Capecitabine (en monothérapie);

Les stratégies non incluses sont :

- Gemcitabine,
- Vinorelbine,
- Ixabepilone,
- Nab-Paclitaxel,
- Docetaxel,
- Bevacizumab+Docetaxel,
- Sels de platine (monothérapie ou polychimiothérapie),
- Anthracyclines (monothérapie ou polychimiothérapies).

² La société KANTAR a fourni à l'industriel les descriptions semestrielles des pratiques médicales concernant le cancer du sein en France. Elle a également réalisé une étude sur la mise en œuvre du test PD-L1 dans la prise en charge du cancer du poumon depuis la mise à disposition des immunothérapies anti-PD-L1.

Justification d'exclusion de certains comparateurs :

- ▶ La majorité des comparateurs exclus (gemcitabine, vinorelbine, ixabepilone et docétaxel) est expliquée par une utilisation marginale dans la pratique française (cf. tableau X) telle qu'observée dans l'étude Kantar.
- ▶ L'exclusion des sels de platine et des anthracyclines est justifiée par l'impossibilité de leur inclusion dans une MAR sur essais cliniques (pour les anthracyclines, en lien avec l'absence de données pour le sous-groupe de patients métastatiques de novo).
- ▶ L'exclusion du nab-paclitaxel (groupe témoin dans l'essai IMpassion 130) s'explique par :
 - L'absence de son utilisation en France dans l'indication pour laquelle Tecentriq (atezolizumab) est évalué. Ceci explique les pourcentages nuls associés à l'utilisation de ce produit dans les données KANTAR et ESME.
 - Il n'existe à ce jour aucune demande de remboursement spécifique au nab-paclitaxel dans le cadre de son association à atezolizumab.

En effet, le nab-paclitaxel dispose :

- d'une AMM depuis 2009 « en monothérapie dans le traitement du cancer du sein métastatique, chez les patients adultes en échec du traitement de première ligne du cancer métastatique, et pour qui le traitement standard incluant une anthracycline n'est pas indiqué ».
- d'un avis de la Commission de la Transparence (CT), lui attribuant un SMR important et un ASMR IV *versus* paclitaxel. Cette évaluation par la CT n'a pas permis son inscription sur la liste en sus, tel que rapporté par le référentiel des indications et traitements inscrits sur la liste en sus.
- depuis 2010, d'un agrément à la collectivité rendant possible sa vente libre aux hôpitaux mais dont la prise en charge se fait dans le cadre de la T2A et du GHS.

Le Tableau 1, résume les différentes stratégies thérapeutiques dans l'indication et le rationnel de leur inclusion ou non dans l'analyse de référence.

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

Traitement à considérer parmi les comparateurs	Recommandé	Utilisation tracker KANTAR	Utilisation ESME	Prise en compte dans l'analyse de l'efficacité	Prise en compte dans l'analyse d'impact budgétaire
Gemcitabine	ESO-ESMO, ASCO, NCCN	1%	0%	Non Parts de marché insuffisante pour être considéré comme un comparateur pertinent	Non
Vinorelbine	ESO-ESMO, ASCO, NCCN	0%	0%	Non Parts de marché insuffisante pour être considéré comme un comparateur pertinent	Non
Ixabepilone	ASCO, NCCN	0%	0%	Non Parts de marché insuffisante pour être considéré comme un comparateur pertinent	Non
Paclitaxel	ESO-ESMO, ASCO, NCCN	19-25%	12,2%	Oui Traitement faisant partie intégrante de la pratique française Traitement clé dans la construction de la MAR	Oui
Bevacizumab+ Paclitaxel	NCCN (sous certaines conditions)	46-64%	21,1%	Oui Traitement faisant partie intégrante de la pratique française	Oui

Nab-Paclitaxel	ESO-ESMO, ASCO, NCCN	0%	0%	Non Aucune place dans la stratégie thérapeutique en France, pas de remboursement, pas d'accès, pas d'AMM	Non
Docetaxel	ESO-ESMO, ASCO, NCCN	2-4%	2,6%	Non Parts de marché insuffisante pour être considéré comme un comparateur pertinent	Non
Bevacizumab + Docetaxel	-	0%	1,6%	Non Parts de marché insuffisante pour être considéré comme un comparateur pertinent, AMM retirée en Europe	Non
Capecitabine monothérapie	ESO-ESMO, ASCO, NCCN	4-7%	11%	Oui Traitement faisant partie intégrante de la pratique française	Oui
Sels de platine Mono ou poly chimiothérapies	ESO-ESMO, ASCO, NCCN	2-7%	12,3%	Non Parts de marché insuffisante en monothérapie pour être considéré comme un comparateur pertinent En association avec d'autres chimiothérapies, traitement faisant	Non
				partie intégrante de la pratique française Impossibilité de l'inclure dans une MAR sur essais cliniques	
Anthracyclines Mono ou poly chimiothérapies	ESO-ESMO, ASCO, NCCN	9-15%	15,9%	Non Parts de marché insuffisante en monothérapie pour être considéré comme un comparateur pertinent Traitement faisant partie intégrante de la pratique française, mais place particulière en contexte métastatique chez les patientes ayant un cancer métastatique « de novo ». Nécessite donc une analyse en sous-groupe non prévue au protocole d'IMpassion 130. De plus, Impossibilité de l'inclure dans une MAR sur essais cliniques Stratégie rejetée par l'ERG	Non

Analyse de la HAS

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

L'exclusion de certains comparateurs tels que la gemcitabine, la vinorelbine et l'ixabepilone est justifiée au regard des parts de marché insuffisantes, laissant supposer une absence d'utilisation en pratique courante et un moindre impact de ces exclusions sur l'interprétation des résultats de l'analyse d'efficacité.

Toutefois l'exclusion des sels de platine et des anthracyclines, dont l'utilisation en pratique courante ne semble pas négligeable au regard des sources mobilisées par l'industriel, réduit l'ensemble des comparateurs pertinents dans l'analyse de l'efficacité atezolizumab+nab-paclitaxel dans l'indication évaluée. L'impact de l'exclusion de ces comparateurs sur le RDCR est inconnu, ce qui réduit la portée des conclusions de l'analyse de l'efficacité dans cette indication.

L'exclusion du nab-paclitaxel est justifiée au regard de sa faible utilisation en France selon les sources de données présentées. Cependant, le fait que le nab-paclitaxel soit administré en association à atezolizumab et que les données cliniques comparatives directes soient disponibles pour atezolizumab+nab-paclitaxel versus nab-paclitaxel uniquement, alors que ce traitement n'est pas utilisé en pratique en France pose problème et crée une forte incertitude quant à la transposabilité des résultats de cet essai dans le contexte de prise en charge français.

5.3. Modélisation

5.3.1. Population simulée

Description de la population simulée

Les caractéristiques de la population simulée dans le modèle reposaient initialement sur les caractéristiques moyennes des patients du sous-groupe surexprimant PD-L1 $\geq 1\%$ dans l'essai IMpassion 130. Après l'échange technique, ce sont les caractéristiques des patients français de l'essai qui sont simulées : l'âge moyen de la population simulée est de 54,8 ans. Le poids est de 66,5 kg. Les détails sur les caractéristiques moyennes sont présentés dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Caractéristiques des patients de l'essai IMpassion 130, de l'étude ESME et de la base de données Flatiron – Source : rapport technique de l'industriel.

Paramètres	Atezolizumab + nab-paclitaxel N=185	Placebo+ nab-paclitaxel N=184	Total N=369	FLATIRON N=329	Significativité Flatiron vs IMpassion 130	ESME N=2 797	Significativité ESME vs IMpassion 130
Age moyen, en année (ET)	53,7 (12,9)	53,6 (12,0)	53,6 (12,5)	63 (53 : 71)	NS†	53,0 (14,0)	NS†
Femmes, %	99,5%	100,0%	99,7%	nd	NS‡	99,6%	NS‡
Poids, kg (ET)	70,65 (17,43)	70,19 (17,48)	70,42 (17,43)	nd	-	nd	-
ECOG, n (%)							
0	107 (57,8%)	112 (60,9%)	219 (59,3%)	82 (24,9%)		530 (43,0%)	
1	77 (41,6%)	72 (39,1%)	149 (40,4%)	69 (30,0%)	<10 ⁻⁴ ‡	459 (37,3%)	<10 ⁻⁴
2+	1 (0,5%)	0 (0,0%)	1 (0,3%)	15 (4,6%)		243 (19,7%)	
Chimiothérapie (néo-) adjuvante antérieure, n (%)	125 (67,6%)	117 (63,6%)	242 (65,2%)	nd		1 844 (65,9%)	
Taxanes	96 (51,9%)	94 (51,1%)	190 (51,5%)	nd		1 535 (55,0%)	<10 ⁻⁴ ‡
Anthracyclines	109 (58,9%)	101 (54,9%)	210 (56,9%)	nd		1 720 (61,6%)	NS‡
Cancer métastatique					NS‡		NS‡
Non	23 (12,4%)	24 (13,1%)	47 (12,8%)	0 (0%)		0 (0%)	
Oui	162 (87,6%)	159 (86,9%)	321 (87,2%)	329 (100%)		2 797 (100%)	
Présence de métastases hépatiques, n (%)	44 (23,8%)	39 (21,2%)	83 (22,5%)	nd		763 (27,3%)	NS‡
Présence de métastases cérébrales, n (%)	15 (8,1%)	11 (6,0%)	26 (7,0%)	30 (9,1%)	NS‡	354 (12,7%)	NS‡
Présence de métastases pulmonaires, n (%)	86 (46,5%)	98 (53,3%)	184 (49,9%)	nd		1 160 (41,5%)	<10 ⁻² ‡
Présence de métastases osseuses, n (%)	54 (29,2%)	49 (26,6%)	103 (27,9%)	89 (27,1%)	NS‡	973 (34,8%)	NS‡
Nombre de sites métastatiques, n (%)							NS‡
0-3	149 (80,5%)	140 (76,5%)	289 (78,5%)	nd		2 513 (88,8%)	
>3	36 (19,5%)	43 (23,5%)	79 (21,5%)	nd		284 (10,2%)	

Analyse de la représentativité de la population simulée

Les caractéristiques des patients du sous-groupe surexprimant PD-L1 $\geq 1\%$ dans les cellules immunitaires de l'essai IMpassion 130 ont été comparées aux caractéristiques des patients des études rétrospectives fondées sur les données des bases françaises ESME et américaine FLATIRON :

- **FLATIRON** : patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif métastatique (étude de Luhn *et al.* 2018).

Ces patientes ont été traitées par l'un des quatre traitements suivants (paclitaxel, docétaxel, nab-paclitaxel, ou anthracyclines en monothérapie ou en association). Les caractéristiques des patientes incluses dans cette étude en 1^{re} ligne de traitement sont présentées dans le Tableau 3. Les patientes de l'essai IMpassion 130 sont plus jeunes que celles issues de la base de données FLATIRON.

- **ESME** : patientes atteintes de cancer du sein métastatique traitées dans 18 centres de lutte contre le cancer.

Les patientes françaises identifiées dans l'étude ESME sont de même âge que les patientes de l'étude IMpassion 130 (53,0 ans vs 53,7 ans). La proportion de patientes ayant reçu un traitement néo-adjuvant ou adjuvant est similaire (65,9% vs 67,6%) avec une utilisation comparable des taxanes et des anthracyclines.

Lors de l'échange technique, l'industriel a fourni les caractéristiques des patientes françaises de l'essai IMPASSION 130 (cf. Tableau 3). Ces caractéristiques sont assez similaires au regard de l'âge et de la taille des patients.

Tableau 3 : Comparaison des patientes françaises de l'essai IMpassion 130 aux populations ITT et PDL-1. Source : rapport technique industriel.

Variables	Patientes Françaises N=28	Patientes ITT N=902	Patientes PDL-1 N=369
Age (e.t) années	54,8 (12,8)	54,8 (12,2)	53,6 (12,5)
Taille (e.t) cm	159,0 (12,31)	161,3 (7,8)	161,2 (7,7)
Poids (e.t) kg	66,5 (20,2)	70,5 (17,5)	70,4 (17,4)
BSA (e.t)	1,67 (0,22)	1,74 (0,21)	1,74 (0,21)

Analyse de la HAS

A partir des caractéristiques disponibles dans les études rapportées par l'industriel, la représentativité de la population simulée semble acceptable. En particulier par rapport aux patients français traités en vie réelle au regard des principales caractéristiques des données du programme ESME (même si les données de l'ESME ne permettent pas de cibler spécifiquement les patients PD-L1 \geq 1%). Les variables comparables sont principalement l'âge, la proportion de patientes ayant reçu un traitement néo-adjuvant ou adjuvant (65,9% vs 67,6%), ainsi qu'une utilisation comparable des taxanes et des anthracyclines.

Les caractéristiques de l'étude rétrospective américaine Flatiron sont peu pertinentes et peu comparables à celles de la population simulée. Certaines variables identifiées dans la population simulée, telles que le poids, la chimiothérapie (néo) adjuvante ou adjuvante antérieure, le nombre de sites métastatiques et la présence de cancer métastatique (hépatiques et pulmonaires) ne sont pas colligées dans les données issues de l'étude Flatiron.

La faible taille de l'échantillon de patientes françaises (n=28) de l'essai IMpassion 130 rend la comparaison de leurs caractéristiques avec celles de la population simulée peu robustes. Il existe une incertitude sur la transposabilité de la population simulée avec la population française mais son impact ne devrait pas considérablement affecter le RDCR au regard de la similarité des principales caractéristiques de la population simulée avec celles du programme ESME.

5.3.2. Structure du modèle

► Type de modèle et états modélisés

Type de modèle

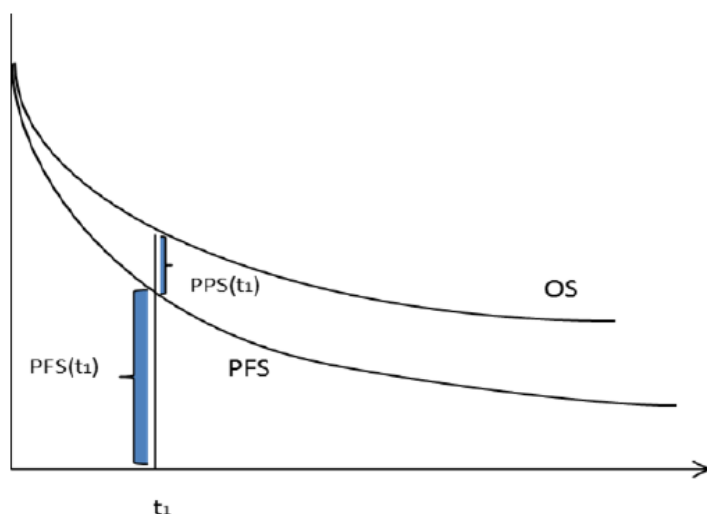
Le modèle est un modèle de cohorte de type « aire sous la courbe » (*partitioned survival model*) à 3 états de santé.

États du modèle

Trois états de santé distincts et mutuellement exclusifs sont définis : « survie sans progression »,

« progression » et « décès » (cf. Figure 2).

Figure 2 : Structure du modèle. Source : rapport technique de l'industriel.



Les patients entrent dans le modèle au moment de l'initiation du traitement (atezolizumab+nab-paclitaxel ou ses comparateurs) dans l'état « survie sans progression » et ils y restent jusqu'à ce que la maladie progresse ou qu'ils décèdent. La survie globale et la survie sans progression correspondent aux co-critères principaux de l'essai IMpassion 130.

► Événements intercurrents du modèle

Événements indésirables.

Les événements indésirables pris en compte sont :

- Les événements indésirables liés à la stratégie atezolizumab+nab-paclitaxel ont été modélisés à partir de la fréquence des événements observés dans la population PD-L1 \geq 1% de l'étude IMpassion130.
- Pour les comparateurs, les fréquences de chaque EI ont été estimées à partir d'une méta-analyse en réseau réalisée sur les événements indésirables de grade 3 à 5, présentée en annexe dont les résultats sont exprimés sous la forme d'odds ratio.

Les événements indésirables sont uniquement intégrés au premier cycle du modèle coût-efficacité. Selon l'industriel, cette hypothèse est un choix conservateur car il est en défaveur du bras atezolizumab+nab-paclitaxel en surestimant le coût des EI et la perte de qualité de vie liée aux EI.

Arrêts de traitement

Le traitement est poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou arrêt tel qu'observé et modélisé (cf. partie Estimation d'occurrence des événements intercurrents).

Analyse de la HAS

Type de modèle

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

Description des états du modèle

Les états du modèle sont clairement définis et sont cohérents avec l'histoire naturelle de la maladie et les critères d'évaluation de l'étude clinique IMpassion 130 (survie globale, survie sans progression et taux de réponse objective au traitement en co-critères principaux).

Arrêts de traitement :

La méthode retenue en analyse de référence est hétérogène et en faveur du traitement évalué.

En effet :

- pour atezolizumab+nab-paclitaxel la durée effective sous traitement observée dans l'essai IMpassion 130 est mobilisée et extrapolée.

- pour les comparateurs, l'estimation de la durée de traitement est fondée sur le HR de SSP estimé via la MAR et appliqué à la durée de traitement observée dans l'essai IMpassion 130, puis extrapolée, pour le bras nab-paclitaxel.

Comme formulé lors de l'échange technique, l'utilisation de la SSP comme proxy constituait une méthode homogène et conservatrice :

- La SSP est la seule donnée commune disponible pour l'ensemble des traitements comparés, contrairement à la durée effective sous traitement, non rapportée pour l'intégralité des essais mobilisés. Il s'agissait donc d'une approche homogène.

- La durée de traitement effectivement observée est plus courte que la durée moyenne de la SSP. Il s'agissait donc d'une méthode conservatrice.

L'impact de cette méthode peut être considéré comme important : dans le cadre d'une analyse de sensibilité conduite lors de l'échange technique, le RDCR augmente de +25% (à 141 692 €/QALY vs 113 305 €/QALY) lorsque la SSP est utilisée comme proxy de la durée de traitement de façon homogène pour l'ensemble des traitements de l'analyse.

De ce fait, la méthode homogène et conservatrice fondée sur la durée de SSP aurait dû être retenue en analyse de référence.

5.3.3. Prise en compte de la dimension temporelle

Durée de simulation

La durée de simulation correspond à l'horizon temporel. Elle est fixée à 10 ans dans l'analyse de référence.

Durée des cycles du modèle

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

Méthodes d'extrapolation des données disponibles

Les données de survie sans progression et de survie globale des stratégies comparées ont été extrapolées selon l'algorithme de Latimer. Le choix de la méthode d'extrapolation repose sur :

- La vérification de l'hypothèse de risque proportionnel via l'analyse du graphique du logarithme de risque cumulé (*log-cumulative hazard plot*) construit grâce aux données individuelles des patients ou par une reconstruction des données individuelles à partir des graphiques des courbes Kaplan-Meier publiés selon l'algorithme de Guyot (X).
- L'évaluation de la qualité de l'ajustement des distributions paramétriques aux courbes Kaplan-Meier par l'intermédiaire des critères AIC (Akaike Information Criterion) et BIC (Bayesian Information Criteria) de l'extrapolation.
- L'évaluation de la plausibilité clinique et la validation de l'extrapolation au regard de données de survies externes, si disponibles.

Les hypothèses sont :

- L'extrapolation des données de survie globale (SG) à long terme (au-delà de 36 mois) est réalisée grâce à un ajustement des données de survie globale spécifiques de toutes les stratégies comparées aux données de SG observées en vie réelle dans la base ESME. Ceci permet d'atténuer l'incertitude à long terme de l'extrapolation de la survie globale pour les différentes stratégies.
- La distribution paramétrique pour l'extrapolation de la SG sera la même pour toutes les stratégies comparées. Il s'agit de la loi gamma généralisée qui est supposée offrir la meilleure plausibilité clinique. La distribution de Weibull est retenue dans l'analyse de sensibilité.
- La distribution paramétrique pour l'extrapolation de la survie sans progression (SSP) sera la même pour toutes les stratégies comparées. Il s'agit de la loi gamma généralisée qui est supposée offrir la meilleure plausibilité clinique. La distribution de Weibull est retenue dans l'analyse de sensibilité.
- L'extrapolation des durées de traitement (DDTs) se fonde sur la modélisation des DDTs des comparateurs à partir de la DDT du bras placebo+nab-paclitaxel de l'essai IMpassion 130 en y appliquant les résultats de la MAR sur la SSP. Selon l'industriel, cette hypothèse permet de s'affranchir d'une hypothèse de traitement jusqu'à progression qui n'est pas vérifiée sur les données de l'essai IMpassion 130. Pour atezolizumab+nab-paclitaxel, la DDT de l'essai IMpassion 130 est directement mobilisée. L'hypothèse de traitement jusqu'à progression est explorée dans l'analyse de sensibilité.

Analyse de la HAS

La durée de simulation

Une durée de simulation de 10 ans est adaptée (cf. analyse horizon temporel).

La durée des cycles

La durée des cycles (1 semaine) est cohérente au regard des posologies des traitements étudiés.

Les méthodes d'extrapolation

L'ajustement et l'extrapolation des courbes de SSP et SG d'atezolizumab+nab-paclitaxel observées dans l'essai IMpassion 130 par la distribution gamma généralisée est recevable. Les arguments justifiant la sélection de cette distribution sont acceptables au regard de l'impossibilité de l'utilisation des modèles de défaillance de temps accélérée (ex. les distributions log normale et log logistique) qui ne permettent pas d'appliquer un hasard ratio, quel que soit le modèle de la MAR retenue.

En plus de l'examen visuel à l'aide des courbes de survie et du logarithme de risque cumulé (*log-cumulative hazard plot*), l'hypothèse de proportionnalité des risques est testée pour chaque comparateur, pour la SSP et la SG.

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

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

- La proportion de patients dans l'état « sans progression » (% SSP) est estimée directement par la méthode de l'aire sous la courbe.

La courbe de survie sans progression d'atezolizumab+nab-paclitaxel est estimée par ajustement de la courbe de Kaplan-Meier de atezolizumab+nab-paclitaxel (données individuelles observées dans la sous-population des patients dont les tumeurs surexpriment PD-L1 $\geq 1\%$ dans les cellules immunitaires de l'essai clinique IMpassion130).

Les courbes de survie sans progression des autres traitements sont obtenues par l'application d'effets traitement relatifs estimés à l'aide de la méta-analyse en réseau.

- La proportion de patients vivants (% vivants) est estimée directement par la méthode de l'aire sous la courbe. La courbe de survie globale est estimée par ajustement de la courbe de Kaplan-Meier d'atezolizumab+nab-paclitaxel (données individuelles observées dans la sous-population des patients dont les tumeurs surexpriment PD-L1 $\geq 1\%$ dans les cellules immunitaires de l'essai clinique IMpassion130) et extrapolation selon la méthode décrite ci-avant.

Les courbes de survie sans progression des autres traitements sont obtenues par l'application d'effets traitement relatifs estimés via une méta-analyse en réseau.

- La proportion de patients dans l'état « post progression » (% PP) est estimée indirectement à partir de la courbe de survie sans progression et de la courbe de survie globale.

$$\% \text{ PP} = \% \text{ vivant} - \% \text{ SP}$$

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

► Sources de données

Les données cliniques mobilisées dans le modèle sont :

- *Pour atezolizumab+nab-paclitaxel* : les données sont issues de la sous-population des patients dont les tumeurs surexpriment PD-L1 $\geq 1\%$ dans les cellules immunitaires de l'étude clinique pivot IMpassion130.
- *Pour les comparateurs* : les données cliniques disponibles ont fait l'objet d'une revue systématique de la littérature présentée dans les annexes du dossier de l'industriel. Cette revue systématique a permis d'identifier des essais cliniques menés en 1^{re} de traitement du cancer du sein métastatique HER2- et triple négatif et de réaliser une méta-analyse en réseau permettant d'estimer l'efficacité relative de l'intervention étudiée, atezolizumab+nab-paclitaxel par rapport aux comparateurs.

Essai IMpassion 130

L'essai clinique IMpassion 130 est une étude de phase III multicentrique ayant inclus 1 096 patients, dont 7,4% de patients français (n=81) dans 9 centres investigateurs. Les principales caractéristiques et les principaux résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 4 : Caractéristiques et résultats de l'essai IMpassion 130. Source : rapport technique de l'industriel.

Méthodologie	
<i>Population d'étude</i>	Patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement avancé ou métastatique.
<i>Schéma expérimental</i>	<p>Etude de supériorité de phase III multicentrique, randomisée, en double aveugle, comparant atezolizumab+nab-paclitaxel <i>versus</i> placebo+nab-paclitaxel chez les patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement avancé ou métastatique.</p> <p>Les facteurs de stratification à la randomisation étaient les suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Présence de métastases hépatiques (oui/non) ; • Traitement antérieur par une thérapie à base de taxanes (oui/non) ; • Statut PD-L1, déterminé par un score IC 1, 2 ou 3 c'est-à-dire une expression de PD-L1 avec des cellules immunitaires infiltrant la tumeur couvrant $\geq 1\%$ de la surface de la tumeur (IC1/2/3 <i>versus</i> IC0).

<i>Critère de jugement principal</i>	Les co-critères de jugement principaux étaient les suivants : <ul style="list-style-type: none"> - La survie sans progression (PFS) évaluée par l'investigateur dans les populations ITT et PD-L1, définie comme l'intervalle de temps entre la randomisation et la date de la première progression de la maladie documentée, selon les critères RECIST v1.1, ou la date de décès du patient ; - La survie globale (OS) évaluée dans les populations ITT et PD-L1, définie comme le délai entre le jour de la randomisation et la date de décès du patient, toutes causes confondues. 	
Résultats		
<i>Co-critère principal : SSP - Population ITT</i>	atezolizumab nab-paclitaxel (n=451)	Placebo+ nab-paclitaxel (n=451)
	7,16 mois	5,49 mois
	HR=0,80 ; IC 95% = [0,69-0,92], p<0,0001	
	Delta=1,67 mois	
<i>Co-critère principal : SSP - Sous-population PDL+</i>	atezolizumab + nab-paclitaxel (n=185)	placebo + nab-paclitaxel (n=184)
	7,46 mois	4,96 mois
	HR=0,62 ; IC 95% = [0,49-0,78], p<0,0001	
	Delta=2,5 mois	
<i>Co-critère principal : SG - Population ITT</i>	atezolizumab + nab-paclitaxel (n=451)	placebo + nab-paclitaxel (n=451)
	20,99 mois	18,73 mois
	HR=0,86 ; IC 95% = [0,72-1,02] (p=0,0777, α=0,021)	
	Delta=2,26 mois	
<i>Co-critère principal : SG - Population PDL+</i>	atezolizumab + nab-paclitaxel (n=185)	placebo + nab-paclitaxel (n=184)
	25,03 mois	17,97 mois
	HR=0,71 ; IC 95% = [0,54-0,94], p<0,0001	
	Delta=7,06 mois	

Méta-analyse en réseau

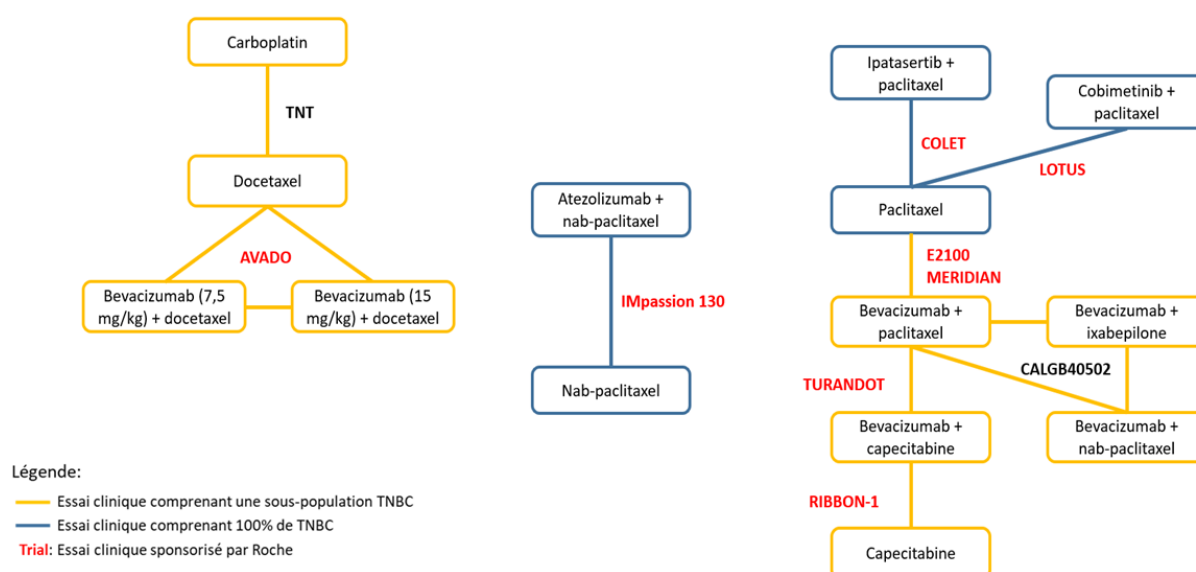
Pour estimer et modéliser l'efficacité relative en termes de SSP et SG d'atezolizumab+nab-paclitaxel, comparativement aux autres traitements disponibles, les auteurs ont réalisé une comparaison indirecte via une méta-analyse en réseau (MAR). L'objectif de cette MAR était d'estimer l'effet relatif de l'association atezolizumab+nab-paclitaxel comparativement aux comparateurs retenus dans l'analyse de l'efficacité, en termes de survie sans progression et de survie globale, chez les patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif localement avancé non résecable ou métastatique.

Exclusion des anthracyclines dans la MAR

Malgré les recommandations actuelles préconisant l'utilisation de chimiothérapies séquentielles à base de taxanes et/ou d'anthracycline, la revue de littérature de l'industriel n'a pas permis de mettre en évidence d'essais cliniques visant à démontrer l'efficacité des anthracyclines pouvant être connectés à un réseau de méta-analyse.

Réseau des essais cliniques

Le réseau des essais cliniques identifiés pour les comparateurs de l'analyse de référence est un réseau déconnecté (Figure 3).

Figure 3 : Réseau complet considéré pour la méta-analyse. Source : rapport technique de l'industriel.

Méthode permettant de connecter le réseau

Le réseau a été connecté en utilisant une méthode de comparaison indirecte non ancrée (*unanchored indirect comparison*). Une possibilité non retenue pour connecter le réseau était de ressembler en un seul et même traitement la classe des taxanes. Ceci est justifié par les résultats de l'étude de Luhn et al.³ montrant une supériorité de nab-paclitaxel sur paclitaxel dans le cancer du sein métastatique.

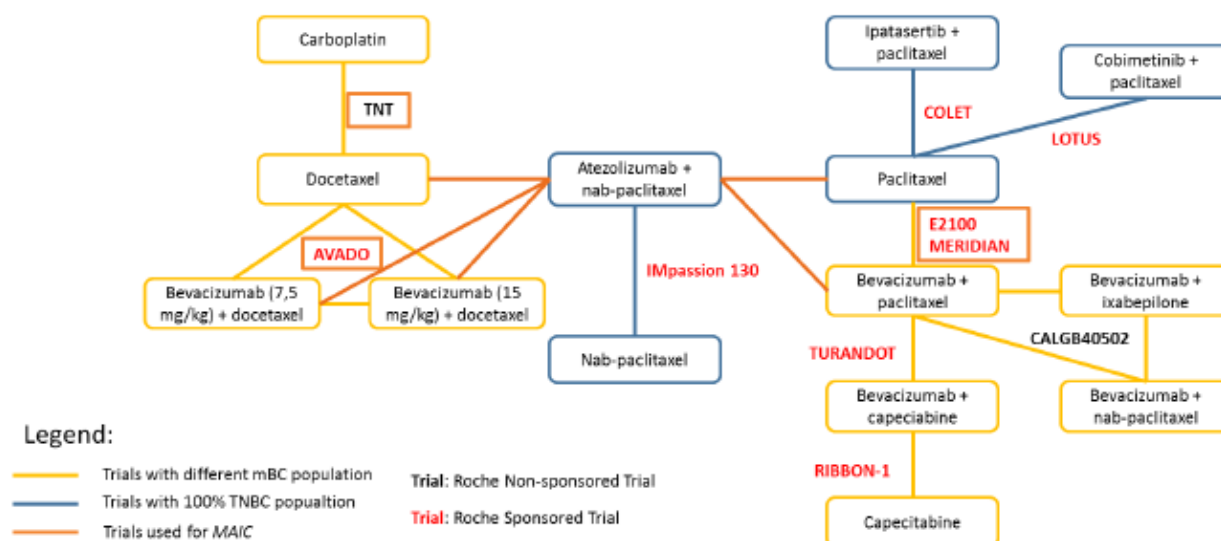
La méthode retenue grâce à la disponibilité des données individuelles des études cliniques est l'utilisation d'une comparaison indirecte non ancrée :

- Toutes les courbes de Kaplan-Meier pour la survie sans progression et la survie globale pour les sous-groupes de patients d'intérêt sont construites dans chaque étude.
- La méthode d'appariement « *matching adjustment* » (MAIC) est utilisée afin d'estimer pour chaque patient de la population PD-L1+ de l'étude IMpassion 130 une prédisposition à être inclus dans les essais cliniques E2100 et MERIDIAN et de calculer des facteurs de pondération individuels.
- Les facteurs de pondération sont ensuite utilisés afin d'estimer les résultats de survie sans progression et de survie globale des patients dans les essais cliniques E2100 et MERIDIAN, comme s'ils étaient traités par atézolizumab + nab-paclitaxel. Le choix d'ancrer la MAIC sur le bras atézolizumab + nab-paclitaxel de l'essai IMpassion 130 s'explique par le fait que ce bras est le traitement d'intérêt et que cela permettait de diminuer la variance des *hazard ratio* estimés et ce en réduisant d'un nœud le réseau.

Le modèle de la méta-analyse est donc défini sur la base du réseau complet reconnecté (Figure 4).

³ Luhn T, Chui S, Hsieh A, Yi J, Mecke A, Bajaj P. Comparative effectiveness of nab-paclitaxel vs. paclitaxel monotherapy as first-line (1L) treatment of metastatic triple-negative breast cancer. *Ann Oncol.* 2018;29(S8):viii90-121.

Figure 4 : Connexion du réseau complet de la méta-analyse à l'aide de la méthode MAIC. Source : rapport technique de l'industriel.



Test de l'hypothèse de risque proportionnel et sélection de la méthode de la comparaison indirecte

La sélection de la méthode de la comparaison indirecte dépend du résultat de l'évaluation de l'hypothèse de risque proportionnel dans les essais cliniques identifiés pour la constitution du réseau complet.

L'examen de l'hypothèse de risque proportionnel a été réalisée à partir :

- des graphiques de logarithme de risque cumulé (*log-cumulative hazard plot*) pour chaque essai clinique. Pour la SSP, globalement, les graphiques présentent des courbes non parallèles, ce qui est particulièrement le cas pour la survie sans progression des études RIBBON-1 et TURANDOT inclus dans les réseaux restreints dédiés à l'adaptation française. De même, pour la survie globale les graphiques présentent des courbes non parallèles pour les études TURANDOT, E2100 et IMpassion130.
- le test de Schoenfeld sur les résidus, effectué sur les données individuelles des études intégrant les comparateurs inclus dans l'analyse d'efficacité.

Les résultats du test des résidus de Schoenfeld ne confirment pas l'hypothèse de proportionnalité du risque pour 3 essais concernant la survie sans progression et pour l'essai E2100 uniquement pour la survie globale. Dans ce cas, des méthodes alternatives telles que des modèles à polynômes fractionnaires ou *piecewise* exponentiels sont explorées. Un modèle *piecewise* exponentielle avec deux points de coupe à 4 mois et 7 mois pour la survie sans progression et avec un point de coupe à 5 mois pour la survie globale sont considérés. Une analyse de scénarios fondée sur les polynômes fractionnaires et une autre reposant sur les résultats d'une MAR à risque proportionnels sont explorées (cf. plus loin). Les résultats sont résumés dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Test statistique de l'hypothèse de proportionnalité des risques. Source : rapport technique de l'industriel.

	Statistiques du test de Schoenfeld		p-value
	Rho	Khi-2	
Survie Sans Progression			
<i>Atezolizumab + Nab-paclitaxel</i>	0	0	1
Essai Clinique E2100			
Paclitaxel	-0.029	0.1933	NS
Bevacizumab + Paclitaxel	-0.1694	6.4246	0.0113
Essai clinique MERIDIAN			
Paclitaxel	-0.0588	0.6123	NS
Bevacizumab + Paclitaxel	-0.2192	8.7532	0.0031
Essai clinique RIBBON-1			
Capecitabine	-0.0442	0.3748	NS
Essai clinique TURANDOT			
Bevacizumab + Paclitaxel	-0.189	7.3271	0.0068
IMpassion 130			
Nab-Paclitaxel	-0.0724	1.597	NS
Survie Globale			
<i>Atezolizumab + Nab-paclitaxel</i>	0	0	1
Essai Clinique E2100			
Paclitaxel	0.0122	0.0232	NS
Bevacizumab + Paclitaxel	-0.181	5.4923	0.0191
Essai clinique MERIDIAN			
Paclitaxel	-0.0991	1.0603	NS
Bevacizumab + Paclitaxel	-0.1114	1.4041	NS
Essai clinique RIBBON-1			
Capecitabine	-0.1022	1.2707	NS
Essai clinique TURANDOT			
Bevacizumab + Paclitaxel	-0.0075	0.0079	NS
IMpassion 130			
Nab-Paclitaxel	-0.0259	0.137	NS

Résultats des modèles piecewise retenus pour la SSP et la SG

Les résultats des HR de l'analyse de référence sont donnés dans les Tableau 6 et Tableau 7.

Tableau 6 : Survie Sans Progression – NMA modèle piecewise – HR vs atezolizumab+nab-paclitaxel. Source : rapport technique de l'industriel.

	0 ≤ t < 4 mois	4 ≤ t < 7 mois	t > 7 mois
Capecitabine	1,48	5,85	0,8
Paclitaxel	1,28	3,33	1,1
Bevacizumab + paclitaxel	0,5	1,39	1,06

Tableau 7 : Survie globale – NMA modèle piecewise – HR vs atezolizumab+nab-paclitaxel. Source : rapport technique de l'industriel.

	0 ≤ t < 5 mois	t > 5 mois
Capecitabine	1.2	2.93
Paclitaxel	1.06	1.38
Bevacizumab + paclitaxel	0.67	2,27

Analyse HAS

- Les éléments techniques de la méta-analyse en réseau (MAR) sont clairement présentés. Le choix d'un modèle « *par morceaux* » (ou *piecewise*) pour l'analyse de référence est acceptable au regard de la non vérification de l'hypothèse de risques proportionnels. L'industriel ne mentionne pas clairement le modèle d'estimation de la MAR (ex. modèle à effet à aléatoire ou modèle à effet mixte).

- L'éventuelle hétérogénéité des populations des essais inclus dans le réseau n'est pas explicitée et ce d'autant plus que la population de l'indication d'atezolizumab+nab-paclitaxel porte sur une sous-population particulière (i.e. sous-population PDL+ de l'essai IMpassion 130).

- L'absence de l'intégration des comparateurs pertinents (tels que les anthracyclines) dans la méta-analyse en réseau pose un problème d'exhaustivité des comparateurs.

- L'absence de ces comparateurs et la prise en compte de nab-paclitaxel (produit non utilisé en pratique courante et non indiqué en première ligne de traitement du cancer du sein triple négatif) dans le bras évalué questionnent quant à la robustesse des résultats de la MAR et à la transposabilité des effets relatifs en vie réelle, et plus particulièrement dans le contexte français.

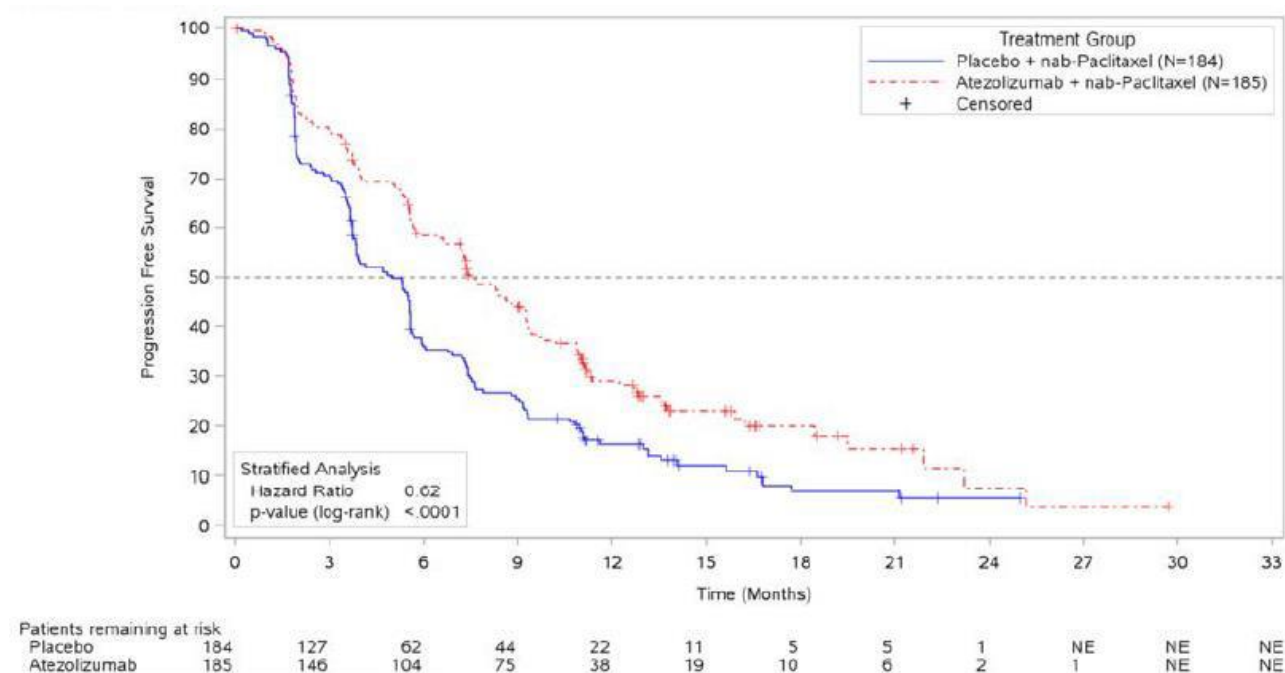
En dépit des arguments utilisés par l'industriel pour justifier l'exclusion de ces comparateurs et la prise en compte de nab-paclitaxel dans le bras évalué, l'incertitude sur le poids des hazard ratio non estimés pour les comparateurs exclus reste inconnue et non explorée.

► **Estimation des probabilités selon les courbes de survie retenues dans le modèle**

Estimation des probabilités associées à la survie sans progression à partir de l'essai IMpassion 130

L'estimation de la proportion de patients en survie sans progression repose principalement sur l'utilisation des données individuelles de la population PD-L1+ de l'étude IMpassion130.

Figure 5 : Courbes Kaplan-Meier de la survie sans progression de la population PD-L1+ évaluée par l'investigateur (co-critère principal) lors de l'analyse principale. Source : rapport technique de l'industriel.



Les extrapolations paramétriques des courbes de Kaplan Meier de la survie sans progression sont indépendamment réalisées pour les deux bras de l'essai IMpassion 130.

Différentes distributions paramétriques exponentielle, Weibull, Gompertz, log-normale, log-logistique et gamma généralisée sont ajustées à la courbe Kaplan-Meier de survie sans progression de chacun des bras de l'essai IMpassion 130. Les ajustements aux courbes de Kaplan-Meier sont présentés Figure 6 et Figure 7.

Figure 6 : Ajustement des distributions paramétriques aux courbes Kaplan-Meier de la survie sans progression du bras nab-paclitaxel - population PD-L1+. Source : rapport technique de l'industriel.

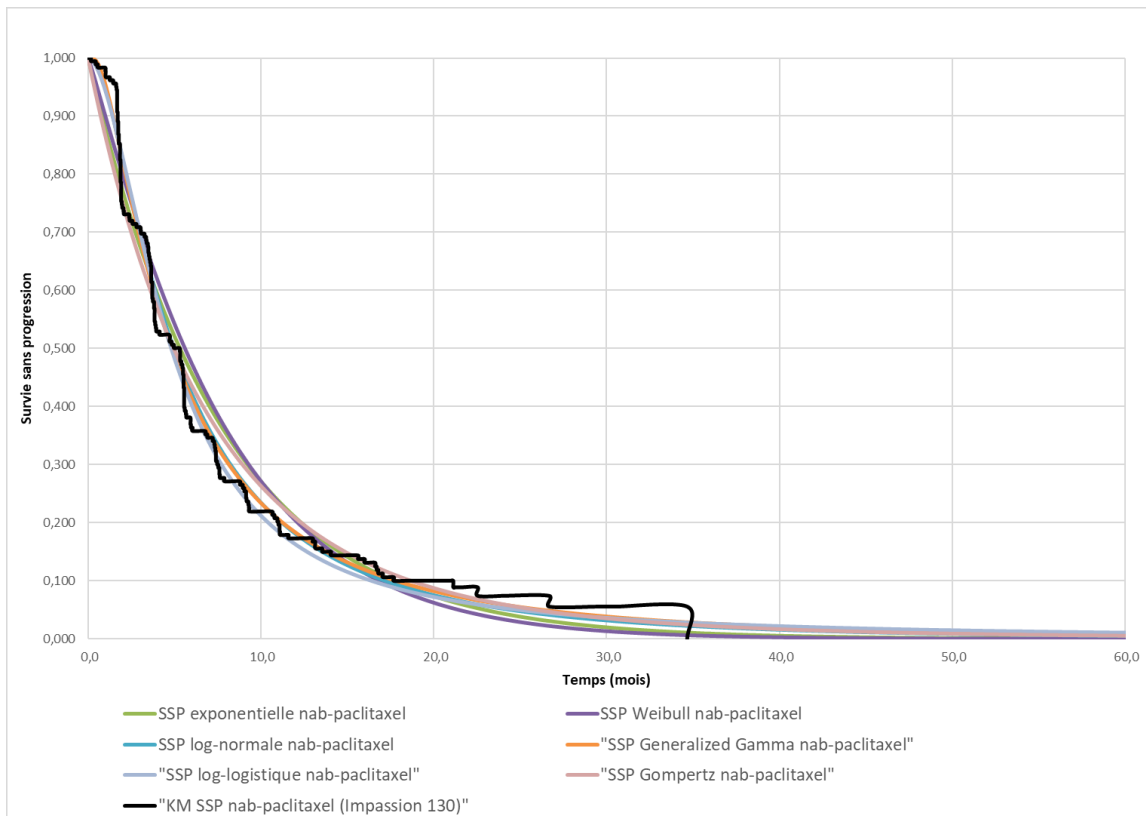
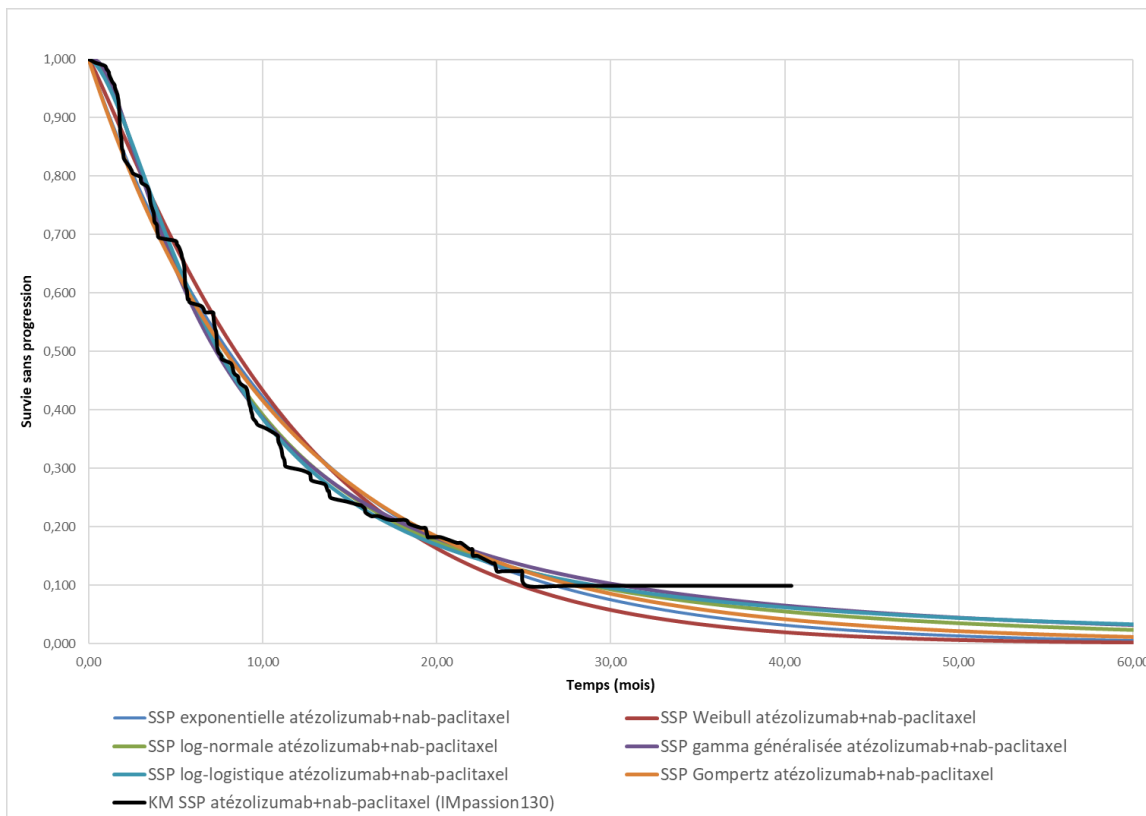


Figure 7 : Ajustement des distributions paramétriques aux courbes Kaplan-Meier de la survie sans progression du bras atezolizumab+nab-paclitaxel - population PD-L1+. Source : rapport technique de l'industriel.

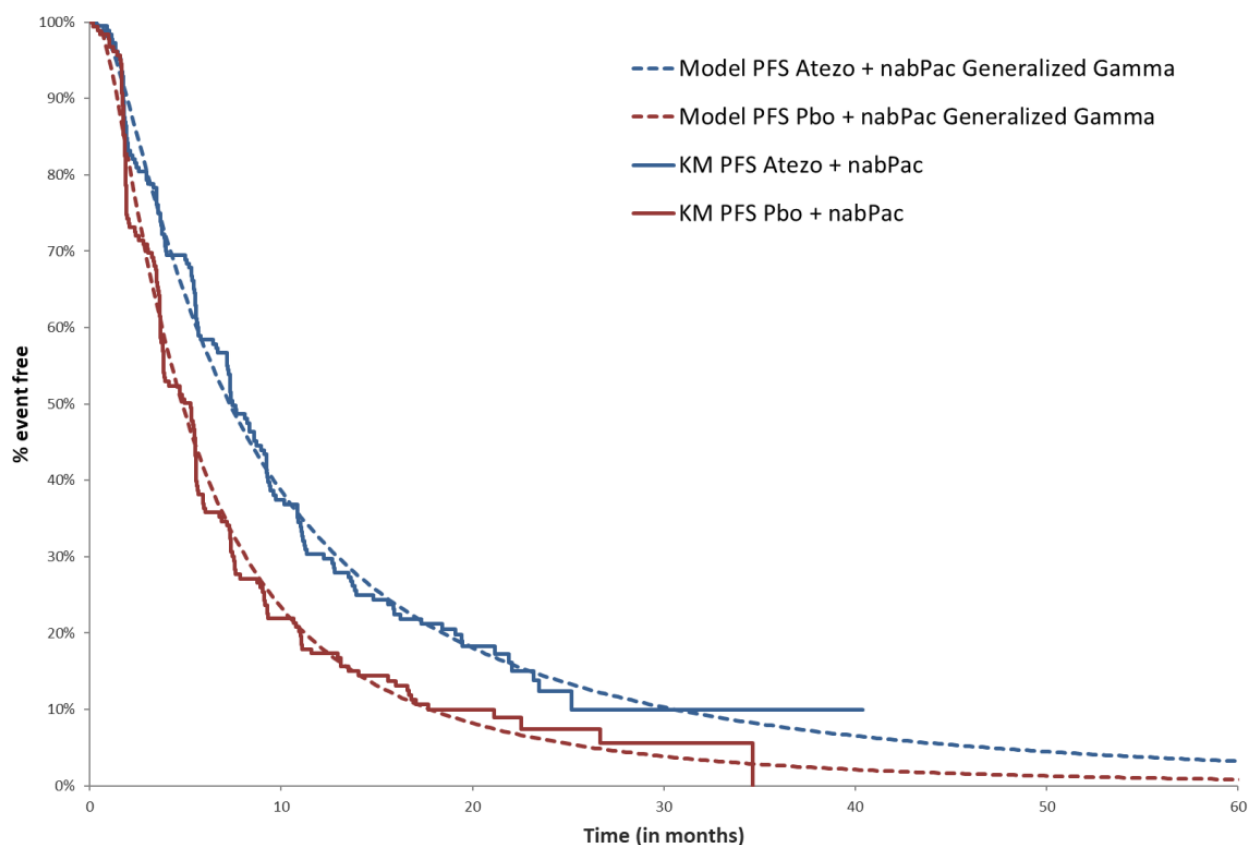


Le meilleur ajustement aux données observées sur la période de suivi de l'étude IMpassion130 (Tableau 8) est obtenu par la distribution log-normale. Cependant, la distribution gamma généralisée est retenue (Figure 8) car la distribution lognormale (en tant que « *modèle de défaillance de temps accélérée* ») ne permet pas d'appliquer un hasard ratio quel que soit le modèle de la MAR retenue.

Tableau 8 : Critères d'ajustements AIC et BIC pour la survie sans progression IMpassion 130, population PD-L1+. Source : rapport technique de l'industriel.

Distribution	Atezolizumab + nab-paclitaxel		Placebo + nab-paclitaxel	
	AIC (classement)	BIC (classement)	AIC (classement)	BIC (classement)
Exponentielle	932,42 (6)	935,64 (5)	929.19 (5)	932.4 (5)
Weibull	924,74 (4)	931,18 (4)	922.87 (4)	929.3 (4)
Log-normale	916,68 (1)	923,12 (1)	901.63 (1)	908.06 (1)
Gamma-généralisée	918,58 (2)	928,24 (3)	903.61 (3)	913.26 (3)
Log-logistique	920,53 (3)	926,97 (2)	901.98 (2)	908.41 (2)
Gompertz	931,73 (5)	938,17 (6)	931.06 (6)	937.49 (6)

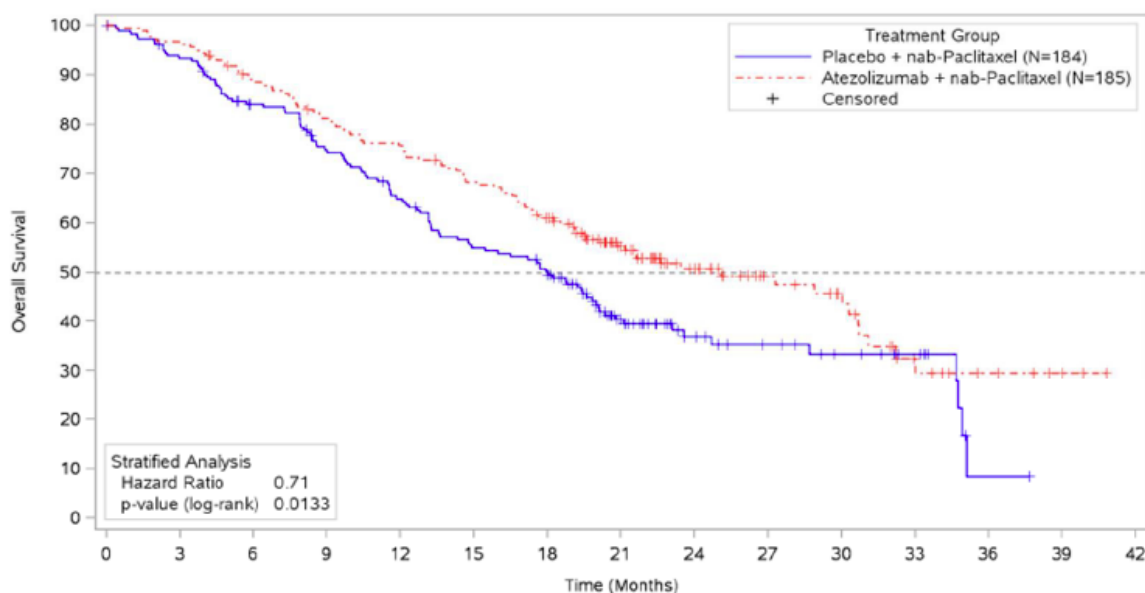
Figure 8 : Extrapolation de la survie sans Progression dans l'essai IMpassion 130 – analyse de référence. Source : rapport technique de l'industriel.



Estimation des probabilités associées à la survie globale de l'essai IMpassion 130

L'estimation de la proportion de patients en survie globale repose sur l'utilisation des données individuelles de la population PD-L1+ de l'étude IMpassion130 présentées sur la Figure 9.

Figure 9 : Courbes Kaplan-Meier de la survie globale de la population PD-L1+ (co-critère principal) lors de la seconde analyse intermédiaire au 02/01/2019. Source : rapport technique de l'industriel.



Patients remaining at risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42
Placebo	184	170	147	129	111	93	81	47	26	20	15	10	1	NE	NE	
Atezolizumab	185	177	160	145	135	121	106	69	43	28	21	10	6	3	NE	NE

RAVE Data Snapshot Date: 13FEB2019. Data Cutoff Date: 02JAN2019.

En suivant le même raisonnement utilisé pour caractériser la distribution paramétrique qui permet un meilleur ajustement des données de la survie sans progression, la distribution gamma généralisée est choisie pour extrapoler la survie globale au-delà de 3ans pour les deux bras de l'essai IMpassion 130.

Estimation des probabilités associées à la survie sans progression et à la survie globale pour les comparateurs (cf. méta-analyse en réseau).

La SG et la SSP des comparateurs sont estimées en appliquant les HR estimés via la MAR aux courbes de SG et SSP extrapolées pour nab-paclitaxel.

Validation externe des choix des extrapolation paramétriques des données de survie et leur calibration

- La survie sans progression de la population dans son ensemble n'a pas fait l'objet d'une validation externe car la SSP en vie réelle reste un critère dont la transposabilité n'est pas assurée à partir d'un essai clinique (dans un essai clinique, la survie sans progression est régulièrement évaluée, de manière systématique via l'utilisation des critères RECIST, ce qui n'est pas nécessairement le cas en vie réelle).
- Une tentative de validation externe de la survie globale a été réalisée en utilisant les données ESME avant et après 36 mois. La distribution gamma généralisée semble ajuster adéquatement les données de l'ESME jusqu'à 36 mois. L'utilisation d'une distribution gamma généralisée ou d'autres distributions (ex. distribution de Weibull) dans le cadre d'une méta-analyse « piecewise » au même titre que la réalisation des analyses de scénario (méta-analyse selon un modèle à risques proportionnels ou à polynômes fractionnaires) ne permet pas de réaliser une validité externe satisfaisante de la survie globale au-delà de 36 mois.

Estimation des probabilités associées à la survie globale des données ESME

- Pour atténuer le problème de validation externe des données de survie globale, une calibration sur les données d'ESME a été effectuée en se fondant sur la meilleure extrapolation paramétrique de la survie globale observée dans ESME selon les critères AIC et BIC et en recalculant les probabilités de transition issues de cette extrapolation.

Au regard de l'analyse de la validation externe, la distribution Gamma Généralisée permet la meilleure validité externe aux données d'ESME. **Au-delà, pour toutes les stratégies, les probabilités de transition issues de l'extrapolation paramétrique log-logistique de la survie globale d'ESME sont privilégiées.** Cela permet en outre d'écarter l'hypothèse de maintien d'effet sur la survie globale du traitement évalué atezolizumab + nab-paclitaxel.

Analyse HAS

Les méthodes de sélection des modèles paramétriques pour ajuster et extrapoler les courbes de survie (survie sans progression et survie globale) sont claires et recevables. Les valeurs des critères d'ajustement AIC et BIC sont systématiquement renseignées.

Le choix d'extrapoler le bras atezolizumab+nab-paclitaxel directement à partir des données de l'essai et non via les HR de la MAR comme pour les autres comparateurs est hétérogène et n'est pas justifié. Aucun argumentaire ou description de ce choix n'est présenté et il n'est pas non plus exploré en AS.

La calibration des données de SG en utilisant les données ESME n'est pas explicitée (absence de justification de la formule de calcul des probabilités de transition de décès).

5.3.5. Estimation d'occurrence des événements intercurrents

► Arrêts de traitement

- Stratégie : atezolizumab + nab-paclitaxel
L'estimation de la durée de traitement (DDT) repose sur les données *time to off-treatment* pour atezolizumab et pour nab-paclitaxel observées au cours de l'étude IMpassion130 dans la population PD-L1+.
La distribution exponentielle a été sélectionnée en analyse de référence car il s'agit de la distribution offrant le meilleur ajustement aux données de durée de traitement d'atezolizumab. Afin d'utiliser la même distribution paramétrique, la distribution exponentielle a été également sélectionnée en analyse de référence afin d'extrapoler la durée de traitement de nab-paclitaxel.
- Les comparateurs :
 - Dans un premier temps, la durée de traitement est modélisée en extrapolant la DDT dans l'essai IMpassion 130 de nab-paclitaxel (selon une loi exponentielle).
 - Dans un second temps, les DDT des différents comparateurs externes à IMpassion 130 sur la base de la DDT de nab-paclitaxel sont extrapolées en utilisant les résultats de la MAR sur la SSP du scénario de référence. Les HR instantanés de SSP, à chaque cycle, des traitements paclitaxel, bevacizumab+paclitaxel et capecitabine vs nab-paclitaxel ont été calculés puis appliqués à la DDT de nab-paclitaxel pour extrapoler des DDT pour les trois comparateurs externes de l'analyse. Les extrapolations des DDT pour les comparateurs retenus (paclitaxel, bavacizumab+paclitaxel et capecitabine) sont visualisés dans les graphiques ci-dessous.

Figure 10 : Comparaison SSP et DDT extrapolées pour le paclitaxel. Source : rapport technique de l'industriel.

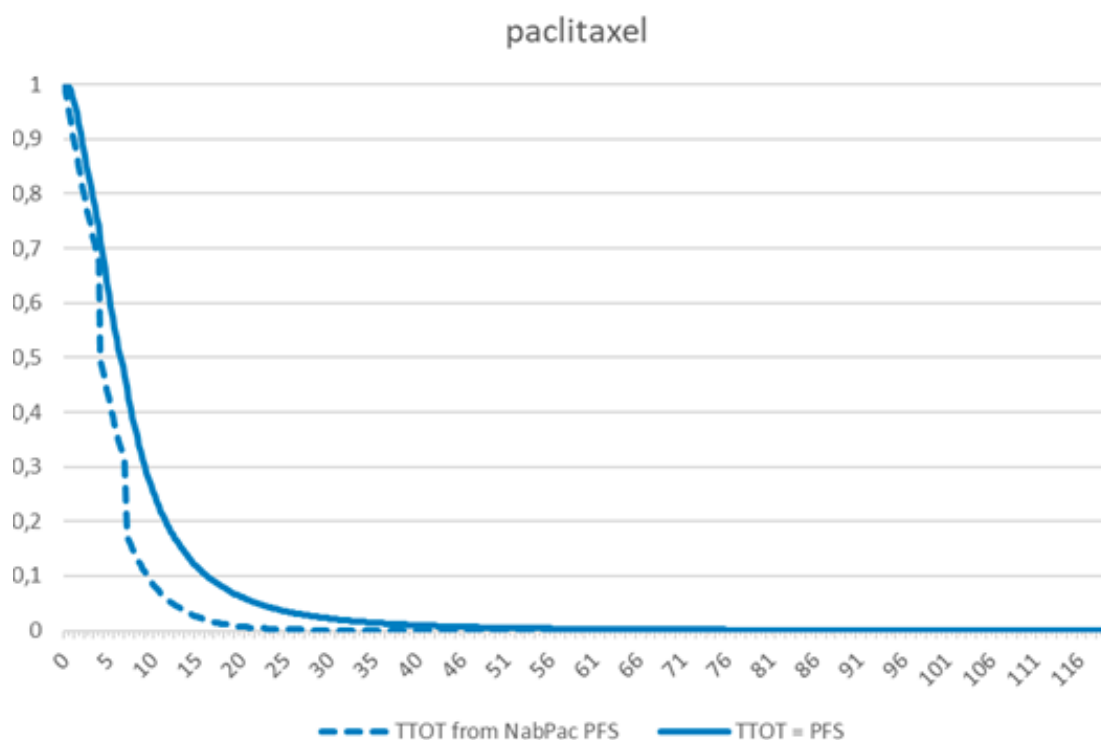


Figure 11 : Comparaison SSP et DDT extrapolées pour bevacizumab + paclitaxel. Source : rapport technique de l'industriel.

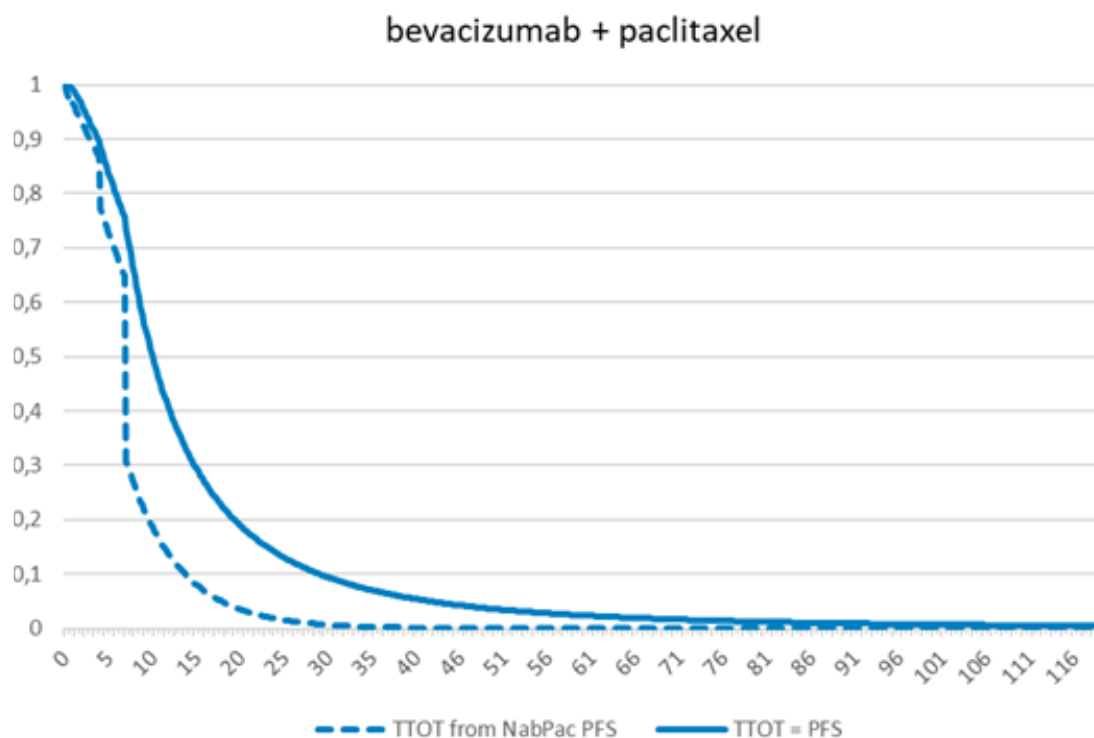
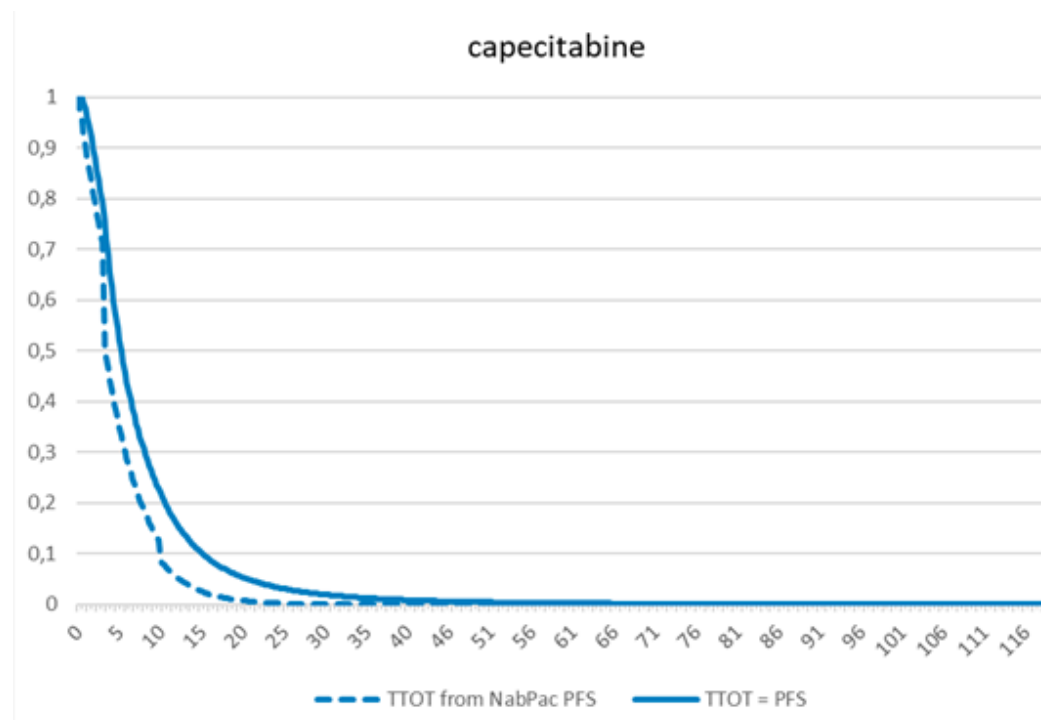


Figure 12 : Comparaison SSP et DDT extrapolées pour la capecitabine. Source : rapport technique de l'industriel.



Quatre analyses en scénarios sont réalisées pour tester l'impact des différentes hypothèses selon que l'on fait l'hypothèse d'un traitement jusqu'à progression pour atezolizumab+nab-paclitaxel ou d'une prise en compte de la durée de traitement et selon que l'on fait la même hypothèse pour les comparateurs externes ou bien que l'on extrapole les durées de traitements à partir de celle du nab-paclitaxel en utilisant la MAR sur la SSP.

► Événements indésirables

Sélection

Le Tableau 9 ci-dessous présente les sources mobilisées pour la sélection des EI des différents traitements modélisés.

Tableau 9 : Source des EI modélisés. Source : rapport technique de l'industriel.

Traitement	Source
Atezolizumab + nab-paclitaxel	Essai IMpassion130, population PD-L1+
Capécitabine	MAR sur la tolérance
Paclitaxel	Application d'un effet relatif à la fréquence observée pour atezolizumab + nab-paclitaxel
Bevacizumab + paclitaxel	

Cause des EI

Pour les traitements pris en compte dans l'analyse, la cause des EI retenus dans la modélisation - EI toutes cause ou liés au traitement uniquement - n'a pas été précisée.

Grade des EI

Les EI de grade 3 à 5 ont été considérés dans la modélisation. Les EI de grade 1-2 n'ont pas été inclus sur l'argument qu'ils sont associés à une prise en charge moins importante et ont un impact plus faible en termes de coûts et de qualité de vie.

Seuil de sélection

Les EI modélisés ont été sélectionnés à partir d'une fréquence de survenue supérieure à 1% dans au moins un des deux bras de l'essai IMpassion130, dans la population PD-L1+.

A ce seuil, 45 types d'EI ont été considérés dans le modèle. Ces mêmes EI ont été retenus pour les autres traitements de l'analyse d'efficacité non étudiés dans l'essai IMpassion 130 (capécitabine, paclitaxel et bevacizumab+paclitaxel). Les EI sélectionnés et leur fréquence observée dans l'essai IMpassion 130 sont présentés Tableau 10.

Tableau 10 : EI sélectionnés et fréquence de survenue dans l'essai IMpassion 130. Source : rapport technique de l'industriel.

EI	Atezolizumab + nab-paclitaxel	Nab-paclitaxel
Augmentation de l'alanine aminotransférase	3,8%	2,8%
Alopécie	1,6%	0,6%
Anémie	4,3%	3,9%
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	3,8%	3,3%
Asthénie	1,1%	1,1%
Hépatite auto-immune	1,6%	0,0%
Augmentation de la phosphatase alcaline dans le sang	1,1%	0,6%
Douleurs osseuses	1,1%	0,0%
Cellulite	1,6%	0,6%
Colite	1,6%	0,6%
Constipation	1,1%	0,6%
Diminution de l'appétit	1,1%	1,1%
Diarrhée	3,2%	3,3%
Dyspnée	2,7%	0,6%
Fatigue	8,6%	8,3%
Neutropénie fébrile	3,2%	1,7%
Augmentation de la gamma-glutamyl transférase	1,6%	0,6%
Détérioration générale de la santé physique	1,1%	0,0%
Hépatite	1,1%	0,6%

El	Atezolizumab + nab-paclitaxel	Nab-paclitaxel
Hypertension	0,0%	1,1%
Hypokaliémie	1,1%	1,7%
Hyponatrémie	0,5%	1,1%
Leucopénie	4,3%	2,8%
Diminution du nombre de lymphocytes	2,7%	0,6%
Lymphopénie	2,2%	1,1%
Inflammation des muqueuses	2,2%	1,1%
Faiblesse musculaire	1,6%	0,0%
Myalgie	0,5%	1,1%
Nausée	2,2%	2,8%
Neuropathie périphérique	13,5%	6,6%
Neutropénie	20,0%	19,3%
Diminution du nombre de neutrophiles	11,4%	8,3%
Œdème périphérique	0,5%	2,8%
Paresthésie	1,1%	0,6%
Neuropathie motrice périphérique	1,6%	0,0%
Neuropathie sensorielle périphérique	4,9%	4,4%
Diminution de la numération plaquettaire	1,1%	0,6%
Epanchement pleural	0,0%	1,1%
Pneumonie	2,7%	1,1%
Polyneuropathie	3,2%	1,7%
Pyrexie	0,5%	1,1%
Rash	1,6%	1,1%
Vomissements	1,1%	1,7%
Poids diminué	1,1%	0,0%
Diminution du nombre de globules blancs	4,3%	2,8%

Les EI retenus et modélisés représentent 78% des EI de grade 3 à 5 observés pour le bras atezolizumab + nab-paclitaxel dans l'essai IMpassion 130.

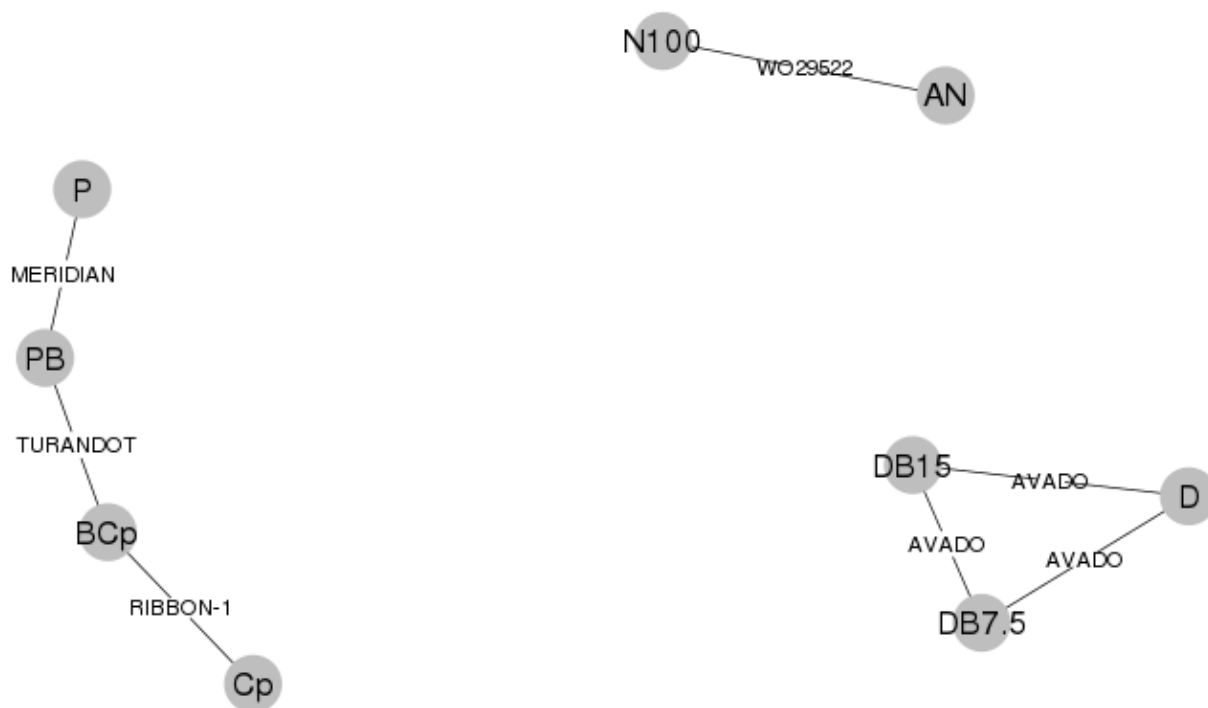
Méthode d'estimation des probabilités

Compte tenu du nombre d'EI de grade 3 à 5 sélectionnées (n=243) comparativement à ceux observés dans l'essai IMpassion 130 (n=310), des coefficients d'ajustement ont été intégrés dans le modèle afin de refléter au mieux le profil de tolérance de l'association atezolizumab + nab-paclitaxel et tenter de limiter les biais potentiels liés à la méthode de sélection des EI. Ces coefficients d'ajustement ont été calculés pour chaque type d'EI modélisés pour l'association atezolizumab + nab-paclitaxel afin d'aboutir au nombre total d'EI de grade 3 à 5 observés dans l'essai IMpassion 130 (n=310) à partir du nombre d'EI considérés dans le modèle. Les probabilités d'occurrence des EI ainsi calculées et modélisées pour atezolizumab+nab-paclitaxel sont présentées Tableau 11.

Pour les autres traitements intégrés dans l'analyse de l'efficacité, une MAR a été conduite sur la tolérance. Les essais inclus dans cette MAR étaient : AVADO, IMpassion130 (WO29522), MERIDIAN, RIBBON-1 et TURANDOT et sont présentées dans le réseau Figure 13. Du fait de la déconnexion du réseau, deux MAIC (matching adjusted comparisons) ont été conduites :

- l'essai MERIDIAN a été utilisé pour conduire une comparaison ajustée entre atezolizumab + nab-paclitaxel et paclitaxel ;
- l'essai AVADO a été utilisé pour conduire une comparaison ajustée entre atezolizumab + nab-paclitaxel et docétaxel.

Figure 13 : Réseau d'études incluses pour la MAR sur la tolérance. Source : annexes du rapport technique de l'industriel.



Légende : PB : bevacizumab+paclitaxel, P : paclitaxel, BCp : bévacizumab+cpécitabine, Cp : capécitabine, D : docétaxel, DB15 : docétaxel+bevacizumab 15mg/kg, DB 7,5 : docétaxel+bevacizumab 7,5mg/kg, N100 : nab-paclitaxel, AN : atezolizumab+nab-paclitaxel.

Figure 14 : Réseau de la MAR pour la tolérance après les comparaisons ajustées. Source : annexes du rapport technique de l'industriel.

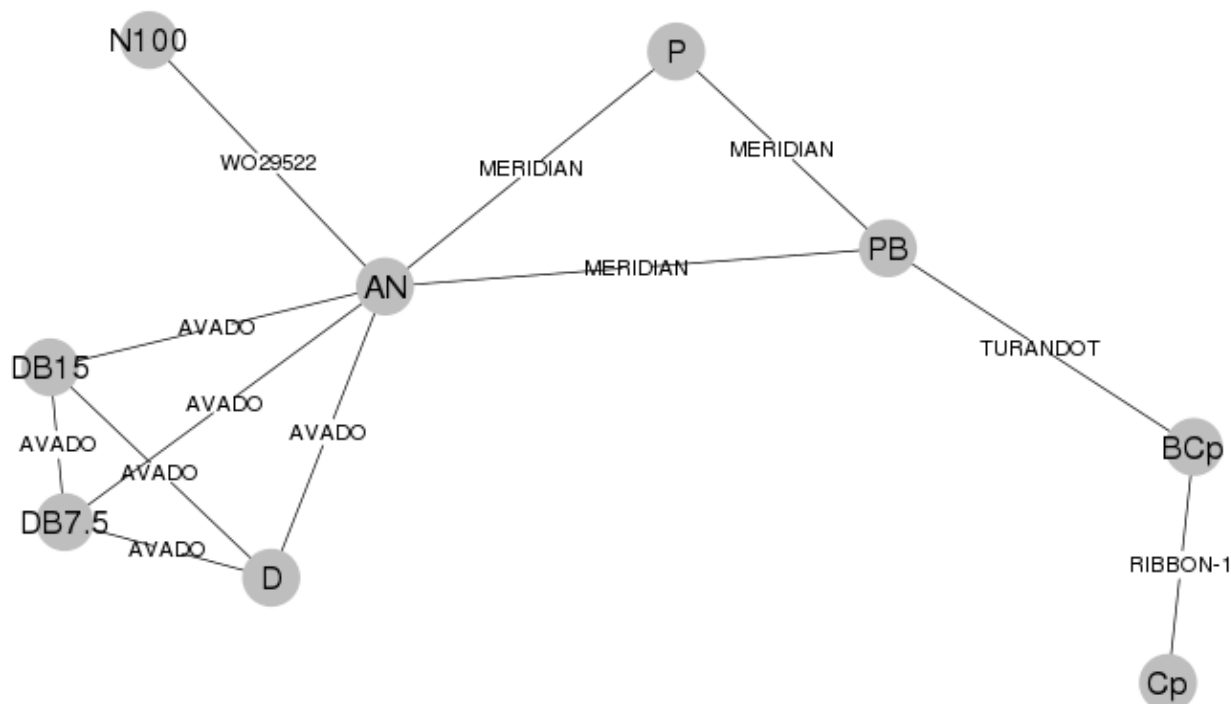
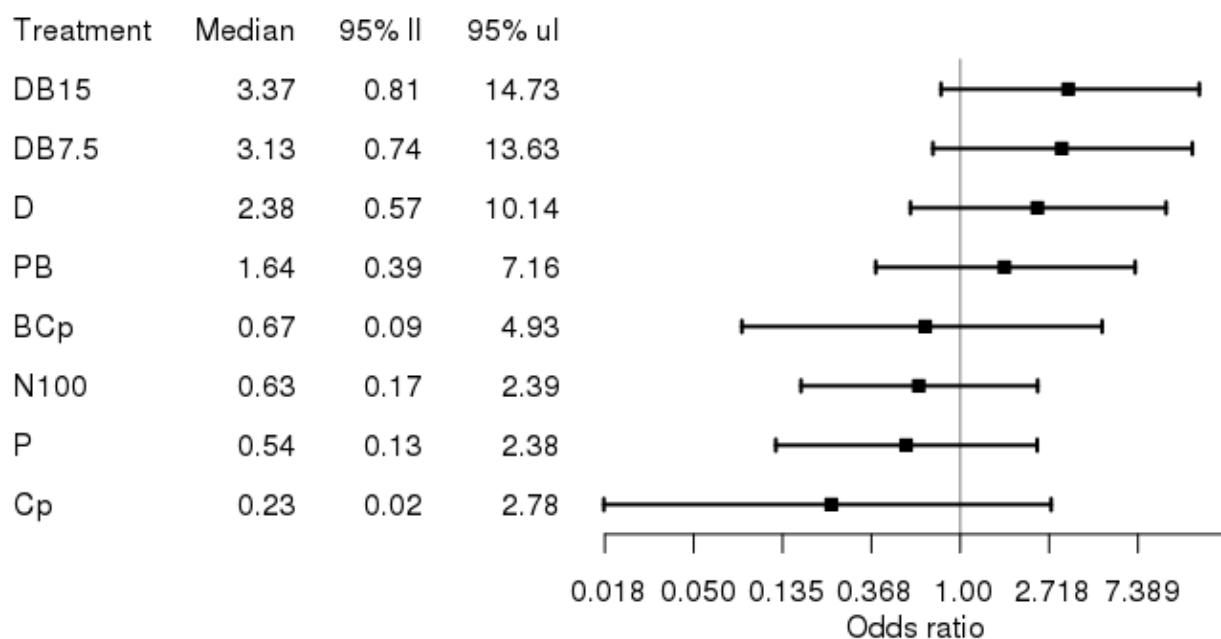


Figure 15 : Résultats de la comparaison indirecte sur la tolérance. Source : rapport technique de l'industriel.

Les fréquences des EI de chaque stratégie ont donc été calculées en multipliant les fréquences des EI associés à atezolizumab + nab-paclitaxel (ajustées pour prendre en compte l'ensemble des EI observés) par l'odd ratio issu de la MAR. Les fréquences de survenue ainsi obtenues et finalement modélisées sont présentées dans le Tableau 11.

Les fréquences de survenue des EI modélisés sont appliquées en une fois au premier cycle du modèle pour comptabiliser les coûts et la perte de qualité de vie liés à ces EI.

Tableau 11 : Fréquences de survenue des EI ajustées et modélisées. Source : rapport technique de l'industriel.

EI	Atezolizumab + nab-paclitaxel	Paclitaxel	Capécitabine	Bevacizumab+paclitaxel
Augmentation de l'alanine aminotransférase	4,8%	1,1%	2,6%	7,9%
Alopécie	2,1%	0,5%	1,1%	3,4%
Anémie	5,5%	1,3%	3,0%	9,0%
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	4,8%	1,1%	2,6%	7,9%
Asthénie	1,4%	0,3%	0,7%	2,3%
Hépatite auto-immune	2,1%	0,5%	1,1%	3,4%
Augmentation de la phosphatase alcaline dans le sang	1,4%	0,3%	0,7%	2,3%
Douleurs osseuses	1,4%	0,3%	0,7%	2,3%
Cellulite	2,1%	0,5%	1,1%	3,4%
Colite	2,1%	0,5%	1,1%	3,4%
Constipation	1,4%	0,3%	0,7%	2,3%
Diminution de l'appétit	1,4%	0,3%	0,7%	2,3%
Diarrhée	4,1%	1,0%	2,2%	6,8%
Dyspnée	3,4%	0,8%	1,9%	5,7%

El	Atezolizumab + nab-paclitaxel	Paclitaxel	Capécitabine	Bevacizumab+paclitaxel
Fatigue	11,0%	2,5%	6,0%	18,1%
Neutropénie fébrile	4,1%	1,0%	2,2%	6,8%
Augmentation de la gamma-glutamyl transférase	2,1%	0,5%	1,1%	3,4%
Détérioration générale de la santé physique	1,4%	0,3%	0,7%	2,3%
Hépatite	1,4%	0,3%	0,7%	2,3%
Hypertension	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Hypokaliémie	1,4%	0,3%	0,7%	2,3%
Hyponatrémie	0,7%	0,2%	0,4%	1,1%
Leucopénie	5,5%	1,3%	3,0%	9,0%
Diminution du nombre de lymphocytes	3,4%	0,8%	1,9%	5,7%
Lymphopénie	2,8%	0,6%	1,5%	4,5%
Inflammation des muqueuses	2,8%	0,6%	1,5%	4,5%
Faiblesse musculaire	2,1%	0,5%	1,1%	3,4%
Myalgie	0,7%	0,2%	0,4%	1,1%
Nausée	2,8%	0,6%	1,5%	4,5%
Neuropathie périphérique	17,2%	4,0%	9,3%	28,3%
Neutropénie	25,5%	5,9%	13,8%	41,8%
Diminution du nombre de neutrophiles	14,5%	3,3%	7,8%	23,7%
Œdème périphérique	0,7%	0,2%	0,4%	1,1%
Paresthésie	1,4%	0,3%	0,7%	2,3%
Neuropathie motrice périphérique	2,1%	0,5%	1,1%	3,4%
Neuropathie sensorielle périphérique	6,2%	1,4%	3,4%	10,2%
Diminution de la numération plaquettaire	1,4%	0,3%	0,7%	2,3%
Epanchement pleural	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Pneumonie	3,4%	0,8%	1,9%	5,7%
Polyneuropathie	4,1%	1,0%	2,2%	6,8%
Pyrexie	0,7%	0,2%	0,4%	1,1%
Rash	2,1%	0,5%	1,1%	3,4%
Vomissements	1,4%	0,3%	0,7%	2,3%
Poids diminué	1,4%	0,3%	0,7%	2,3%
Diminution du nombre de globules blancs	5,5%	1,3%	3,0%	9,0%

Analyse de la HAS

Grade des EI modélisés

Le choix de ne retenir que les EI de grade supérieur ou égal à 3 est discutable et peu justifié. En effet, les EI de grade 1-2, bien que ne nécessitant généralement pas d'hospitalisation, peuvent également avoir une influence sur les résultats tant en termes de qualité de vie que de coûts étant donné leur occurrence qui peut être élevée. Dans l'essai IMpassion 130, 99,3% des patients du bras atezolizumab+nab-paclitaxel avaient eu au moins un EI et 50% un EI de grade 3 à 5. Exclure les EI de grade 1-2 revient à ne pas tenir compte de près de la moitié des EI survenus pour le traitement évalué (sans compter les EI survenant plus d'une fois).

Population d'analyse retenue pour la tolérance

L'industriel précise dans son rapport technique que les profils de tolérance de l'association atezolizumab+nab-paclitaxel sont comparables entre la population de patients PD-L1<1% et PD-L1 ≥1% (population de l'indication revendiquée au remboursement). Dès lors, il aurait pu paraître acceptable d'utiliser l'ensemble des données de l'essai IMpassion 130 afin de gagner en précision au vu des effectifs, sous l'hypothèse que la tolérance ne dépend pas du statut PD-L1. L'industriel justifie de ne pas retenir cette approche compte tenu que dans la population PD-L1<1% « atezolizumab n'a montré aucune efficacité, la durée d'exposition au produit est plus courte que dans la population. Bien que les profils de tolérance soient comparables, il est donc attendu que les fréquences moyennes des EI associés à atezolizumab soit minorées et de ce fait que cette hypothèse soit favorable au produit évalué. » Sous cet argument, le choix retenu par l'industriel apparaît effectivement acceptable et conservateur. Toutefois, les fréquences moyennes des EI auraient à minima pu être présentées dans la population totale de l'essai et la population d'analyse (PD-L1 ≥1%) afin d'objectiver cet argument.

Estimation des fréquences d'EI pour les traitements comparés

● *Méthode d'ajustement*

Aucune présentation des EI observés dans les essais pour les comparateurs n'a été fournie et aucune analyse utilisant ces données n'a été produite ne serait-ce qu'à titre exploratoire. L'absence de ces informations ne permet pas de juger de la représentativité des profils de tolérance modélisés pour les comparateurs.

L'argument pour ne pas utiliser de comparaison non ajustée des profils de tolérance mais préférer un MAR est acceptable pour l'analyse de référence. Cependant, l'absence de présentation d'une analyse fondée sur les EI observés dans les essais pour les comparateurs aurait permis de discuter et valider les résultats de l'analyse de référence.

Un second argument avancé par l'industriel est un éventuel biais du fait des durées de suivi hétérogènes entre les différents essais à mobiliser pour estimer la fréquence de survenue des EI pour les comparateurs. D'une part ces durées ne sont pas présentées, ce qui ne permet pas d'apprécier cette hétérogénéité. De plus, l'industriel considérant que les EI apparaissent généralement dans les premières semaines de suivi de essais (d'où la modélisation des EI au 1^{er} cycle de la modélisation), lors de la phase d'instauration du traitement et non la phase de suivi à plus long terme, l'argument de la durée de suivi est discutable. D'autre part, ces mêmes essais et fréquences de survenues non ajustées sur une éventuelle hétérogénéité de durée de suivi sont utilisés dans la MAR retenue pour l'analyse de référence. Le biais évoqué ne peut donc pas être écarté pour la méthode retenue

en analyse de référence qui n'est finalement pas testée en analyse de sensibilité à partir des données provenant des sources initiales.

- *Choix du traitement de référence*

Les odds ratios estimés dans la MAR afin de dériver les profils de tolérance des comparateurs sont appliqués au bras atezolizumab+nab-paclitaxel de l'essai IMpassion 130. Ce choix n'est pas cohérent avec la méthode retenue et préconisée pour l'analyse de référence sur l'estimation de la survie (application des HR de la MAR sur la survie au traitement de référence nab-paclitaxel). De plus, la sélection des EI à modéliser a reposé sur fréquence de survenue dans le bras nab-paclitaxel en plus du bras atezolizumab+nab-paclitaxel de l'essai IMpassion 130. De ce fait certains EI sélectionnés n'apparaissant que dans le bras nab-paclitaxel (non utilisé pour la modélisation de la tolérance) ne sont de fait pas intégrés (hypertension, épanchement pleural). En outre, cette méthode ne permet pas de modéliser d'éventuels EI spécifiques à l'un des traitements comparés : les mêmes EI sont modélisés pour l'ensemble des traitements, seule leur fréquence de survenue est modulée. Un EI n'ayant été observé que dans le bras atezolizumab+nab-paclitaxel et retenu pour la modélisation sera imputé aux autres traitements comparés même s'il n'a pas été observé pour ces traitements. L'absence de présentation des EI observés pour les comparateurs ne permet d'évaluer le nombre d'EI relevant potentiellement de cette situation.

- *Exploration de la méthode retenue*

L'approche retenue en analyse de référence (estimation de la tolérance des comparateurs à partir des odds ratios estimés dans la MAR appliqués au EI sélectionnés pour le bras atezolizumab+nab-paclitaxel de l'essai IMpassion 130) a été utilisée pour estimer la fréquence de survenue des EI du bras nab-paclitaxel. Ces fréquences calculées selon cette méthode ont été comparées aux fréquences effectivement observées dans l'essai IMpassion 130. Il en ressort que cette approche sous-estime la survenue des EI pour la stratégie nab-paclitaxel. L'industriel juge la différence négligeable. Elle s'ajoute toutefois aux différentes limites pointées ci-dessus sur la modélisation des EI : exclusion des EI de grade 1-2 (représentant 50% des EI observés pour le traitement évalué), pas d'exploration de la méthode d'ajustement à partir des données de tolérances brutes (non présentées pour les comparateurs), traitement de référence retenu sur la tolérance discordant avec le choix fait pour la modélisation de la survie, pas prise en compte d'EI spécifiques aux traitements modélisés. **L'ensemble de ces choix génère des incertitudes sur la fiabilité de la méthode de modélisation des EI qui n'a pas été suffisamment explorée et justifiée.**

La prise en compte des EI au premier cycle de modélisation uniquement est une simplification, a priori conservatrice, mais qui aurait pu être justifiée avec le temps de survenue dans des EI observés dans les essais cliniques et leur durée de résolution.

5.4. Mesure et valorisation des états de santé

5.4.1. Sources de données

Essai IMpassion 130

L'essai IMpassion 130 est la source de données privilégiée par l'industriel pour la valorisation les états de santé. L'évaluation de la qualité de vie des patients était un critère secondaire de l'essai. Les valeurs d'utilité ont été estimées à partir des réponses au questionnaire EQ-5D-5L administrés aux patients durant l'étude. Les questionnaires étaient administrés à chaque cycles de 4 semaines pendant la durée de l'essai. Le taux de complétion des questionnaires EQ-5D au regard du nombre de patients toujours dans l'étude est supérieur à 82% pour la majorité des cycles d'administration du questionnaire. Le détail est présenté Tableau 13.

La matrice de pondération fondée sur les préférences françaises conçue à partir de la version à 3 niveaux de l'échelle EQ-5D (EQ-5D-3L), seule matrice française disponible à la date de rédaction du rapport, a été utilisée pour estimer les valeurs moyennes d'utilité⁴. Pour se faire, une première étape a consisté en un mapping des résultats des questionnaires EQ-5D-5L de l'étude IMpassion130 en résultats EQ-5D-3L en utilisant la fonction de Van Hout et al.⁵ Les réponses aux questionnaires EQ-5D-5L ainsi converties en 3L ont ensuite pu être valorisées en utilité via la matrice de pondération fondée sur les préférences françaises.

Un modèle à effet mixte a été utilisé afin de dériver des valeurs d'utilité par états de santé, à partir des réponses aux questionnaires valorisées en utilité. Dans ce modèle le sujet était considéré comme un facteur aléatoire, les facteurs fixes de la régression étaient le bras de traitement, le statut de la mesure pré- versus post-progression. Il a été identifié que l'âge n'avait pas d'effet dans la régression, cette variable a donc été omise de l'analyse.

La valeur de l'utilité était la même en post-progression pour les deux bras de traitements de l'essai IMpassion 130 (atezolizumab+nab-paclitaxel et nab-paclitaxel). Les valeurs finalement obtenues et intégrées à la modélisation sont présentées dans le Tableau 12.

Tableau 12 : Valeurs d'utilité issues de l'essai IMpassion 130 par état de santé (matrice de pondération française). Source rapport : technique de l'industriel.

	Valeur moyenne	Ecart type	IC 95%
Survie pré-progression	0,686	0,013	[0,660 ; 0,713]
Survie post-progression	0,580	0,013	[0,553 ; 0,606]

⁴ Chevalier J, de Pourville G. Valuing EQ-5D using time trade-off in France. Eur J Health Econ. 2013 Feb;14(1):57-66.

⁵ van Hout B, Janssen MF, Feng Y-S, Kohlmann T, Busschbach J, Golicki D, et al. Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res. 2012;15(5):708-15.

Tableau 13: Nombre de questionnaires EQ-5D disponibles au cours du temps dans l'essai IMpassion 130. Source : rapport technique de l'industriel.

Cycle (de 4 semaines)	Bras atezolizumab+nab-paclitaxel		Bras nab-paclitaxel	
	Patients suivis (% par rapport à l'inclusion)	Questionnaires remplis (% de pa- tients suivis)	Patients suivis (% par rapport à l'inclusion)	Questionnaires remplis (% de pa- tients suivis)
Cycle 1	185 (100%)	166 (89,7%)	184 (100%)	161 (87,5%)
Cycle 2	182 (98,4%)	159 (87,4%)	176 (95,7%)	155 (88,1%)
Cycle 3	169 (91,4%)	145 (85,8%)	158 (85,9%)	130 (82,3%)
Cycle 4	151 (81,6%)	137 (90,7%)	126 (68,5%)	113 (89,7%)
Cycle 5	141 (76,2%)	120 (85,1%)	110 (59,8%)	92 (83,6%)
Cycle 6	128 (69,2%)	110 (85,9%)	87 (47,3%)	82 (94,3%)
Cycle 7	116 (62,7%)	97 (83,6%)	81 (44,0%)	66 (81,5%)
Cycle 8	97 (52,4%)	86 (88,7%)	61 (33,2%)	52 (85,2%)
Cycle 9	89 (48,1%)	73 (82,0%)	54 (29,3%)	45 (83,3%)
Cycle 10	75 (40,5%)	68 (90,7%)	41 (22,3%)	40 (97,6%)
Cycle 11	66 (35,7%)	58 (87,9%)	37 (20,1%)	34 (91,9%)
Cycle 12	61 (33,0%)	53 (86,9%)	34 (18,5%)	30 (88,2%)
Cycle 13	57 (30,8%)	45 (78,9%)	31 (16,8%)	24 (77,4%)
Cycle 14	45 (24,3%)	40 (88,9%)	25 (13,6%)	22 (88,0%)
Cycle 15	36 (19,5%)	34 (94,4%)	22 (12,0%)	18 (81,8%)
Cycle 16	30 (16,2%)	27 (90,0%)	16 (8,7%)	15 (93,8%)
Cycle 17	21 (11,4%)	20 (95,2%)	10 (5,4%)	8 (80,0%)
Cycle 18	18 (9,7%)	18 (100,0%)	10(5,4%)	9 (90,0%)
Cycle 19	15 (8,1%)	14 (93,3%)	8 (4,3%)	6 (75,0%)
Cycle 20	13 (7,0%)	11 (84,6%)	7 (3,8%)	6 (85,7%)
Cycle 21	13 (7,0%)	8 (61,5%)	5 (2,7%)	4 (80,0%)
Cycle 22	8 (4,3%)	7 (87,5%)	5 (2,7%)	4 (80,0%)
Cycle 23	7 (3,8%)	6 (85,7%)	5 (2,7%)	4 (80,0%)
Cycle 24	7 (3,8%)	7 (100,0%)	4 (2,2%)	3 (75,0%)
Cycle 25	7 (3,8%)	7 (100,0%)	4 (2,2%)	3 (75,0%)
Cycle 26	6 (3,2%)	4 (66,7%)	4 (2,2%)	2(50,0%)
Cycle 27	6 (3,2%)	4 (66,7%)	3 (1,6%)	1 (33,3%)
Cycle 28	3 (1,6%)	2 (66,7%)	1 (0,5%)	1 (100,0%)
Cycle 29	1 (0,5%)	1 (100,0%)		
Cycle 30	2 (1,1%)	2 (100,0%)		
Cycle 31	2 (1,1%)	2 (100,0%)		
Cycle 32	2 (1,1%)	2 (100,0%)		
Cycle 33	1 (0,5%)	1 (100,0%)		
Cycle 34	1 (0,5%)	1 (100,0%)		
Cycle 35	1 (0,5%)	1 (100,0%)		

5.4.2. Méthode d'estimation et intégration des scores d'utilité

Etats de santé

Les scores d'utilité issus de l'essai IMpassion 130 par état de santé (Tableau 12) sans distinction du traitement reçu sont appliqués dans le modèle.

Pour les comparateurs non inclus dans l'essai (paclitaxel, capécitabine et bevacizumab+paclitaxel), l'industriel indique ne disposer d'aucune valeur d'utilité équivalente pour venir renseigner le modèle en pré-progression selon le traitement reçu. L'application d'une valeur d'utilité unique issue de l'essai IMpassion 130 quel que soit le traitement reçu est justifié par l'industriel pour pallier ce manque de données spécifiques.

Désutilité liée aux EI

Les désutilités et la durée des événements indésirables sont extraites de la littérature. Les sources utilisées pour documenter les désutilités associées aux EI ont été identifiées par l'intermédiaire d'une recherche bibliographique non systématique. Au total, 2 sources de données ont été mobilisées :

- L'évaluation du NICE de 2016 pour pembrolizumab dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules en 2^e ligne après une chimiothérapie à base de sels de platine⁶ ;
- L'étude de Nafees et al. 2008⁷.

Pour les EI pour lesquels aucune désutilité ou aucune durée n'a pu être identifiée, la moyenne des désutilités ou des durées des EI identifiées dans la littérature a été utilisée.

Une valeur ajustée de la désutilité de chaque événement indésirable a été calculée en prenant en compte la durée de l'événement et la durée du cycle du modèle (1 semaine) selon la formule suivante : $\text{désutilité} \times \text{durée de l'EI} / \text{durée du cycle}$

Le Tableau 14 ci-dessous récapitule les données, hypothèses et la valorisation des EI finalement intégrée à la modélisation.

Tableau 14 : Valorisation des EI en QALY. Source : rapport technique de l'industriel.

EI	Désutilité annuelle (QALY)	Source de la désutilité	Durée de l'EI (en jours)	Source de la durée	Décrément modélisé (QALY)
Anémie	-0,070	NICE	7,0	NICE	-0,070
Asthénie	-0,073	Nafees et al. 2008	9,5	Moyenne des durées identifiées	-0,099
Diarrhée	-0,047	Nafees et al. 2008	3,0	NICE	-0,020
Fatigue	-0,073	Nafees et al. 2008	32,0	NICE	-0,336
Neutropénie fébrile	-0,090	Nafees et al. 2008	7,0	NICE	-0,090
Augmentation de la gamma-glutamyl transférase	-0,062	Moyenne des désutilités identifiées	3,0	Mal rapporté (erreur)	-0,027
Hyponatrémie	-0,048	Nafees et al. 2008	7,0	NICE	-0,048
Pneumonie	-0,074	Nafees et al. 2008	7,0	Nafees et al. 2008	-0,074
<i>Rapport technique</i>	-0,062	Non précisé			-0,062
<i>Modèle Excel</i>					
Rash	-0,032	Nafees et al. 2008	12,3	NICE	-0,057

⁶ NICE. Single Technology Appraisal. Pembrolizumab for treating PD-L1-positive non-small-cell lung cancer after platinum-based chemotherapy [ID840]. Committee Papers [Internet]. 2016 juin. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta428/documents/committee-papers>

⁷ Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. Health Qual Life Outcomes. 2008;6:84.

Augmentation de l'alanine aminotransférase					
Alopécie					
Augmentation de l'aspartate aminotransférase					
Hépatite auto-immune					
Augmentation de la phosphatase alcaline dans le sang					
Douleurs osseuses					
Cellulite					
Colite					
Constipation					
Diminution de l'appétit					
Dyspnée					
Détérioration générale de la santé physique					
Hépatite					
Hypertension					
Hypokaliémie					
Leucopénie					
Diminution du nombre de lymphocytes					
Lymphopénie	-0,062	Moyenne des désutilités identifiées	9,5	Moyenne des durées identifiées	-0,085
Inflammation des muqueuses					
Faiblesse musculaire					
Myalgie					
Nausée					
Neuropathie périphérique					
Neutropénie					
Diminution du nombre de neutrophiles					
Œdème périphérique					
Paresthésie					
Neuropathie motrice périphérique					
Neuropathie sensorielle périphérique					
Diminution de la numération plaquettaire					
Epanchement pleural					
Polyneuropathie					
Pyrexie					
Vomissements					
Poids diminué					
Diminution du nombre de globules blancs					

Tableau 15 : Synthèse des données de qualité de vie intégrées à la modélisation en analyse de référence. Source : rapport technique de l'industriel.

Etat de santé	Score d'utilité	Source/justification
Survie pré-progression		
Sans toxicité, quel que soit le traitement reçu	0,686	IMpassion 130 (EQ-5D-5L) deux bras confondus
Désutilité liée aux EI (appliquée au 1 ^{er} cycle uniquement) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Atezolizumab+nab-paclitaxel ▪ Paclitaxel ▪ Capécitabine ▪ Bevacizumab+paclitaxel 	Cf Tableau 14 x fréquences d'EI spécifique à chaque traitement (Tableau 11) <ul style="list-style-type: none"> ▪ -0,167 ▪ -0,090 ▪ -0,038 ▪ -0,273 	NICE, Nafees et al. 2008. et hypothèses (valorisation et durée)
Survie post-progression		
Post-progression, quel que soit le traitement reçu pré-progression	0,580	IMpassion 130 (EQ-5D-5L) deux bras confondus

Analyse de la HAS

Les modalités de recueil des données de qualité de vie dans l'essai IMpassion 130 ont été détaillées.

Concernant le choix de valorisation des états de santé, sans distinction du traitement reçu, à partir de l'essai IMpassion 130 :

- La valorisation se fonde sur l'agrégation des données des deux bras de traitement de l'essai IMpassion 130, à savoir atezolizumab+nab-paclitaxel et nab-paclitaxel. Ce dernier n'étant pas intégré dans l'analyse présentée du fait de son absence d'utilisation en pratique courante française, **la transposabilité de ces données peut dès lors être discutée**. L'utilisation des données relatives à ce traitement, à défaut de celles des autres comparateurs de l'analyse, aurait à *minima* dû être discutée.

- **Les données disponibles pour les comparateurs intégrés dans l'analyse n'ont pas été présentées.**

- **Cette méthode n'a pas été explorée en analyse de sensibilité**, malgré la demande formulée lors de l'échange technique.

L'argument avancé par l'industriel, malgré la disponibilité des données et la faisabilité de l'analyse de sensibilité proposée (qui aurait permis d'estimer l'impact du choix de la méthode retenue pour l'analyse de référence) est que cette approche « ne permet pas de faire d'hypothèse acceptable sur les autres comparateurs issus de comparaisons indirectes pour lesquels nous ne disposons de données d'utilité équivalentes ». De plus, le choix retenu en analyse de référence est considéré conservateur par l'industriel au regard des valeurs d'utilité désagrégées par bras de traitement de l'essai IMpassion 130.

Toutefois, les données d'utilité disponibles n'ayant pas été présentées pour les comparateurs, cela ne permet pas de justifier l'argument avancé par l'industriel. Des hypothèses alternatives auraient pu être explorées à partir de ces données, permettant le cas échéant d'étayer le caractère plus « acceptable » revendiqué par l'industriel pour l'hypothèse retenue en analyse de référence.

Sans remettre en cause le choix de l'analyse de référence, conduire une analyse de sensibilité aurait permis de quantifier l'impact du choix retenu en analyse de référence et d'objectiver son caractère effectivement conservateur (une méthode alternative de prise en compte des désutilités liées aux EI aurait dû être envisagée

pour cette analyse de sensibilité, relativisant le caractère *apriori* conservateur de l'analyse).

- La désutilité liée au mode d'administration par voie IV n'a pas été formellement identifiée et intégrée en tant que telle dans la modélisation. Compte tenu que les données de qualité de vie sont issues de l'essai IMpassion 130 qui évaluait des traitements administrés par voie IV, elle peut être supposée mesurée dans l'essai et de fait intégrée dans les valeurs d'utilité par état de santé intégrées à la modélisation. Toutefois, pour la capécitabine administrée par voie orale, cette désutilité est appliquée à tort minimisant la qualité de vie pour ce traitement.

Concernant le choix de valorisation des EI :

- La valorisation en termes de qualité de vie et de perte d'utilité liée à la survenue des EI modélisés (cf. pages 48 – 49 analyse critique de la modélisation des EI) est fondée sur un rapport d'évaluation du NICE et la publication de Nafees et al. de 2008.

- Ces sources présentent des données d'utilité dans le cancer du poumon et ne sont pas spécifiques du cancer du sein et ont été valorisées par les préférences de la population anglaise. **Leur transposabilité à la présente évaluation n'est pas discutée.**

- La sélection de ces sources ne repose sur aucune revue de la littérature systématique et aucun argument pour les privilégier à d'éventuelles alternatives n'est présenté. Par ailleurs, l'industriel indique se fonder sur le rapport d'évaluation du NICE pour le pembrolizumab dans le cancer du poumon non à petites cellules en 2^e ligne post chimiothérapie à base de sels de platine, mais des rapports d'évaluation du NICE portant sur nintedanib et necitumumab sont également mentionnés dans les sources mobilisées. Dans tous les cas, les limites quant à la transposabilité de ces sources pour la présente évaluation (valorisation par les préférences anglaises et non spécificité de la pathologie étudiée) restent identiques. En outre, des erreurs et discordances concernant les sources mobilisées ont été retrouvées dans les différents documents présentés par l'industriel (réponses aux questions techniques, rapport technique et modèle Excel).

- Les hypothèses d'équivalence de valorisation des EI entre eux et de durée de résolution ne sont pas étayées ou discutées (par exemple, à partir de la littérature ou d'avis d'experts).

- **Aucune analyse de sensibilité n'a été conduite** à partir d'une méthode de valorisation alternative, sans justification acceptable, ne permettant pas d'estimer l'impact de choix discutables. Une analyse de sensibilité à partir de valeurs d'utilité spécifique des traitements administrés (et non commune par état de santé), mobilisant des valeurs estimées dans la pathologie étudiée et avec une valorisation par les préférences françaises a été proposée lors de l'échange technique et n'a pas été réalisée (cf. analyse critique ci-dessus). Une seconde analyse de sensibilité a été discutée lors de l'échange technique, proposant de mesurer la perte d'utilité des patients ayant eu un EI dans l'essai IMpassion 130 (sans distinction du traitement reçu). L'industriel n'a pas effectué cette analyse, la jugeant critiquable car reposant sur la synchronicité de la survenue d'un EI et de l'administration du questionnaire EQ-5D. L'administration ayant été prévue au protocole toutes les 4 semaines, l'industriel estime *a priori* que cette analyse n'aurait pas mis en évidence d'impact sur la qualité de vie des EI. Conduire cette analyse aurait permis de justifier cette affirmation.

Finalement, malgré la méthode décrite par l'industriel, aucune désutilité liée aux EI n'a été intégrée dans le modèle.

5.5. Mesure et valorisation des coûts

5.5.1. Coûts pris en compte

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

- Coût d'acquisition et d'administration des traitements ;
- Coût de traitement post-progression ;
- Coût du suivi des patients ;
- Coût de gestion des EI ;
- Coût de fin de vie.

Les coûts de transports ont été intégrés dans les différents postes de coûts lorsqu'un ou plusieurs trajets étaient mesurés.

Tous les coûts sont valorisés en Euro₂₀₁₉.

5.5.2. Mesure, valorisation et calcul des coûts

► Coûts d'acquisition

Les coûts d'acquisition en 1^{re} ligne de traitement et en post-progression sont mesurés et valorisés pour les stratégies médicamenteuses suivantes :

- En 1^{re} ligne de traitement : atezolizumab+nab-paclitaxel, paclitaxel, capécitabine et bevacizumab+paclitaxel ;
- En post-progression : paclitaxel, bevacizumab+taxanes, docetaxel, anthracyclines, carboplatine/cisplatine et capécitabine.

Les dosages et posologies de chaque traitement proviennent des recommandations disponibles dans les résumés des caractéristiques des produits. Tous les traitements considérés dans l'analyse sont administrés jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable.

La durée de traitement en 1^{re} ligne (pré-progression) est telle qu'estimée dans le paragraphe Estimation d'occurrence des événements intercurrents.

La durée de traitement de 2^e ligne (post-progression) a été estimée à 85 jours (source : ESME).

Un coût moyen de traitement de 2^e ligne est calculé, quel que soit le traitement reçu en 1^{re} ligne, à partir de la répartition des traitements de 2^e ligne observée dans la base ESME sur une cohorte de 1 825 patients (Tableau 16).

Tableau 16 : Répartition des traitements post-progression. Source : rapport technique de l'industriel.

Traitement de 2 ^e ligne	Répartition
Paclitaxel	12,9%
Bevacizumab+taxanes	7,1%
Docetaxel	5,0%
Anthracyclines	11,4%
Carboplatine/cisplatine	21,8%
Capécitabine	41,9%

Le coût de la seconde ligne ainsi calculé et affecté au 1^{er} cycle de post-progression.

Les coûts d'acquisition sont valorisés sur la base des prix publics toutes taxes comprises (PPTTC) disponibles sur la base des médicaments et informations tarifaires de l'assurance maladie. Les coûts

des molécules intégrées aux tarifs des GHS ne sont pas comptabilisé, leur valorisation étant supposée incluse dans le coût d'administration.

L'intégralité des traitements inclus dans l'analyse étant délivrés à l'hôpital, l'honoraire de dispensation n'est pas pris en compte.

Les hypothèses suivantes ont été utilisées pour calculer les coûts d'acquisition unitaires :

- Une hypothèse d'absence de gaspillage des reliquats est considérée pour les traitements administrés par voie intraveineuse.
- Un poids moyen de 66,5 kg et une taille moyenne de 1m67 sont pris en compte pour calculer le coût des traitements dont la dose dépend du poids ou de la surface corporelle. Ces caractéristiques correspondent à la moyenne observée pour la population de patients français de l'essai IMpassion 130.
- Le coût de la co-administration de corticoïdes avec le paclitaxel est intégré dans le coût du GHM et comptabilisé dans le coût d'administration.
- La baisse de prix de 30% applicable fin 2020 au PPTTC du bevacizumab est intégrée dans l'analyse.

Tableau 17 : Synthèse des coûts de traitements. Source : rapport technique de l'industriel.

Ligne de traitement	Traitement	Mode d'administration	Posologie	Prix PPTTC	Coût par semaine
1 ^{re} ligne	Atezolizumab	IV	840 mg à J1 et J15 tous les cycles de 28 jours	██████████ (flacon de 20 mL)	██████████
	+nab-paclitaxel		100 mg/m ² à J1, J8 et J15 tous les cycles de 28 jours	Intra-GHS	-
1 ^{re} ligne et 2 ^e ligne	Bevacizumab	IV	10 mg/kg à J1 et J15 tous les cycles de 28 jours	240,85€ (25 mg/mL flacon de 4 mL)	552,63€
	+paclitaxel			90 mg/m ² à J1, J8 et J15 tous les cycles de 28 jours	
1 ^{re} ligne et 2 ^e ligne	Capécitabine	Oral	2 500 mg/m ² de J1 à J7 tous les cycles de 21 jours	23,10€ (150 mg flacon de 10 comprimés)	119,72€
				146,86€ (500 mg flacon de 10 comprimés)	
2 ^e ligne	Docétaxel	IV	Toutes les 3 semaines	Intra-GHS	-
2 ^e ligne	Anthracyclines	IV	J1 et J8 tous les cycles de 21 jours	Intra-GHS	-
2 ^e ligne	Carboplatine/cisplatine	IV	Toutes les 4 semaines	Intra-GHS	-

► Coûts d'administration

Pour l'ensemble des thérapies administrées par voie intraveineuse, les coûts d'administration ont été estimés par le coût moyen d'un séjour pour chimiothérapie en séance (GHM 28Z07Z). L'administration en HAD ou SRR n'a pas été prise en compte car marginale d'après le rapport de l'INCa 2014 sur la situation de la chimiothérapie des cancers⁸.

La répartition de la prise en charge entre les établissements publics et privés est issue des données de l'ATIH pour l'année 2017. La chimiothérapie en séance est ensuite valorisée par l'ENC de 2016, après retranchement des coûts des produits sur la liste en sus et prise en compte des coûts de structure.

Le coût moyen d'administration actualisé est estimé à 566,46€. Il est considéré que chaque administration IV s'accompagne d'un transport sanitaire du patient.

Tableau 18 : Coûts d'administration pour le traitement administrés par voie intraveineuse. Source : rapport technique de l'industriel.

Secteur	Effectif 2017	Coût total – hors coût des molécules en sus (€ ₂₀₁₉)	Coût pondéré public/privé
Public	15 554	543,21 €	566,46 €
Privé	5 796	316,21 €	

► Coûts de suivi médicaux

L'estimation ainsi que les fréquences de consommation de ressources mobilisées dans le cadre du suivi médical des patients repose sur le Protocole d'Utilisation Thérapeutique (PUT) d'atezolizumab dans le cadre de l'ATU de cohorte octroyée le 6 août 2019 par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM).

Il est fait l'hypothèse que :

- le suivi médical est identique, quel que soit le traitement de 1^{re} ligne reçu ;
- le suivi médical est identique en survie sans progression et survie post-progression.

Un coût de transport sanitaire est considéré pour les consultations médicales et les examens d'imagerie.

Les consommations de ressources liées au suivi médical des patients sont présentées dans le Tableau 19.

⁸ INCa. Situation de la chimiothérapie des cancers - Année 2014 [Internet]. 2015 déc [cité 16 févr 2016]. (Etat des lieux et des connaissances / Soins). Disponible sur : <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Situation-de-la-chimiotherapie-des-cancers-Annee-2014>

Tableau 19 : Coûts de suivi des patients et valorisation associée. Source : rapport technique de l'industriel.

Catégorie	Examen	Fréquence	Valorisation (€ ₂₀₁₉)
Examen clinique	Consultation oncologique	Chaque cycle*	80,23€ Source : Ameli, honoraires des professionnels de santé APE en 2016 et activité des médecins APE en 2016
Bilan sanguin	Hémogramme	Chaque cycle	Source : NABM
	Plaquettes		6,75€
	Créatinine		1,62€ (sang)
	Glucose		8,10 (rénale)
	Bilirubine totale		1,35€
	ALAT		20,16€
	ASAT		2,70€
Bilan thyroïdien	TSH	Chaque cycle	15,93€
	T3 libre		
	T4 libre		
Test de grossesse	Bêta-HCG	Chaque cycle	20,25€
Forfait de prélèvement	Forfait de Prise en charge pré-analytique du Patient (FPP)	1 fois par examen biologique	4,32€
	Forfait de Sécurité pour Echantillon Sanguin (FSES)		1,35€
	Forfait de Sécurité pour Echantillon Bactériologique, Mycologique et Parasitologique (FSEBMP)		2,43€
	Prélèvements par ponction veineuse directe (TB)		3,78€
Evaluation de la réponse tumorale	IRM (QEQJ001)	Tous les 3 cycles	69,00€
	Mammographie de dépistage (QEQK004)		66,42€
	Echographie du sein (QEQM001)		41,58€
Transport sanitaire		A chaque consultation et examen (sauf biologique)	Source : rapport IGAS 2016 – TAP (VSL, taxis) uniquement 84,88€

* Cycle de 28 jours

Le coût de suivi des patients est ainsi estimé à 63,67 € par semaine.

► Coûts de prise en charge des événements indésirables

Les événements indésirables pris en compte sont les EI de grades 3 à 5, survenus au cours de l'essai IMpassion 130 dans au moins un des deux bras avec une fréquence supérieure ou égale à 1%. Ils sont considérés être tous associés à une prise en charge hospitalière.

Les EI ont été valorisés à partir du coût des GHM préalablement sélectionnés sur la base du code CIM-10 associé à l'EI comme principal motif d'hospitalisation (diagnostic principal [DP]) chez les patients atteints d'un cancer du sein (C 50 : « Tumeur maligne du sein [Cancer du sein type glande salivaire] »).

Les coûts estimés pour les EI sont appliqués aux fréquences de survenue associées à chaque événement et sont appliqués une seule fois dans le modèle.

Un coût de transport aller/retour (84,88 €) est appliqué en plus du coût hospitalier.

Tableau 20 : Coûts des événements indésirables. Source : rapport technique de l'industriel.

EI	Code CIM-10	Coût (€ ₂₀₁₉)
Augmentation de l'alanine aminotransférase	R740	1 328,50€
Alopécie	L630	1 006,07€
Anémie	D649	1 873,16€
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	R740	1 328,50€
Asthénie	R53+2	1 536,39€
Hépatite auto-immune	K759	2 236,58€
Augmentation de la phosphatase alcaline dans le sang	R748	1 098,32€
Douleurs osseuses	R522	1 593,95€
Cellulite	L039	1 806,40€
Colite	A099	1 479,88€
Constipation	K590	1 042,81€
Diminution de l'appétit	R630	3 353,76€
Diarrhée	A090	1 478,72€
Dyspnée	R060	1 253,40€
Fatigue	R53+2	1 328,50€
Neutropénie fébrile	D70	3 629,39€
Augmentation de la gamma-glutamyl transférase	R748	1 013,44€
Détérioration générale de la santé physique	R53+2	1 328,50€
Hépatite	K759	2 151,007€
Hypertension	I10	1 786,92€
Hypokaliémie	E876	2 495,05€
Hyponatrémie	E8710	3 747,15€
Leucopénie	D70	3 629,39€
Diminution du nombre de lymphocytes	D728	2 625,28€
Lymphopénie	D728	2 625,28€
Inflammation des muqueuses	K123	3 706,81€
Faiblesse musculaire	R6289	1 717,58€
Myalgie	M791	1 366,91€
Nausée	R11	1 215,89€
Neuropathie périphérique	G64	1 893,81€
Neutropénie	D70	3 629,39€
Diminution du nombre de neutrophiles	D70	3 629,39€
Œdème périphérique	R600	1 504,97€
Paresthésie	R202	1 440,41€
Neuropathie motrice périphérique	G629	1 880,44€
Neuropathie sensorielle périphérique	G608	2 484,53€

EI	Code CIM-10	Coût (€ ₂₀₁₉)
Diminution de la numération plaquettaire	D696	5 123,00€
Epanchement pleural	J90	3 152,94€
Pneumonie	J189	3 492,38€
Polyneuropathie	G64	1 893,81€
Pyrexie	R509	1 614,11€
Rash	R21	1 438,33€
Vomissements	R11	1 215,89€
Poids diminué	R634	2 340,687€
Diminution du nombre de globules blancs	D70	3 629,39€

► Coûts de fin de vie

Il est considéré que tous les patients sont pris en charge en soins palliatifs peu avant leur décès.

L'estimation du coût des soins palliatifs a été réalisée à partir du diagnostic CIM 10 de soins palliatifs Z515. Le séjour le plus associé à ce DP en 2016 correspond au GHM 23Z02Z « soins palliatifs, avec ou sans acte ». Le coût de ce séjour a été pondéré de la répartition public/privé observée pour l'année 2017 avec le code CIM-10 C50 « Tumeur maligne du sein [Cancer du sein type glande salivaire] ».

Tableau 21 : Estimation d'un coût de fin de vie. Source : rapport technique de l'industriel.

Secteur	Effectif 2017	Coût du GHM (€ ₂₀₁₉)	Coût pondéré public/privé
Public	1 677	7 662,42 €	7 285,47 €
Privé	564	6 164,63 €	

Intégration dans le modèle

Le tableau ci-dessous récapitule les coûts appliqués par poste de coût selon le traitement reçu.

Tableau 22 : Synthèse des coûts hebdomadaires intégrés dans la modélisation. Source : rapport technique de l'industriel.

Poste de coût	Atezolizumab+nab-paclitaxel	Paclitaxel	Capécitabine	Bevacizumab +paclitaxel
Acquisition				
1 ^{re} ligne	██████ €	Intra-GHS	119,72€	552,63€
2 ^e ligne (total)	2 049,23€			
Administration	566,46€ 3 semaines sur 4	566,46€	0€	566,46€ 3 semaines sur 4
Suivi	63,67€			
Gestion des EI (total)	6 215,22€	3 356,22€	1 429,23€	10 192,96€
Soins palliatifs (total)	7 285,47€			

Analyse de la HASCoût des traitements de 1^{re} ligne

→ se reporter à la critique sur la durée de traitement

L'hypothèse d'absence de perte des reliquats n'a pas été explorée en analyse de sensibilité contrairement à ce qui a été demandé et répondu en échange technique. Seul le coût d'acquisition du bevacizumab pourrait être impacté par cette hypothèse.

Coût des traitements de 2^e ligne (post progression)

L'hypothèse d'une répartition homogène des traitements post-progression quel que soit le traitement de 1^{re} ligne pour l'analyse de référence implique un retraitement par la même classe thérapeutique pour une partie des patientes qui ne semble pas justifié. L'argumentaire présenté en échange technique se référant à des soumissions précédentes avec des situation très différentes n'est pas acceptable.

Cette hypothèse a néanmoins été explorée en analyse de sensibilité dans le cadre de l'échange technique et présente un faible impact sur les résultats. Il est toutefois regrettable que la durée de traitement de 2^e ligne n'ait pas été incluse dans cette analyse car elle est attendue varier en fonction du traitement reçu. Elle semble par ailleurs faible (85 jours) au regard de l'horizon temporel de la modélisation (10 ans), ce qui risque de sous-estimer probablement les coûts post-progressions modélisés.

Coût de fin de vie

L'hypothèse faite sur le lieu de réalisation des soins palliatifs (100% hospitalier dans le modèle, versus HAD par exemple) aurait pu être documentée.

Le temps d'imputation de ce coût dans la modélisation n'est pas précisé.

5.6. Validation*Validation interne*

Un contrôle qualité a été conduit par l'industriel : vérification que les calculs mathématiques étaient corrects et cohérents avec les spécifications du modèle.

La validité interne du modèle a été évaluée par des tests fonctionnels, des tests sur les données d'entrée du modèle, tests sur des valeurs extrêmes, tests à zéro et tests de scénario.

Validation externe

Aucune validation externe n'est réalisée.

Analyse de la HAS

Aucune validation externe n'a été proposée par l'industriel. Les données ESME sont utilisées uniquement pour calibrer la survie globale observée selon les critères AIC et BIC et en recalculant les probabilités de transition issues de cette extrapolation

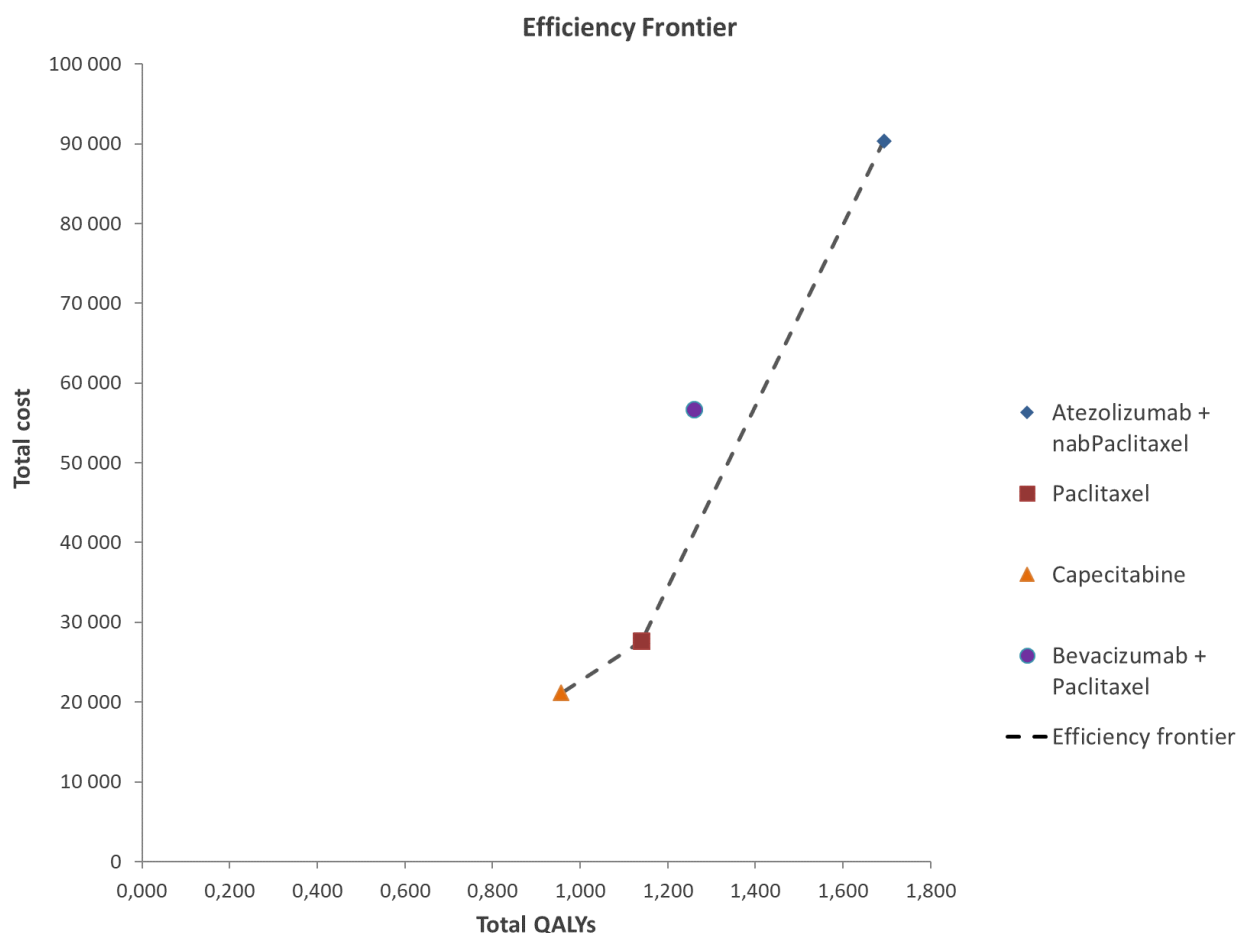
5.7. Résultats présentés par l'industriel

5.7.1. Résultats de l'étude d'efficience

Tableau 23 : Résultats d'efficience – analyse de référence. Source : rapport technique de l'industriel.

	Capécitabine	Paclitaxel	Bevacizumab +paclitaxel	Atezolizumab +nab-paclitaxel
Coût total	21 159€	27 662€	56 761€	90 346€
Années de vie	1,536	1,839	1,953	2,723
QALY	0,957	1,14	1,259	1,693
Δ Coûts	Référence	6 503€	29 099€	33 585€ (vs bevacizumab+paclitaxel) 62 684€ (vs paclitaxel)
ΔAVG		0,303	0,114	0,770 (vs bevacizumab+paclitaxel) 0,884 (vs paclitaxel)
ΔQALY		0,183	0,119	0,434 (vs bevacizumab+paclitaxel) 0,553 (vs paclitaxel)
RDCR (€/AVG)		21 462	Dominé	70 910
RDCR (€/QALY)		35 535	Dominé	113 353

Figure 16 : Frontière d'efficience – analyse de référence. Source rapport technique de l'industriel.



5.7.2. Résultats de l'analyse de coût

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

	Capécitabine	Paclitaxel	Bevacizumab +paclitaxel	Atezolizumab+nab-paclitaxel
SSP				
Acquisition	1 790€	0€	19 138€	██████
Administration	0€	13 177€	14 732€	██████
EI	1 429€	3 356€	10 193€	██████
Suivi	2 073€	2 297€	3 958€	██████
SPP				
Suivi et traitements	2 094€	2 092€	2 050€	██████
Fin de vie	13 772€	6 740€	6 690€	██████
TOTAL	21 159€	27 662€	56 761€	90 347€

5.7.3. Résultats de santé

Tableau 25 : Résultats de santé – analyse de référence. Source : rapport technique de l'industriel.

	Capécitabine	Paclitaxel	Bevacizumab +paclitaxel	Atezolizumab+nab-paclitaxel
Années de vie totales	1,536	1,839	1,953	2,723
SSP	0,624	0,691	1,191	1,074
SPP	0,912	1,148	0,761	1,649
QALY totaux	0,957	1,140	1,259	1,693
SSP	0,428	0,475	0,818	0,737
SPP	0,528	0,665	0,441	0,956

5.8. Analyse de l'incertitude

5.8.1. Incertitude liée aux choix structurants de l'évaluation

Tableau 26 : Analyses en scénarios sur les choix et hypothèses de modélisation. Source : rapport technique de l'industriel.

Hypothèse/choix méthodologique testé	RDCR (€/QALY) vs paclitaxel (pas de modification de la rontière)	Variation par rapport à l'analyse de référence
Horizon temporel	Analyses non rapportées	Analyses non rapportées
Analyses non rapportées		
Taux d'actualisation (coûts et QALY)		
0%	101 318	-10,6%
Durée de traitement		
Jusqu'à progression	141 692	+25,0%
DDT IMpassion extrapolée : fonction Weibull	114 226	+0,8%
Extrapolation de la SG ESME		
Fonction Gamma généralisée	130 619	+15,2%
Appliquée à partir de 30 mois	120 632	+6,4%
Extrapolation de la SG IMpassion 130		
Fonction Weibull	113 520	+0,1%
Extrapolation de la SSP IMpassion 130		
Fonction Weibull	115 300	+1,7%

Comparaison indirecte		
Modèle piecewise pour la SSP	117 022	+3,2%
Modèle à risques proportionnels	76 284	-32,7%
Modèle à polynômes fractionnaires	102 825	-9,3%
Distribution des traitements post-progression (L2) : Pas de retraitement possible	113 371	<0,1%
Prix d'atezolizumab :		
-20%	93 430	-17,6%
-10%	103 367	-8,8%
-5%	108 336	-4,4%
+10%	123 242	+8,7%

Les analyses faisant varier le RDCR de plus de 15% par rapport à l'analyse de référence sont :

- une durée de traitement jusqu'à progression pour l'ensemble des traitements comparés : la valeur du RDCR augmente de 25% ;
- une fonction Gamma généralisée retenue pour extrapoler la SG issue de la base ESME utilisée pour l'ensemble des traitements pour estimer la SG après 36 mois. Le choix de cette fonction augmente le RDCR de 15,2% ;
- L'analyse considérant l'hypothèse de proportionnalité des risques validée et estimant les risques relatifs des comparateurs via une MAR fondée sur des HR constants. Le choix de cette méthode diminue le RDCR de 32,7% ;
- Une variation de prix d'atezolizumab de -20% : dans cette analyse, le RDCR diminue de 17,6% par rapport à l'analyse de référence.

5.8.2. Incertitude liée aux données entrées dans le modèle

► Analyse de sensibilité déterministe

Méthode

Pour le taux d'actualisation, les bornes testées correspondent aux recommandations du guide méthodologique de la HAS. Pour la surface corporelle il s'agit d'une variation de $\pm 20\%$. Pour les autres paramètres, les 5^e et 95^e centile de la variation du paramètre selon la loi de distribution associée en analyse de sensibilité probabiliste sont retenus.

Résultats

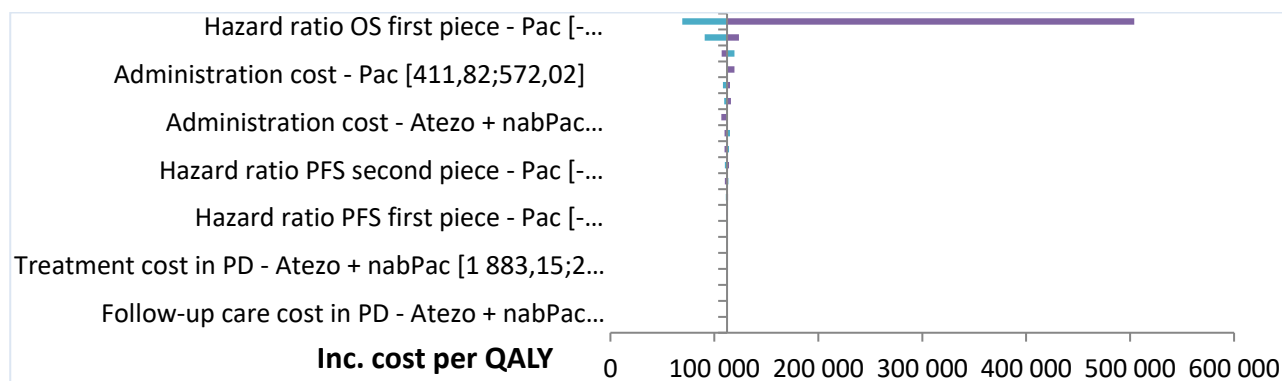
Tableau 27 : Paramètres testés dans l'analyse de sensibilité déterministe et résultats associés. Source : rapport technique de l'industriel.

Paramètre	Valeur en analyse de référence	Valeur testée	RDCR (€/QALY)	Variation par rapport à l'analyse de référence
Taux d'actualisation - QALY	4%	2,5%	107 917	-4,8%
		6,0%	120 563	+6,4%
Taux d'actualisation - Coûts	4%	2,5%	114 229	+0,8%
		6,0%	112 142	-1,1%
Surface corporelle	1,67m ²	1,34m ²	113 312	<0,1%
		2,00m ²	113 398	<0,1%
HR SSP paclitaxel [0-4 mois]	-0,579	-1,460	113 101	-0,2%
		0,269	113 829	+0,4%
HR SSP paclitaxel [4-7 mois]	-0,056	-0,887	111 234	-1,9%
		0,784	114 523	+1,0%
HR SSP paclitaxel >7 mois	0,302	-0,333	107 817	-4,9%
		0,917	114 022	+0,6%
HR SG paclitaxel [0-5 mois]	-0,462	-1,511	124 744	+10,0%

		0,581	91 738	-19,1%
HR SG paclitaxel >5 mois	0,288	-0,215	508 924	+349,0%
		0,790	69 782	-38,4%
Utilité SSP atezolizumab+nab-paclitaxel	0,686	0,669	117 051	+3,3%
		0,704	110 408	-2,6%
Utilité SSP paclitaxel	0,686	0,669	111 018	-2,1%
		0,704	115 251	+1,7%
Utilité SSP tous traitements confondus	0,580	0,563	115 349	+1,8%
		0,593	111 245	-1,9%
Coût d'administration atezolizumab+nab-paclitaxel	481,58	404,04	110 923	-2,1%
		571,02	116 071	+2,4%
Coût d'administration paclitaxel	481,58	404,04	116 238	+2,5%
		571,02	119 502	+5,4%
Coût de suivi SSP atezolizumab+nab-paclitaxel	63,67	59,03	112 835	-0,5%
		69,21	113 866	+0,5%
Coût de suivi SSP paclitaxel	63,67	59,03	113 607	+0,2%
		69,21	112 943	-0,4%
Coût de traitement post-progression atezolizumab+nab-paclitaxel	2 049,23	1 897,70	113 039	-0,3%
		2 255,74	113 666	+0,3%
Coût de traitement post-progression paclitaxel	2 049,23	1 897,70	113 576	+0,2%
		2 255,74	112 935	-0,4%
Coût de suivi SPP atezolizumab+nab-paclitaxel	63,67	59,03	113 296	-0,1%
		69,21	113 314	<0,1%
Coût de suivi SPP paclitaxel	63,67	59,03	113 313	<0,1%
		69,21	113 295	+0,1%

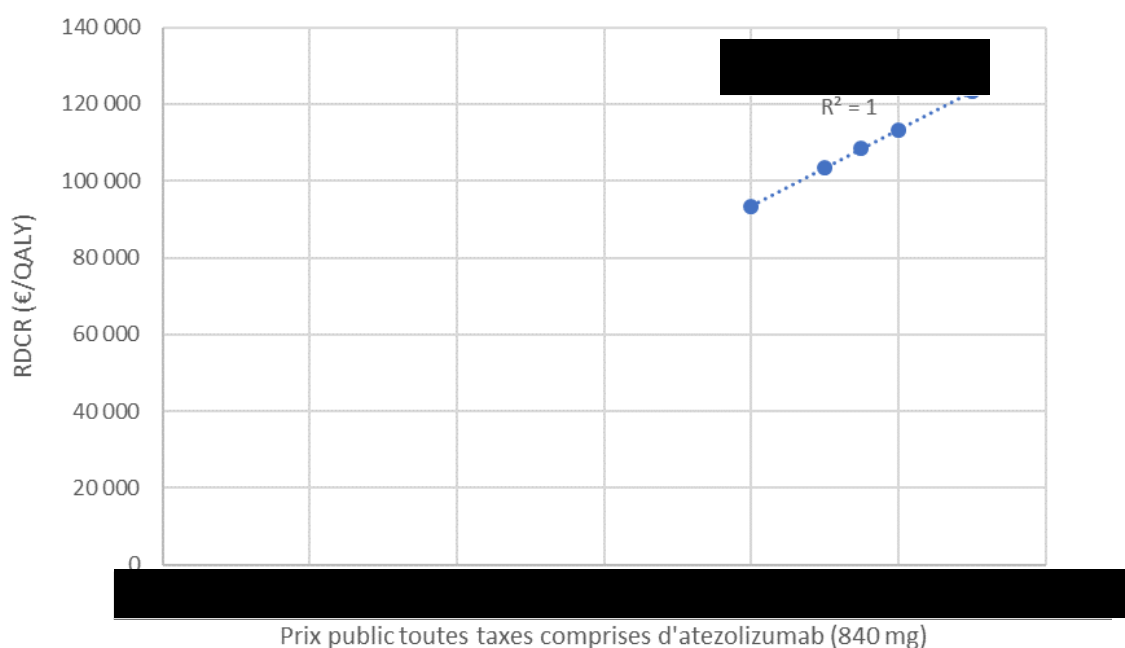
Les résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sont présentés par rapport au paclitaxel (comparateur sur la frontière d'efficacité dans l'analyse de référence).

Figure 17 : Diagramme de Tornado – analyse de référence. Source : rapport technique de l'industriel.



La relation linéaire existante entre le prix d'atezolizumab et le RDCR de l'analyse de référence s'exprime selon la formule suivante : $RDCR = \text{[valeur]} * PPTTC + \text{[valeur]}$

Figure 18 : Variation du RDCR en fonction du prix d'atezolizumab. Source : rapport technique de l'industriel.



Analyse de la HAS

Les paramètres inclus dans l'analyse de sensibilité déterministe sont peu explicites. Le choix de ne tester que les paramètres des bras atezolizumab+nab-paclitaxel et paclitaxel ne permet pas d'explorer l'incertitude concernant les autres comparateurs et d'indiquer si la frontière d'efficience est susceptible d'être modifiée.

► Analyses de sensibilité probabiliste

Méthode

Dans l'analyse de sensibilité probabiliste, des distributions statistiques ont été assignées à chaque paramètre du modèle pour générer de nouvelles valeurs aléatoires de ces paramètres. Les résultats obtenus par le modèle ont été enregistrés. Ce processus a été réitéré 1 000 fois.

Les distributions statistiques retenues dans les analyses de sensibilité probabilistes sont présentées ci-dessous.

Tableau 28 : Paramètres et distributions associées à l'analyse de sensibilité probabiliste. Source : rapport technique de l'industriel.

Variable	Distribution
Fonctions paramétriques de la SSP et de la SG	Distribution normale multivariée
Ln HR de la comparaison indirecte	
Fréquence des événements indésirables	Log-normale
Coûts d'administration	Log-normale
Coûts de suivi médical	Log-normale
Coûts des événements indésirables	Log-normale
Utilités	Gamma

Résultats

A l'issue des 1 000 simulations, selon les choix et hypothèses retenus en analyse de référence, le RDCR moyen d'atezolizumab+nab-paclitaxel versus paclitaxel est estimé à 112 230 €/QALY. Dans 13 simulations, atezolizumab+nab-paclitaxel est plus coûteux et moins efficace que le paclitaxel.

La Figure 20 présente la courbe d'acceptabilité multi-options de l'analyse de référence. Ainsi, sur un horizon temporel de 10 ans, il faut consentir à une propension à payer de 105 000 €/ QALY pour que la stratégie qui maximise le bénéfice net soit atezolizumab+nab-paclitaxel. Atezolizumab+nab-paclitaxel est coût efficace dans 50% des cas pour une disposition à payer de 130 000 €/QALY et dans 80% des cas pour une disposition à payer de 245 000 €/QALY.

Figure 19 : Nuage de points multi-options de l'analyse de sensibilité probabiliste – analyse de référence. Source : rapport technique de l'industriel.

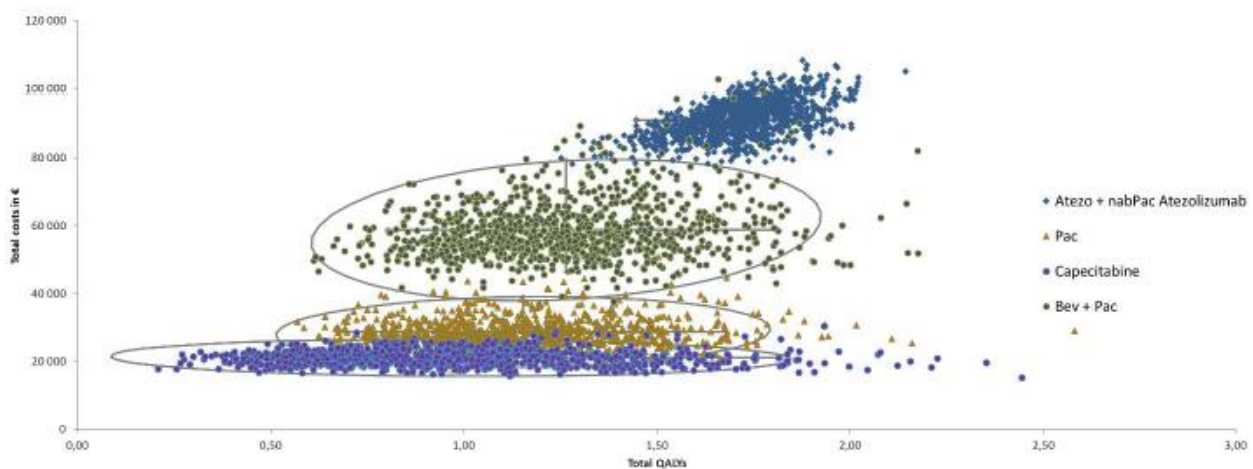
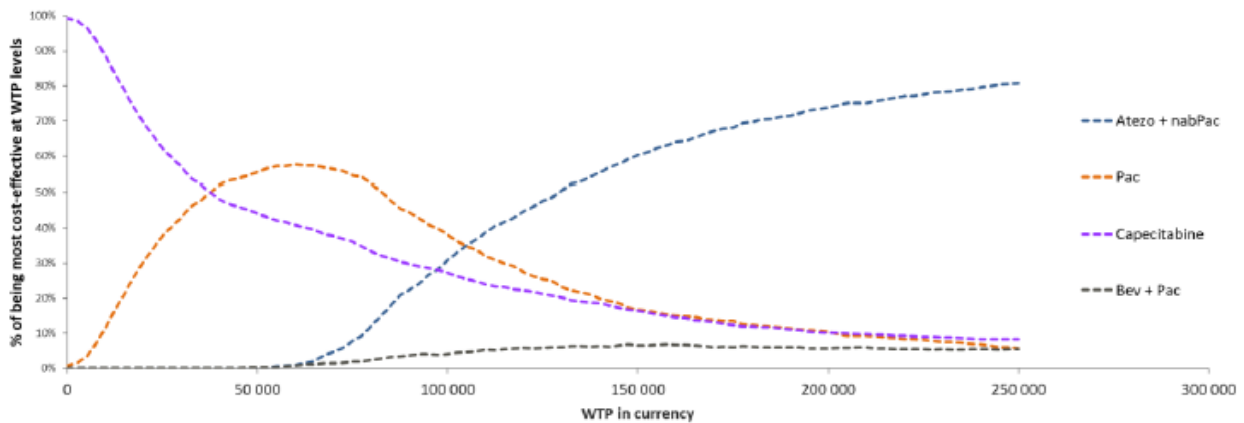


Figure 20 : Courbe d'acceptabilité – analyse de référence. Source : rapport technique de l'industriel.



5.9. Discussion et conclusion

5.9.1. Discussion par l'industriel des résultats

L'industriel conclut que :

- Les résultats obtenus montrent que l'association atezolizumab+nab-paclitaxel est sur la frontière d'efficience avec un RDCR de 113 305 €/QALY vs paclitaxel. Ce résultat est confirmé par le RDCR obtenu en analyse de sensibilité probabiliste de 112 230 €/QALY.
- L'analyse de sensibilité déterministe a permis d'établir que la variation des paramètres sélectionnés a un impact modéré sur le résultat de l'analyse de référence : seuls 2 paramètres génèrent une variation supérieure à 10% de la valeur de référence du RDCR. Il s'agit du hazard ratio de la survie globale du modèle piecewise exponentiel sur les deux périodes (0 à 5 mois et \geq 5 mois).
- Il ressort de l'analyse de sensibilité probabiliste que, sur un horizon temporel de 10 ans, à partir d'un seuil d'acceptabilité de 105 000 € par QALY, la stratégie qui maximise le bénéfice net est atezolizumab+nab-paclitaxel. Seulement 13 simulations sont situées en dehors de ce quadrant et se situent dans le quadrant Nord-Ouest (atezolizumab+nab-paclitaxel est plus coûteux et moins efficace que paclitaxel).
- Concernant les analyses en scénario, l'hypothèse ayant l'impact le plus important sur le RDCR est l'utilisation d'une comparaison indirecte reposant sur l'hypothèse de risque proportionnel aboutissant à une baisse du RDCR à 76 284 € par QALY (-33%). Mais ces variations extrêmes sont à prendre avec précaution.

5.9.2. Analyse et conclusion de la HAS

Le RDCR de l'association atezolizumab+nab-paclitaxel est estimé à 113 353€/QALY comparative-ment au paclitaxel selon les choix et hypothèses retenus en analyse de référence par l'industriel.

Concernant les analyses de sensibilité déterministes univariées et en scénario, 6 paramètres et hypothèses modifient de plus de 10% les résultats de l'analyse de référence :

- la durée de traitement : lorsqu'une hypothèse homogène de durée de traitement équivalente à la SSP, seule donnée commune à l'ensemble des comparateurs, est utilisée, le RDCR augmente de 25% ;
- La fonction d'extrapolation de la SG estimée à partir des données ESME augmente le RDCR de 15% ;
- Le HR issu de la MAR pour la SG de paclitaxel augmente de 10% le RDCR sur la période de 0 à 5 mois, et de +349% (jusqu'à 508 924€/QALY) sur la période de plus de 5 mois ;
- Comme mentionné par l'industriel, l'hypothèse extrême, et non vérifiée, de proportionnalité des risques diminue de 32% le RDCR ;
- Une baisse de prix de 20% diminue le RDCR de 17,6%.

Les analyses de sensibilité déterministes sur les paramètres restent incomplètes et les variations des paramètres des comparateurs autres que paclitaxel n'ont pas été explorées, ne permettant pas de renseigner une éventuelle modification de la frontière d'efficience. De la même façon, le nombre de simulations pour lesquelles atezolizumab+nab-paclitaxel est dominé n'est pas renseigné pour les comparateurs autres que paclitaxel.

En outre, la limite soulevée sur la représentativité du traitement par nab-paclitaxel, à la fois comparateur de l'essai clinique IMpassion 130 (principale source de données de l'analyse présentée) et traitement de l'association évaluée, entache la transposabilité des résultats de l'analyse présentée à la pratique courante française.

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

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP																		
Objectif																			
<p>Etudier l'impact sur les dépenses de l'Assurance Maladie de l'introduction de la spécialité TECENTRIQ (atezolizumab) 840 mg, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement avancé non résécable ou métastatique dont les tumeurs ont une expression de PD-L1 $\geq 1\%$ et n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure pour une forme métastatique</p>	<p>L'objectif est cohérent avec la demande de remboursement et avec l'AMM obtenue. Deux populations d'analyse (PD-L1+ et PD-L1-) sont distinguées afin de pouvoir modéliser l'impact du pourcentage de patients dont le niveau d'expression PDL1 est testé.</p>																		
Choix structurants																			
<p>Perspective : Assurance Maladie Obligatoire Horizon temporel : 5 ans (2019 - 2023) Actualisation : Aucune</p>	<p>Conforme. Le choix d'un horizon temporel de 5 ans est recevable</p>																		
Population d'analyse																			
<ul style="list-style-type: none"> - Nouveau cas des cancers du sein : 58 968 (INCa) - Pourcentage TNBC : 15,30% (ESME) - Patients avec TNBC : 9 022 - Métastatique d'emblée : 451 - Patients qui progressent vers un stade métastatique : 2 707 - Nombre de patients métastatiques total : 3 158 - Patients PD-L1 - et prise en compte des patients non testés : 1 928 - Patients PD-L1 + : 1 230 (population concernée par l'indication) <table border="1" data-bbox="203 1018 1095 1193"> <thead> <tr> <th></th> <th>2019</th> <th>2020</th> <th>2021</th> <th>2022</th> <th>2023</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Population cible dans l'indication (PDL +)</td> <td>1230</td> <td>1230</td> <td>1230</td> <td>1230</td> <td>1230</td> </tr> <tr> <td>Population cible (PDL- et prise en compte des patients non testés)</td> <td>1863</td> <td>1863</td> <td>1863</td> <td>1863</td> <td>1863</td> </tr> </tbody> </table>		2019	2020	2021	2022	2023	Population cible dans l'indication (PDL +)	1230	1230	1230	1230	1230	Population cible (PDL- et prise en compte des patients non testés)	1863	1863	1863	1863	1863	<p>Acceptable.</p>
	2019	2020	2021	2022	2023														
Population cible dans l'indication (PDL +)	1230	1230	1230	1230	1230														
Population cible (PDL- et prise en compte des patients non testés)	1863	1863	1863	1863	1863														
Modèle AIB																			
<ul style="list-style-type: none"> - Modèle à cohortes incidentes successives. <p>La cohorte de départ est la cohorte incidente de patients atteints d'un mTNBC en 1^{re} ligne et naïfs de traitements métastatique</p>	<p>Le modèle de l'AIB est clair et recevable.</p>																		

Scénarios d'interventions comparés					
<p>Deux scénarios sont comparés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Scénario sans l'association atezolizumab+nab-paclitaxel <p>Sont disponibles : paclitaxel, capécitabine et bevacizumab+paclitaxel,</p> <ul style="list-style-type: none"> - Scénario avec l'association atezolizumab+nab-paclitaxel <p>Sont disponibles : paclitaxel, capécitabine, bevacizumab+paclitaxel et atezolizumab+nab-paclitaxel</p>			<p>Les options thérapeutiques intégrées dans les scénarios de l'AIB sont identiques à celles incluses dans l'analyse de l'efficacité et soulèvent les mêmes questions sur l'exclusion des comparateurs (ex. L'exclusion des sels de platine et des anthracyclines) réduit l'ensemble des comparateurs pertinents dans l'analyse des scénarios avec et sans atezolizumab + nab-paclitaxel.</p>		
Parts de marché					
<p>Sources :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Scénario sans l'association atezolizumab+nab-paclitaxel <p>Source : étude de marché sponsorisée par Roche (données d'initiation de janvier à mars 2019 et sur les données de traitement Q3-q4 2018).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Scénario avec l'association atezolizumab+nab-paclitaxel <p>Hypothèse 95% des patients avec un tumeur surexprimant PD-L1 ne présentant pas une contre-indication auto-immune, littérature (Khan <i>et al</i>, 2016, Danlos <i>et al</i>, 2018).</p>			<p>Le scénario avec atezolizumab+nab-paclitaxel repose sur une hypothèse très optimiste : une pénétration quasi-totale d'atezolizumab+nab-paclitaxel sur le marché (substitution aux autres comparateurs quasi-intégrale).</p> <p>Les distributions des traitements ultérieurs est fondée sur l'essai IMpassion 130. Cette distribution est comparée et similaire à la source de données françaises ESME. Des alternatives auraient dû être explorées en analyses de sensibilité.</p> <p>Aucune analyse de sensibilité fondée sur une distribution de parts de marché alternative n'a été proposée, et ce malgré le fait qu'il s'agit de paramètres centraux dans l'AIB et que la demande ait été formulée en échange technique. Seule une analyse considérant une variation de $\pm 20\%$ des parts de marché d'atezolizumab+nab-paclitaxel est proposée, sans description d'un quelconque rationnel de diffusion.</p>		
Population cible dans l'indication (PDL1 \geq 1%)	2019	2020	2021	2022	2023
Scénario sans l'association atezolizumab+nab-paclitaxel					
Atezolizumab+nab-paclitaxel	-	-	-	-	-
Bevacizumab+paclitaxel	■	■	■	■	■
Paclitaxel	■	■	■	■	■
Capécitabine	■	■	■	■	■
Total	■	■	■	■	■
Scénario avec l'association atezolizumab+nab-paclitaxel					
Atezolizumab+nab-paclitaxel	■	■	■	■	■
Bevacizumab+paclitaxel	■	■	■	■	■
Paclitaxel	■	■	■	■	■
Capécitabine	■	■	■	■	■
Total	■	■	■	■	■

<p><u>2^e ligne :</u></p> <p>- Les traitements et leur répartition ont été extraits de l'étude IMpassion 130</p> <table border="1" data-bbox="201 231 784 486"> <thead> <tr> <th>Traitements de 2^{ème} ligne</th> <th>Utilisation (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Paclitaxel</td> <td>8,1</td> </tr> <tr> <td>Bevacizumab+paclitaxel</td> <td>4,4</td> </tr> <tr> <td>Docétaxel</td> <td>3,1</td> </tr> <tr> <td>Anthracyclines</td> <td>7,1</td> </tr> <tr> <td>Carboplatiner/cisplatine</td> <td>13,6</td> </tr> <tr> <td>Capécitabine</td> <td>26,2</td> </tr> </tbody> </table>	Traitements de 2 ^{ème} ligne	Utilisation (%)	Paclitaxel	8,1	Bevacizumab+paclitaxel	4,4	Docétaxel	3,1	Anthracyclines	7,1	Carboplatiner/cisplatine	13,6	Capécitabine	26,2	
Traitements de 2 ^{ème} ligne	Utilisation (%)														
Paclitaxel	8,1														
Bevacizumab+paclitaxel	4,4														
Docétaxel	3,1														
Anthracyclines	7,1														
Carboplatiner/cisplatine	13,6														
Capécitabine	26,2														
Intégration des données cliniques															
<p><u>Durée de traitement :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Atezolizumab+nab-paclitaxel : durée de traitement issue de l'étude IMpassion 130 et puis par extrapolation exponentielle à partir du temps où 10% des patients étaient encore à risque d'interrompre le traitement ○ Autres traitements : les durées sont modélisées à partir de la MAR réalisée sur la survie sans progression. ○ Durée moyenne de traitement en 2^e ligne estimée à partir de la médiane de traitement des patients de l'étude ESME (2,6 mois) et en supposant un taux d'arrêt de traitement exponentiel <p><u>SSP :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Les données de survie pour l'association atezolizumab+nab-paclitaxel et les autres comparateurs ont été estimées à partir d'extrapolation des données de l'analyse d'efficacité <p><u>SPP :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Incidence estimée en calculant la différence de proportion de patients en SSP à chaque cycle : $\%SPP \text{ cycle } n = \% SSP \text{ cycle } n_{-1} - \% SSP \text{ cycle } n$ <p><u>Tolérance :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Effets indésirables de grade 3 à 5 de l'étude IMpassion 130 avec fréquence $\geq 1\%$. ○ Pour atezolizumab+nab-paclitaxel, les EI sont modélisés à partir des fréquences de la sous-population PD-L1+ ○ Les EI des autres comparateurs ont été assimilés à ceux du bras nab-paclitaxel ont été utilisées (hypothèse supposée conservatrice). 	<p>Les données cliniques utilisées dans le calcul des coûts liés à la pathologie dans l'AIB sont issues de l'analyse de l'efficacité et soulève les mêmes commentaires et réserves (ex. calcul des durées de traitements en fonction de la survie sans progression de nab-paclitaxel).</p> <p>Concernant la durée de traitement : pour les comparateurs, l'industriel indique appliquer les HR issus de la MAR sur la SSP. Le traitement de référence auquel sont appliqués ces HR n'est pas précisé (atezolizumab+nab-paclitaxel ou nab-paclitaxel). Quel que soit le traitement de référence, la méthode d'estimation est hétérogène (durée de traitement versus HR de SSP) et non justifiée. Le choix de la SSP pour l'intégralité des traitements était justifié au regard des RCP d'après l'industriel mais n'a pas été retenu sans qu'une justification n'ait été apportée.</p> <p>Concernant la tolérance : l'hypothèse de profils de tolérance équivalents à celui du bras nab-paclitaxel de l'essai IMpassion 130 ne semble pas correspondre aux données intégrées dans la modélisation. En outre, elle n'est pas étayée et incohérente avec le choix retenu dans l'analyse de l'efficacité.</p>														

Identification, mesure et valorisation des coûts	
<p>Coûts d'acquisition 1^{re} ligne (prix public TTC, 2019)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Atezolizumab : ████████ € - Bevacizumab : 240,85€ (FL 4ML) et 886,29€ (FL 16ML) - Capecitabine : 23,10 € (cp 150 mg) et 146,86€ (cp 500 mg) - Nab-paclitaxel : supposé intra GHS - Paclitaxel : générique <p>Coûts d'acquisition des traitements (2^e ligne) (prix public TTC, 2019)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Atezolizumab : ████████ (1200 mg) - Bevacizumab : 240,85€ (25mg/ml) (FL 4ML) et 886,29€ (FL 16ML) - Capecitabine ; 23,10€ (cp 150mg) et 146,86€ (cp500mg) - Carboplatin : générique - Docetaxel : intra GHS - Eribulin : 326,72€ (0,44 mg/ml) <p>Coûts unitaires d'administration par voie intraveineuse</p> <ul style="list-style-type: none"> - Coût moyen pondéré public/privé (€2019) : 369,83€ - Coût pondéré public/privé + transport (€2019) : 449,58€ <p>Coût du test diagnostique PD-L1 /</p> <ul style="list-style-type: none"> - Valorisation sur la base d'un test IHC= 54,00€ (Table nationale d'avril 2016, biologie nomenclature des actes et site Assurance Maladie) <p>Coût de suivi médical : 226,63€/mois (SSP et SPP)</p> <ul style="list-style-type: none"> - SSP : A chaque cycle : examen clinique (consultation oncologue), Bilan sanguin, bilan thyroïdien Tous les 3 cycles : évaluation de la réponse tumorale - tarifs des actes médicaux : CCAM, version 47 - tarifs des actes biologiques : Table nationale d'avril 2016, Biologie Médicale (NABM et site web de l'Assurance Maladie « les tarifs conventionnels). <p>Coûts de gestion des EI</p> <ul style="list-style-type: none"> - Valorisation : analyse du nombre de séjours spécifiques à chaque EI : GHM du code CIM-10 -> motif hospitalisation (diagnostic DP) -> patients atteints d'un TNBC (C50 «Tumeur maligne du sein ») - Tarifs T2A, coût moyen pondéré pour chaque évènement 	<p>La valorisation des coûts hospitalier repose sur les tarifs des GHM, conformément à la perspective retenue dans l'AIB.</p> <p>Hypothèse sur la non-intégration des coûts de transport dans les coûts de suivi médical et lors de la réalisation du test diagnostique PDL-1 non étayée.</p> <p>L'absence de distinction des coûts selon le statut d'expression PDL1 limite l'intérêt de l'analyse distinguant ces deux populations.</p> <p>Les limites liées à l'estimation de la durée de traitement, la répartition des traitements ultérieurs, les fréquences d'EI et l'estimation de la SSP (utilisée pour la durée d'application des coûts de suivi) ne sont pas rappelée ici mais s'appliquent aux estimations de coûts implémentées dans l'AIB.</p>

Analyse de l'incertitude

Analyses de sensibilité conduites :

- Prix Atezolizumab (TTC) : -5%, 10%, -20%, +5%, +10%
- Variation arbitraire de +/- 20% : nouveaux cas du cancer du sein, % TNBC, % de patients métastatiques d'emblée, % des patients progressant vers un stade métastatique, % des patients PDL1+, % de test diagnostic PD-L1 et les différents postes de coûts (ex. administration, suivi, EI)

Analyses de scénarios : Absence de partage des flacons, modifications des parts de marché (-20% à 20%), pourcentage de test PD-L1 dès l'année 1

Il est difficile d'apprécier la qualité des analyses de sensibilité à cause de la définition des limites inférieure et supérieure des paramètres en fonction de valeurs arbitraires. Certains paramètres tels que les prix des comparateurs et les données cliniques issues du modèle d'efficience ne sont pas inclus dans des analyses de sensibilité.

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

Si l'analyse d'impact budgétaire diffère d'une analyse coût-efficacité dans ses objectifs, de nombreux éléments sont communs aux deux analyses. Dans le cas présent, les alternatives thérapeutiques, la sélection des EI et la plupart des paramètres modélisés sont identiques. Ces éléments ont été discutés dans le cadre de l'analyse critique de l'analyse coût-efficacité ; les critiques formulées et leur impact potentiel sur les conclusions restent valables dans le cadre de l'analyse d'impact budgétaire. Seuls les éléments propres à l'analyse d'impact budgétaire sont présentés et discutés dans cette section.

7.1. Objectif de l'analyse proposée

L'objectif de l'analyse d'impact budgétaire (AIB) est d'étudier l'impact sur les dépenses de l'Assurance Maladie de l'introduction de la spécialité Tecentriq (atezolizumab) 840 mg, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement avancé non résécable ou métastatique dont les tumeurs ont une expression de PD-L1 $\geq 1\%$ et n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure pour une forme métastatique.

L'industriel a fourni des informations sur la prise en compte d'une sous-population plus large que celle de l'indication du produit, à savoir la population PD-L1 < 0 et les patients non testés (pour le niveau d'expression PDL1 de leur tumeur).

Analyse HAS

L'objectif est conforme avec l'indication faisant l'objet de l'évaluation.

Les précisions complémentaires fournies lors de l'échange technique sur la sous-population PD-L1 < 0 et les patients non testés facilitent la compréhension de l'estimation de la population cible correspondant à l'indication étudiée mais l'intérêt de l'analyse d'impact budgétaire spécifique à ces sous-populations ne correspondant à l'intitulé de l'indication étudiée n'est pas explicitée.

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

► Perspective, horizon temporel et actualisation

L'horizon temporel a été fixé à 5 ans, soit de 2019 à 2023. La mise à disposition de l'association dans l'indication évaluée est estimée débuter en 2020.

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

La valorisation des coûts a fait l'objet d'une déduction du reste à charge annuel des patients pour n'inclure que les coûts supportés par l'Assurance Maladie obligatoire. Il est considéré que tous les patients sont pris en charge à 100% dans le cadre de leur Affection Longue Durée (ALD) n°30. La participation forfaitaire et la franchise médicale ne sont pas prises en compte dans l'estimation des coûts unitaires des ressources consommées. Les coûts indirects n'ont pas été pris en compte.

Les résultats des analyses n'ont pas été actualisés. Les données de coût entrées dans le modèle sont exprimées en Euros 2019 (€ 2019).

Analyse HAS

La perspective et l'horizon temporel retenus dans l'AIB sont conformes.

► Population d'analyse et population cible

Population d'analyse

La population d'étude est la population de l'indication évaluée, à savoir les patients atteints de TNBC localement avancé non résecable ou métastatique dont les tumeurs ont une expression de PD-L1 \geq 1% et n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure pour une forme métastatique.

Population cible

La population cible de TECENTRIQ dans cette indication correspond aux patients atteints d'un TNBC localement avancé ou métastatique, dont les tumeurs ont une expression de PD-L1 \geq 1% et n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure pour une forme métastatique. Elle dépend de la sur-expression réelle PD-L1 \geq 1% estimée à 41% dans l'étude clinique pivotale IMpassion130. Les étapes de l'estimation de la taille de la population cible est décrite dans le Tableau 29 et la Figure 21.

Figure 21 : Description de la population cible. Source : rapport technique de l'industriel.

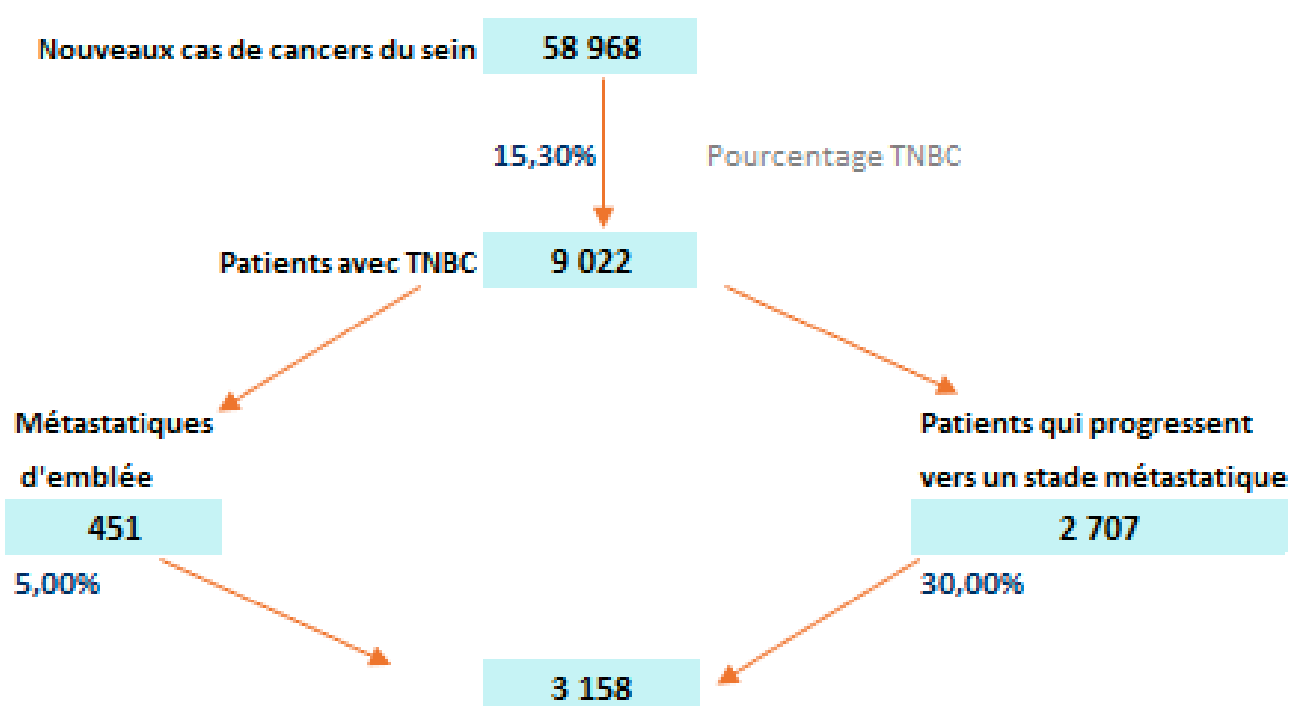


Tableau 29 : Description du calcul de la population cible. Source : rapport technique de l'industriel.

Population cible avant l'arrivée du nouveau produit	Estimation	Source
Nouveaux cas de cancers du sein	58 968	InCa (2)
Pourcentage de TNBC	15,30%	ESME (3)
Nombre de patients avec TNBC	9 022	= 58 968 x 15,30%
Métastatiques d'emblée		
Pourcentage de patients métastatiques d'emblée	5,00%	Avis de la Commission de la Transparence d'Herceptin® (4) Référentiel cancers du sein localement avancé et métastatique - Janvier 2013. Réseau ONCO-Languedoc Roussillon (5)
Nombre de patients métastatiques d'emblée	451	= 9 022 x 5,00%
Patients qui progressent vers un stade métastatique		
Pourcentage de patients qui progressent vers un stade métastatique	30,00%	Avis de la Commission de la Transparence d'Herceptin® (4) Référentiel cancers du sein localement avancé et métastatique - Janvier 2013. Réseau ONCO-Languedoc Roussillon (5)
Nombre de patients qui progressent vers un stade métastatique	2 707	= 9 022 x 30,00%
Patients métastatiques		
Nombre de patients métastatiques	3 158	= 2 707 + 451
Patients PD-L1 (IC1/2/3)		
Pourcentage de patients PD-L1 (IC1/2/3)	41,00%	IMpassion 130
Nombre de patients PD-L1 (IC1/2/3) [sans prise en compte du % de testing]	1 295	= 3 158 x 41,00%
% de test diagnostic PD-L1	45,00% en année 1 70,00% en année 2 95,00% en année 3, 4 et 5	Hypothèse
Nombre de patients PD-L1 (IC1/2/3) [avec prise en compte du % de testing]	583	= 1 295 x 45,00%
Nombre de patients non testés	712	= 1 295 - 583
Patients PD-L1 < 0		
Pourcentage de patients PD-L1 < 0	59,00%	= 1 - 41,00%
Nombre de patients PD-L1 négatifs [sans prise en compte du % de testing]	1 863	= 3 158 x 59,00%
Patients PD-L1 < 0 et patients non testés	2 575	= 712 + 1 863
Population cible totale	3 158	= 583 + 2 575

Un taux d'évolution de la population cible de 0,6% a été rajouté au regard de l'évolution de l'incidence des cancers (Defossez 2019).

L'estimation de l'évolution de la population cible au cours des 5 années de l'horizon temporel est synthétisé dans le Tableau 30.

Tableau 30 : Projection de la population cible. Source : rapport technique de l'industriel.

Projection de la population	2019	2020	2021	2022	2023
Nouveaux cas de cancers du sein	58 968				
Taux de croissance de la population (%)	NA	0,6%	0,6%	0,6%	0,6%
Evolution de la population française	NA	NA	NA	NA	NA
Pourcentage de TNBC	15,30%				
Nombre de patients avec TNBC	9 022	9 076	9 130	9 185	9 239
Métastatiques d'emblée					
Pourcentage de patients métastatiques d'emblée	5,00%				
Nombre de patients métastatiques d'emblée	451	454	457	459	462
Patients qui progressent vers un stade métastatique					
Pourcentage de patients qui progressent vers un stade métastatique	30,00%				
Nombre de patients qui progressent vers un stade métastatique	2 707	2 723	2 739	2 755	2 772
Total patients métastatiques					
Nombre de patients métastatiques	3 158	3 177	3 196	3 215	3 234
Patients PD-L1 ≥1%					
Pourcentage de patients PD-L1 ≥1%	41,00%				
Nombre de patients PD-L1 ≥1% (sans prise en compte du % de test diagnostique)	1 295	1 302	1 310	1 318	1 326
% de test diagnostique PD-L1	45,00%	70,00%	95,00%	95,00%	95,00%
Nombre de patients PD-L1 ≥1% (avec prise en compte du % de test diagnostique)	583	912	1 245	1 252	1 259
Nombre de patients non testés	712	391	66	66	66
Patients PD-L1 < 0					
Pourcentage de patients PD-L1 < 0	59,00%	59,00%	59,00%	59,00%	59,00%
Nombre de patients PD-L1 < 0 (sans prise en compte du % de test diagnostique)	1 863	1 874	1 885	1 897	1 908
Patients PD-L1 ≥1%	583	912	1 245	1 252	1 259
Patients PD-L1 < 0 et patients non testés	2 575	2 265	1 951	1 962	1 974
Population cible totale	3 158	3 177	3 196	3 215	3 234

Lors de l'échange technique, l'industriel a fourni des informations sur la prise en compte d'une sous-population additionnelle, plus large que l'indication du produit, à savoir la population PD-L1<0 et les patients non testés.

Analyse HAS

Les étapes du calcul de la taille de la population cible sont claires.

La proportion des patients qui progressent vers un stade métastatique est peu étayé. De même, le pourcentage de patients métastatiques d'emblée est pas discuté. Ces deux données sont extraites du « référentiel cancers du sein localement avancé et métastatique – Réseau Languedoc Roussillon ». La représentativité de ce chiffre par rapport à la population française n'est pas documentée et d'éventuelles sources alternatives ne sont pas présentées.

► Scenarios comparés

Le produit évalué est atezolizumab 840 mg administré en intraveineuse aux jours 1 et 15 d'un cycle de 28 jours. Il est prescrit en association à nab-paclitaxel 100mg/m² qui est administré aux jours 1, 8 et 15 d'un cycle de 28 jours.

Les recommandations de l'ESO-ESMO, de l'ASCO et du NCCN préconisent l'utilisation de la chimiothérapie séquentielle à agent unique, telle que les taxanes, les anthracyclines, la capécitabine, la gemcitabine, les composés à base de platine, la vinorelbine et l'ixabépilone pour le traitement du cancer du sein triple négatif métastatique.

Selon une étude de marché réalisé pour ROCHE (tracker KANTAR), la part de marché des initiations de traitement par bevacizumab en association au paclitaxel dans le traitement de 1^{re} ligne du cancer du sein triple négatif métastatique d'août à octobre 2018 est de 64% (Tableau 31). Les parts de marché de paclitaxel sont de 25%. Bien qu'il n'y ait que 4% des patientes qui initient un traitement par capécitabine au cours du 3e trimestre 2018, la part de marché de ce traitement est supérieure à 6% sur l'année 2018. Ce traitement est donc inclus dans l'analyse de référence de l'AIB.

Tableau 31 : Résultats de l'étude de la prise en charge actuelle du cancer du sein triple négatif métastatique. Source : rapport technique de l'industriel.

	Patients en cours de traitement		Initiations < 3 mois	
	(Q1-Q2 2018)	(Q3-Q4 2018)	Jan - Mar 2019	(Août - Oct 2018)
AVASTIN® + paclitaxel	50%	58%	46%	64%
Paclitaxel	10%	17%	9%	25%
Docétaxel	1%	2%	0%	4%
Anthracyclines	1%	1%	0%	0%
XELODA®	6%	7%	7%	4%
Gemcitabine	1%	1%	0%	4%
Platines	4%	2%	7%	0%
Vinorelbine	0%	1%	0%	0%
Ixabépilone	0%	0%	0%	0%
5-FU + autres	8%	0%	15%	0%
Autres (9 chimiothérapies)	19%	11%	16%	0%

Les traitements retenus dans l'AIB par l'industriel sont :

- Atezolizumab+nab-paclitaxel (traitement évalué),
- Paclitaxel,
- Capécitabine,
- Bevacizumab+paclitaxel.

Analyse HAS

Les options thérapeutiques intégrées dans les scénarios de l'AIB sont identiques à celles incluses dans l'analyse de l'efficacité et soulèvent les mêmes questions quant à :

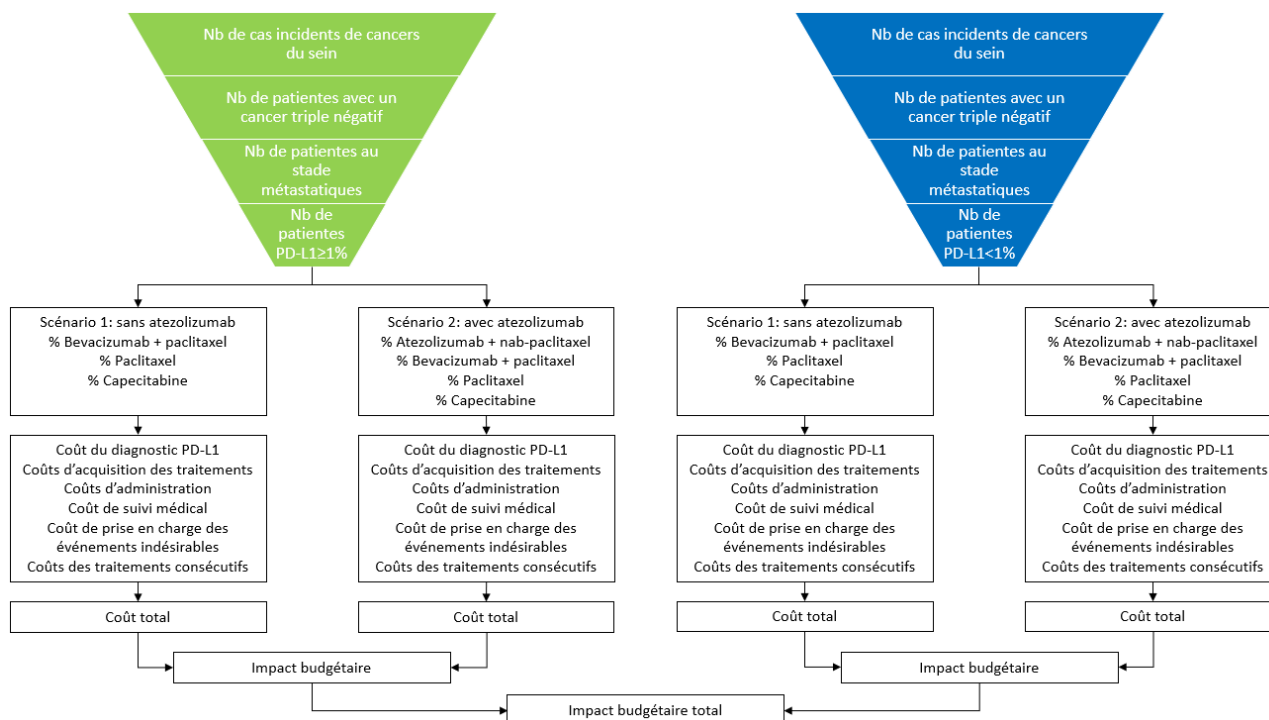
- l'exclusion des sels de platine et des anthracyclines qui réduit l'ensemble des traitements pertinents dans l'analyse des deux scénarios de l'AIB. Compte tenu des moindres contraintes sur les données cliniques à introduire dans l'AIB, la justification de l'exclusion de ces traitements de l'analyse reposant sur la disponibilité de données comparatives n'est pas acceptable, contrairement à l'analyse de l'efficacité. A minima, une analyse exploratoire ou une discussion sur l'impact attendu de cette exclusion aurait dû être fournie.
- l'exclusion de nab-paclitaxel est justifiée au regard de sa faible utilisation en France selon les sources de données présentées. Cette faible utilisation est en outre associée à une possibilité de substitution au paclitaxel dans le cadre de l'ATU pour pallier cette limite. Ces éléments interrogent sur l'administration en pratique du nab-paclitaxel dans le cadre de son association à atezolizumab telle qu'elle est définie dans le cadre de l'indication évaluée.

7.3. Le modèle d'AIB et ses hypothèses

► Principe

Le modèle d'impact budgétaire (MIB) est développé sous Microsoft Excel. Il s'agit d'un modèle à cohortes incidentes successives. La première cohorte comptabilisée est la cohorte incidente de patients atteints d'un mTNBC en 1^{re} ligne de traitement du triple cancer négatif et naïfs de traitement initiant un traitement en 2020.

Figure 22 : Modèle d'impact budgétaire. Source : rapport technique de l'industriel.



Les données introduites dans le MIB sont :

- La population rejointe incidente (nombre de patients incidents traités chaque année) pour chaque stratégie thérapeutique, estimée à partir de données de parts de marché ;
- Les coûts liés aux traitements, à savoir les coûts d'acquisition des traitements (avec la possibilité de ne pas intégrer le partage des reliquats) ; les coûts d'administration des traitements ; les coûts de suivi de traitements ; les coûts des effets indésirables liés aux traitements ; les coûts de suivi en survie sans progression et en post progression et les données de survie (durée médiane de traitement, durée de survie sans progression et durée de survie globale).

Les principales sorties du MIB sont : l'impact budgétaire total annuel, l'impact budgétaire total cumulé, l'impact budgétaire détaillé avec les différents postes de coûts, l'impact budgétaire annuel par patient éligible et la variation des dépenses.

Analyse HAS

La présentation du MIB est claire. L'approche adoptée pour le calcul de l'impact budgétaire est acceptable.

► Parts de marché

Scénario sans l'association atezolizumab + nab-paclitaxel

Les parts de marché des traitements dans le scénario « sans atezolizumab » reposent sur les résultats de l'étude de marché KANTAR présentée dans le Tableau 32, et spécifiquement sur les données d'initiation de janvier à mars 2019 et sur les données de traitement en cours de Q3-Q4 2018.

Il a donc été fait le choix [REDACTED] la part de marché de bevacizumab+paclitaxel à [REDACTED]%, reflet des parts de marché tant en initiation qu'en prévalence et de répartir alors les autres traitements non retenus dans l'AIB entre les deux autres comparateurs, paclitaxel (inclus dans le GHS) et capecitabine, traitement oral.

Ce choix de réduire la part de marché de bevacizumab+paclitaxel est attendu être conservateur. En effet, le bevacizumab étant le traitement le plus coûteux parmi ceux retenus dans l'AIB (en dehors d'atezolizumab), réduire sa part de marché initiale permet d'éviter une maximisation des économies potentielles d'une substitution entre atezolizumab+nab-paclitaxel et bevacizumab+paclitaxel.

L'industriel précise que le choix de proposer des parts de marché avec des chiffres ronds ne vise qu'à améliorer la lisibilité de l'AIB (sans proposer un scénario possiblement en faveur d'atezolizumab).

Chez les patients PD-L1 \geq 1% (population de l'indication) :

Tableau 32 : Parts de marché pour le scénario sans atezolizumab – population PDL1 \geq 1%. Source : rapport technique de l'industriel.

	2019	2020	2021	2022	2023
Atezolizumab + nab-paclitaxel					
Bevacizumab + Paclitaxel					
Paclitaxel					
Capecitabine					
Total					

Chez les patients PD-L1 < 1% et patients non testés :

Une répartition similaire des parts de marché, fondée sur les mêmes hypothèses que dans la population PDL1≥1%, a été retenue pour la population de patients PDL1<1% et non testés.

Tableau 33 : Parts de marché pour le scénario sans atezolizumab – population PDL1≥1%. Source : rapport technique de l'industriel.

	2019	2020	2021	2022	2023
Atezolizumab + nab-paclitaxel	-	-	-	-	-
Bevacizumab + Paclitaxel					
Paclitaxel					
Capecitabine					
Total					

Scénario sans l'association atezolizumab + nab-paclitaxel

Les parts de marché des traitements pour les patients de l'indication sont attendues être différentes selon le statut PD-L1 des patients.

Pour les patients surexprimant PD-L1, une part de marché de ■% a été estimée pour atezolizumab+nab-paclitaxel afin de prendre en compte les patients présentant une maladie auto-immune (potentielle contre-indication à un traitement par atezolizumab+nab-paclitaxel) qui n'en bénéficieraient pas. Il est supposé que ce type de patients pourrait représenter ■% de la population cible d'atezolizumab+nab-paclitaxel. Cette hypothèse se fonde sur les résultats :

- d'une étude estimant une fréquence de maladie auto-immune à 13,5% chez des patients atteints d'un cancer du poumon⁹ ;
- d'une étude montrant que 75% des patients présentant un événement indésirable liée à une maladie auto-immune ont poursuivi leur traitement par un anti-PD-L1 malgré des durées de traitement plus courtes et des événements indésirables plus fréquents¹⁰.

Les parts de marché pour les patients surexprimant PD-L1 sont présentées ci-dessous.

Tableau 34 : Parts de marché pour le scénario sans atezolizumab – population PDL1<1%. Source : rapport technique de l'industriel.

	2019	2020	2021	2022	2023
Atezolizumab + nab-paclitaxel					
Bevacizumab + Paclitaxel					
Paclitaxel					
Capecitabine					
Total					

⁹ Khan SA, Pruitt SL, Xuan L, Gerber DE. Prevalence of Autoimmune Disease Among Patients With Lung Cancer: Implications for Immunotherapy Treatment Options. *JAMA Oncol.* 1 nov 2016;2(11):1507-8.

¹⁰ Danlos FX, Voisin AL, Dyevre V, Michot J-M, Routier E, Taillade L, et al. Safety and efficacy of anti-programmed death 1 antibodies in patients with cancer and pre-existing autoimmune or inflammatory disease. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2018;91:21-9.

Pour les patients ne surexprimant pas PD-L1, les parts de marché sont supposées inchangées par rapport au scénario « sans atezolizumab+nab-paclitaxel ». Les parts de marché pour les patients ne surexprimant pas PD-L1 sont présentées ci-dessous.

Tableau 35 : Parts de marché pour le scénario avec atezolizumab - population PDL1<1%. Source : rapport technique de l'industriel.

	2019	2020	2021	2022	2023
Atezolizumab + nab-paclitaxel	-	-	-	-	-
Bevacizumab + Paclitaxel					
Paclitaxel					
Capecitabine					
Total					

Analyse HAS

Les traitements pris en compte dans l'AIB ne dépassent pas 75% des prescriptions moyennes en 2018 de l'indication d'après les données de l'étude de marché de l'industriel.

La prise de parts de marché de ■% pour l'association atezolizumab + nab-paclitaxel peut sembler très importante notamment pour les premières années de commercialisation de ce produit. Une hypothèse d'un pourcentage de substitution aux comparateurs de l'association atezolizumab + nab-paclitaxel plus modérée et croissant semble plus raisonnable qu'une part de marché immédiate de ■% une fois l'association atezolizumab + nab-paclitaxel introduite sur le marché. Ce scénario n'a pas été jugé pertinent par Roche lors de l'échange technique. Cette « dynamique » d'arrivée sur le marché questionne d'autant plus considérant l'absence d'utilisation en pratique courante du nab-paclitaxel, autre traitement de l'association.

7.4. Mesure et valorisation des coûts

• Description des postes de coûts retenus

Les postes de coûts inclus dans l'AIB sont :

- Les coûts d'acquisition des traitements ;
- Les coûts d'administration des traitements ;
- Le coût du test diagnostique PDL1 ;
- Les coûts des effets indésirables liés aux traitements ;
- Les coûts de traitements consécutifs (2^e ligne post-progression)
- Les coûts de suivi médical liés aux traitements et à la pathologie ;

• Mesure et valorisation des coûts d'acquisition des traitements

Les coûts d'acquisition par traitement de 1^{re} ligne sont calculés selon la posologie considérée et les paramètres de durée de traitement considérés dans le modèle. Les caractéristiques moyennes des patients proviennent du sous-groupe de patients français de l'essai IMpassion 130, à savoir un poids de 66,5kg et une surface corporelle de 1,67m².

Les coûts d'acquisition sont exprimés en euros 2019 et sont fondés sur les Prix Publics Toutes Taxes Comprises (PPTTC). Les coûts des molécules intégrées au sein des GHS ne sont pas exprimés.

Pour les médicaments délivrés à l'hôpital, conformément à la perspective retenue, l'honoraire de dispensation n'est pas pris en compte.

Pour les médicaments délivrés en ville, de nouveaux honoraires de dispensation sont entrés en vigueur depuis le 1er janvier 2019 : l'honoraire par conditionnement (boîte) de médicament remboursable de 1,02 € ; l'honoraire de dispensation d'ordonnance dite complexe, comprenant au moins 5 médicaments/spécialités pharmaceutiques, remboursables et facturées, délivrées en une seule fois de 0,51 € et l'honoraire de dispensation pour l'exécution d'une ordonnance de médicaments, remboursables et facturés, dits « spécifiques » de 2,04 €.

Pour bevacizumab, une baisse de prix anticipée de 30% est appliquée dès la deuxième année de l'horizon temporel (à partir de 2020) en vue de sa prochaine baisse de prix.

Les partages de flacons sont possible dans l'analyse de référence. Ce choix est exploré en analyse de sensibilité.

Tableau 36 : Prix public toutes taxes comprises des traitements retenus dans l'AIB. Source : rapport technique de l'industriel.

DCI	Nom de spécialité	Liste	Dosage	Conditionnement	Voie d'admin	PPTC	Honoraires de dispensation	Sources
Atezolizumab	TECENTRIQ®	Liste en sus	840MG	FL 20ML	Perf		NA	RCP, ATIH
Bevacizumab	AVASTIN®	Liste en sus	25MG/ML	FL 4ML	Perf	240,85 €	NA	RCP, ATIH
		Liste en sus	25MG/ML	FL 16ML	Perf	886,29 €	NA	RCP, ATIH
Capecitabine	XELODA®	Intra-GHS		Cp 150 mg	Voie orale	23,10 €	1,02 € + 0,51 € + 2,04 €	BDM_IT
		Intra-GHS		Cp 500 mg	Voie orale	146,86 €	1,02 € + 0,51 € + 2,04 €	BDM_IT
Nab-Paclitaxel	ABRAXANE®	Intra-GHS						
Paclitaxel	Génériqué	Intra-GHS						

- *Mesure et valorisation des coûts d'administration des traitements*

Seuls les traitements administrés par voie IV (atezolizumab, bevacizumab, paclitaxel et nab-paclitaxel) sont associés à un coût d'administration.

Il est supposé que chaque administration IV s'accompagne d'un transport sanitaire du patient. Ce coût n'est pas appliqué aux traitements médicamenteux délivrés en ville (capécitabine).

La valorisation du coût d'une injection intraveineuse de chimiothérapie est fondée sur le tarif des GHS MCO 2016 (actualisés en euros 2019) associé aux GHM 28Z07Z « Chimiothérapie pour tumeur en séances » pour les patients recevant leur traitement en hospitalisation de jour. Les GHM ont été identifiés à partir du site de l'ATIH, à l'aide du diagnostic principal Z511 « Séance de chimiothérapie pour tumeur ». L'administration de chimiothérapie en HAD ou en SSR n'est pas prise en compte pour la détermination du coût, les séances réalisées dans ce cadre étant marginales selon le rapport de l'INCa 2014 sur la situation de la chimiothérapie des cancers.

Tableau 37 : Coût unitaire d'une administration par voie intraveineuse. Source : rapport technique de l'industriel.

Tarif des GHS MCO 2016	Secteur public		Secteur privé		Coût moyen pondéré public/privé (€ 2019)	Coût moyen pondéré public/privé + Transport (€ 2019)
	Tarif du séjour (€ 2019)	Tarif du séjour (€ 2019)	Honoraires du privé	Coût moyen actualisé (€ 2019)		
GHM					369,83 €	449,58 €
28Z07Z	383,11 €	301,75 €	32,74 €	334,21 €		

Le coût associé à l'administration IV (hors transport), correspondant au coût moyen pondéré par le nombre de séjours MCO, est de 369,83 €. Avec l'ajout d'un coût de transport aller/retour, le coût associé à l'administration IV est de 449,58 €.

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

Les coûts de transports sont comptabilisés à chaque administration de traitement IV, y compris pour les traitements pris en charge en intra-GHS, ainsi qu'aux séjours pour soins palliatifs.

Le coût d'un transport aller-retour a été calculé en se fondant sur les informations présentées dans le rapport 2016 de l'IGAS sur les transports sanitaires. Il est fait l'hypothèse que seuls les transports assis sont pertinents dans l'indication évaluée pour la population d'analyse.

Le coût moyen d'un transport aller-retour en TAP est estimé à 84,10 € en 2015, soit 84,88 € après actualisation à 2019 par l'indice des prix à la consommation - Base 2015 - Ensemble des ménages – France.

Tableau 38 : Coût moyen d'un transport sanitaire. Source : rapport technique de l'industriel.

Type de véhicule	Nombre de transports effectués en 2015	Montants remboursés en 2015	Coût moyen par trajet	Coût moyen par transport aller-retour
VSL	20 860 009	684 841 667 €	32,83 €	65,66 €
Taxis	27 919 779	1 366 326 774 €	48,94 €	97,88 €
Total	48 779 788	2 051 168 441 €	42,05 €	84,10 €

- *Mesure et valorisation du coût du test diagnostique PD-L1*

Un test d'immunohistochimie (IHC) est réalisé en amont pour cibler les patients PD-L1. Ce test est réalisé sur 95% de la population, par hypothèse de l'industriel sur la diffusion du test et l'éligibilité de la population. Ce test est considéré uniquement dans le scénario incluant atezolizumab+nab-paclitaxel puisqu'il s'agit du premier traitement anti-PD-L1 indiqué dans le traitement du cancer du sein triple négatif métastatique.

La valorisation du test PD-L1 est fondée sur le tarif de l'Assurance Maladie (Table Nationale d'avril 2016, Biologie médicale nomenclature des actes et site assurance maladie « les tarifs conventionnels ») associé à la réalisation d'un test d'IHC. La valeur du B étant de 0,27 €, ainsi, le tarif associé au test IHC est de 54 €. Il est supposé que les patients n'aient pas recours à un transport médical pour la réalisation de ce test.

Tableau 39 : Valorisation test IHC. Source : rapport technique de l'industriel.

Acte	Désignation	Code acte	Cotation	Tarif
Test PD-L1	Examen immunohistochimique sur coupes en paraffine ou en résine (quel que soit le nombre d'anticorps employés)	0017	200 B	54,00 €

- *Mesure et valorisation des traitements consécutifs*

il est considéré qu'après progression de la maladie, une seconde ligne de traitement est proposée aux patients. Les différentes stratégies thérapeutiques disponibles ont été identifiées dans l'étude ESME. Les distributions des traitements identifiées par le biais de cette étude sont appliquées de manière identique à toutes les stratégies de première ligne.

Une durée moyenne de traitement de deuxième ligne a été estimée à partir de la médiane de durée de traitement des patients de l'étude ESME (2,6 mois) et en considérant un taux d'arrêt de traitement exponentiel afin de reconstruire une courbe de durée de traitement puis d'en estimer la moyenne : 4,27 mois.

Tableau 40 : Traitements consécutifs observés dans l'étude ESME. Source : rapport technique de l'industriel.

Traitement consécutif	Distribution
Paclitaxel	8,1%
Bevacizumab + paclitaxel	4,4%
Docetaxel	3,1%
Anthracyclines	7,1%
Carboplatine/cisplatine	13,6%
Capécitabine	26,2%

Parmi les traitements identifiés, atezolizumab, bevacizumab et eribulin (représentant de la classe des anthracyclines) sont sur la liste en sus, capecitabine et bicalutamide sont dispensés en ville. Les autres traitements (paclitaxel, docétaxel et carboplatine) sont facturés intra-GHS. Pour ces derniers, le coût d'acquisition est compris dans le coût d'administration via le tarif du GHM.

Comme pour le coût d'acquisition des traitements de 1^{re} ligne, les coûts par traitement médicamenteux sont calculés en fonction de la posologie considérée à partir des Résumés des Caractéristiques

Produit (RCP). Les coûts d'acquisition sont exprimés en euros 2019 et sont fondés sur les tarifs de l'assurance maladie (PPTTC). Pour les médicaments délivrés en ville, les honoraires de dispensation (cités plus haut) sont pris en compte. Comme aucun médicament n'est en rétrocession, la marge du pharmacien de 22 € n'est pas prise en compte.

Tableau 41 : Coûts d'acquisition unitaires des traitements ultérieurs. Source : rapport technique de l'industriel.

DCI	Nom de spécialité	Dosage	Conditionnement	PPTC	Honoraires de dispensation	Sources
Atezolizumab	TECENTRIQ®	1200MG	Flacon 20 mL		NA	RCP, ATIH
Bevacizumab	AVASTIN®	25MG/ML	Flacon 4 mL	240,85 €	NA	RCP, ATIH
		25MG/ML	Flacon 16 mL	886,29 €	NA	RCP, ATIH
Capecitabine	XELODA®		Cp 150 mg	23,10 €	1,02 € + 0,51 € + 2,04 €	BDM_IT
			Cp 500 mg	146,86 €	NA	BDM_IT
Carboplatin	Générique				NA	
Docetaxel	TAXOTERE®				NA	
Eribulin	HALAVEN®	0,44 MG/ML	Flacon 2ML	326,72 €	NA	RCP, ATIH

Considérant la répartition observée dans l'étude ESME (appliquée sans distinction du traitement de 1^{re} ligne), et les caractéristiques moyennes de la population simulée, le coût des traitements ultérieurs est estimé à 4 404,75€ en 2019 et 4 103,90€ en 2020 (et années suivantes) considérant la baisse de prix de bevacizumab.

- *Mesure et valorisation des coûts des événements indésirables*

Seuls les événements indésirables de grade 3 à 5 avec une fréquence $\geq 1\%$ dans l'un des deux bras dans la population PD-L1 $\geq 1\%$ de l'étude IMpassion130 ont été retenus.

Les événements indésirables retenus étant de grade 3 à 5, ils sont considérés être tous pris en charge à l'hôpital. La valorisation de ces événements repose sur une analyse du nombre de séjours propres à chaque événement indésirable, associé au tarif du GHM correspondant. Les séjours ont été sélectionnés à partir du code CIM-10 associé à l'événement comme principal motif d'hospitalisation chez les patients atteints d'un TNBC (C50 « Tumeur maligne du sein »).

Les séjours ont ensuite été valorisés selon une perspective assurance maladie, en utilisant les tarifs T2A associés aux GHM retenus. Les GHM correspondant à 95% des séjours ont été retenus. Un coût moyen pondéré a été calculé pour chaque événement, en tenant compte du nombre de séjours dans chaque secteur (public ou privé). Un coût de transport aller/retour (84,88 €) a été appliqué.

Les coûts pour chaque événement indésirable sont présentés dans le Tableau 42.

Tableau 42 : Sources identifiées et actualisation du coût estimé des événements indésirables. Source : rapport technique de l'industriel.

EI	Code CIM-10	Description	Coût total en € 2019	Coût total en € 2019 + transport
Alopécie	L630	Alopécie totale [Alopécie totale]	826,36 €	911,24 €
Anémie	D649	Anémie, sans précision [Diminution hémoglobine]	1 733,94 €	1 818,82 €
Asthénie	R53+2	Fatigue [asthénie]	1 434,38 €	1 519,26 €
Aug alanine aminotransférase	R740	Elevated alanine aminotransferase	1 254,00 €	1 338,88 €
Aug aspartate aminotransférase	R740	Elevated alanine aminotransferase	1 254,00 €	1 338,88 €
Aug gamma-glutamyltransférase	R748	Anomalies d'autres taux d'enzymes sériques [Augmentation phosphatases alcalines]	992,34 €	1 077,22 €
Aug phosphatase alcaline	R748	Anomalies d'autres taux d'enzymes sériques [Augmentation phosphatases alcalines]	992,34 €	1 077,22 €
Cellulite	L039	Phlegmon, sans précision [Cellulite]	1 533,01 €	1 617,89 €
Colites	A099	Gastroentérites et colites d'origine non précisée [Colite]	1 307,67 €	1 392,55 €
Constipation	K590	Constipation [Constipation]	907,56 €	992,44 €
Détérioration santé physique	R53+2	Fatigue [asthénie]	1 254,00 €	1 338,88 €
Diarrhée	A090	Diarrhée	1 302,86 €	1 387,74 €
Dim globules blancs	D70	Agranulocytose [Neutropénie fébrile post chimiothérapie]	3 209,27 €	3 294,15 €
Dim lymphocytes	D728	Autres anomalies précisées des leucocytes [Lymphopénie]	2 307,66 €	2 392,54 €
Dim neutrophiles	D70	Agranulocytose [Neutropénie fébrile post chimiothérapie]	3 209,27 €	3 294,15 €
Dim numération plaquettaire	D696	Thrombopénie, sans précision [Déficit plaquettaire]	3 240,32 €	3 325,20 €
Diminution de l'appétit	R630	Anorexie [Diminution appétit]	3 244,61 €	3 329,49 €
Diminution du poids	R634	Perte de poids anormale [Diminution poids]	2 321,53 €	2 406,41 €
Douleurs osseuses	R522	Autres douleurs chroniques [Douleurs osseuses généralisées]	1 477,42 €	1 562,30 €
Dyspnée	R060	Dyspnée [Dyspnée]	1 102,40 €	1 187,28 €
Epanchement pleural	J90	Épanchement pleural, non classé ailleurs [épanchement pleural]	2 725,95 €	2 810,83 €
Faiblesse musculaire	R6289	Autres atteintes musculaires précisées - Siège non précisé [Faiblesse musculaire]	1 487,70 €	1 572,58 €
Fatigue	R53+2	Fatigue [asthénie]	1 254,00 €	1 338,88 €
Hépatite	K759	Maladie inflammatoire du foie, sans précision	1 940,87 €	2 025,75 €

Hépatite auto-immune	K754	Hépatite auto-immune [Hépatite auto-immune]	1 976,58 €	2 061,46 €
Hypertension	I10	Hypertension essentielle [Hypertension essentielle]	1 552,07 €	1 636,95 €
Hypokaliémie	E8760	Hypokaliémie inférieure à 2,5 millimoles [mmol] par litre	2 095,49 €	2 180,37 €
Hyponatrémie	E8710	Hyponatrémie inférieure à 120 millimoles [mmol] par litre	2 790,85 €	2 875,73 €
Inflammation muqueuses	K123	Mucite buccale (ulcéreuse)	3 594,70 €	3 679,58 €
Leucopénie	D70	Agranulocytose [Neutropénie fébrile post chimiothérapie]	3 209,27 €	3 294,15 €
Lymphopénie	D728	Autres anomalies précisées des leucocytes [Lymphopénie]	2 307,66 €	2 392,54 €
Myalgie	M791	Myalgie [Myalgie]	1 177,74 €	1 262,62 €
Nausée	R11	Nausées et vomissements [Nausée]	1 028,21 €	1 113,09 €
Neuropathie motrice périphérique	G629	Polynévrite, sans précision [Neuropathie motrice périphérique]	1 567,38 €	1 652,26 €
Neuropathie périphérique	G64	Autres affections du système nerveux périphérique [Neuropathie périphérique]	1 564,41 €	1 649,29 €
Neuropathie sensorielle périphérique	G608	Autres neuropathies héréditaires et idiopathiques [Neuropathie sensorielle héréditaire]	2 138,35 €	2 223,23 €
Neutropénie	D70	Agranulocytose [Neutropénie fébrile post chimiothérapie]	3 209,27 €	3 294,15 €
Neutropénie fébrile	D70	Agranulocytose [Neutropénie fébrile post chimiothérapie]	3 209,27 €	3 294,15 €
Œdème périphérique	R600	Oedème localisé [Oedème périphérique]	1 389,51 €	1 474,39 €
Paresthésie	R202	Paresthésie cutanée [Paresthésie]	1 246,79 €	1 331,67 €
Pneumonie	J189	Pneumopathie, sans précision [Pneumonie]	2 700,78 €	2 785,66 €
Polyneuropathie	G64	Autres affections du système nerveux périphérique [Neuropathie périphérique]	1 564,41 €	1 649,29 €
Pyrexie	R509	Fièvre, sans précision [Pyrexie]	1 403,20 €	1 488,08 €
Rash	R21	Rash et autres éruptions cutanées non spécifiques [Rash cutané]	1 233,29 €	1 318,17 €
Vomissements	R11	Nausées et vomissements [Nausée]	1 028,21 €	1 113,09 €

- *Mesure et valorisation des coûts de suivi médical*

Il est supposé que le suivi médical des patientes est identique, quelle que soit la stratégie de traitement de 1^{re} ou 2nde ligne reçue, en pré et post-progression.

L'estimation des ressources consommées ainsi que les fréquences de consommation de ressources pour le suivi médical des patients reposent sur le Protocole d'Utilisation Thérapeutique (PUT) d'atezolizumab dans le cadre de l'ATU de cohorte octroyée le 6 août 2019 par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé.

Le coût d'une consultation médicale est déterminé à partir des tarifs disponibles sur le site de l'Assurance Maladie (Ameli). Le tarif d'une consultation spécialiste est de 30 €. Les patients étant en ALD, la prise en charge de ces consultations est de 100 %.

La valorisation des actes médicaux est fondée sur la classification commune des actes médicaux (CCAM), version 47. Aucun coût de transport spécifique n'a été pris en compte pour les actes techniques.

La valorisation des actes de biologie est fondée sur les tarifs de l'assurance maladie (Table Nationale d'avril 2016, Biologie médicale Nomenclature des Actes de Biologie Médicale (NABM) et site assurance maladie « Les tarifs conventionnels »). La valeur du B est de 0,27 €. La valeur du TB est de 2,52 €.

Les forfaits de sécurité pour le traitement d'un échantillon sanguin (FSES), le forfait de prise en charge pré-analytique (FFP) du patient et le coût du prélèvement sanguin (fondé sur le tarif d'un

technicien de laboratoire) sont inclus dans le coût des examens biologiques. Le supplément pour les actes de biologie médicale effectués en urgence, en dehors des périodes ouvrables, ainsi que les majorations pour prélèvements effectués en dehors des périodes ouvrables et les indemnités de déplacement ne sont pas pris en compte dans la valorisation. Il est supposé que les actes de biologie ne sont pas réalisés au domicile du patient, et qu'ils ont lieu durant les périodes ouvrables.

Les forfaits FPP et FSES sont rajoutés aux coûts des actes de biologie médicale et ne peuvent être facturés qu'une fois par patient et par jour, quel que soit le nombre de prescripteurs, de prescriptions, d'échantillons biologiques et de laboratoires exécutants. Il est fait la même hypothèse concernant le coût du prélèvement par ponction veineuse directe, ce coût est appliqué une fois par patient et par jour quel que soit le nombre.

Il est supposé que les patients n'ont pas recours à un transport médical pour la réalisation de leurs examens biologiques.

Les consommations de ressources liées au suivi médical des patients sont présentées dans le Tableau 43.

Tableau 43 : Consommations de ressources pour le suivi médical. Source : rapport technique de l'industriel.

Consommation de ressource	Fréquence mensuelle	Coût unitaire	Coût mensuel
Oncologue	1,00	30,00 €	30,00 €
NFS	1,00	6,75 €	6,75 €
Créatinine	1,00	1,62 €	1,62 €
Clairance de la créatinine	1,00	8,10 €	8,10 €
Glycémie	1,00	1,35 €	1,35 €
Bilirubine totale	1,00	20,16 €	20,16 €
ALAT, ASAT	1,00	2,70 €	2,70 €
T.S.H. + T3 LIBRE + T4 LIBRE	1,00	15,93 €	15,93 €
Bêta-HCG	1,00	20,25 €	20,25 €
FPP	1,00	4,32 €	4,32 €
FSES	1,00	1,35 €	1,35 €
FSEBMP	1,00	2,43 €	2,43 €
Prélèvements par ponction veineuse directe	1,00	3,78 €	3,78 €
IRM	0,33	69,00 €	23,00 €
Transport sanitaire	1,00	84,88 €	84,88 €
Coût total			226,62€

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

Le modèle tient compte de l'ensemble des coûts liés à la prise en charge du patient (traitement et pathologie). Le patient est suivi le temps de son traitement. Les patients dans le modèle peuvent donc être sous traitement en survie sans progression ou sous traitement en progression.

La distribution des patients, selon s'ils sont sous traitement ou en survie sans progression (SSP) ou en survie post-progression (SPP), est calculée mensuellement à partir des données de SSP.

Les données cliniques intégrées au modèle sont donc : la durée de traitement, la survie sans progression et la survie post-progression. Ces données (durée de traitement et de SSP) ont été extraites des traces de Markov du modèle d'efficacité et leur modélisation repose sur les choix réalisés pour l'évaluation de l'efficacité. L'incidence des patients en survie post-progression est calculée à partir de la SSP.

Analyse HAS

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

Population PDL1<1%

L'absence d'estimation de coûts spécifiques pour la population PDL1<1% n'est pas justifiée. L'intégration de cette population se fait via les mêmes données que pour la population PDL1≥1% ce qui limite la transposabilité des résultats. La spécificité des caractéristiques des patients du sous-groupe PDL1≥1% est un argument mis en avant par l'industriel, dans son analyse de l'efficacité notamment. Ne pas tenir compte de cette spécificité dans l'AIB questionne quant à la pertinence de cette différenciation de sous-populations d'un point de vue économique, ainsi que sur la cohérence entre ces deux analyses.

Coûts du suivi médical :

L'hypothèse selon laquelle les coûts de transport ne s'appliquent qu'une seule fois pour l'intégralité des examens, actes et consultations du suivi aurait pu être d'avantage justifiée.

Coûts des EI :

La méthode de sélection et de modélisation des EI est identique à celle de l'analyse de l'efficacité et fait l'objet d'une analyse critique qui s'applique également dans le cadre de l'AIB.

Coûts des traitements ultérieurs :

Les limites de la répartition des traitements ultérieurs issue de la base ESME ne sont pas discutées par l'industriel. Le cas échéant, cette répartition de données est acceptable en l'absence de données disponibles. Il est regrettable que des analyses de sensibilité n'aient pas été conduites autour de ces paramètres.

L'hypothèse d'une répartition identique des traitements post progression entre l'association d'atezolizumab+nab-paclitaxel et ses alternatives aurait également mérité d'être discutée et explorée en analyse de sensibilité.

Intégration des données cliniques (SSP et durée de traitement) :

- L'estimation des durées de traitements posent les mêmes problèmes que ceux identifiés dans l'analyse de l'efficacité : l'utilisation du HR de survie sans progression appliqué à la courbe de durée de traitement de nab-paclitaxel pour le calcul des durées de traitement des comparateurs, et l'utilisation directe de la durée de traitement observée pour l'association atezolizumab+nab-paclitaxel. Ce choix n'est pas homogène (l'utilisation de la SSP pour l'ensemble des traitements était possible) et en faveur du traitement évalué.

- Les coûts liés à la maladie calculés en fonction de la survie sans progression sont entachés de limites liées à son estimation, y compris en termes de données comparatives (cf MAR de l'analyse de l'efficacité), et son extrapolation.

7.5. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

► Populations

Le Tableau 44 présente le nombre de patients initiant un traitement chaque année pour chacune des stratégies (populations rejointes), pour les deux scénarios comparés.

Tableau 44 : Populations rejointes selon les scénarios comparés. Source : rapport technique de l'industriel.

Population d'intérêt		Années	2019	2020	2021	2022	2023	Total
Population cible			3 158	3 177	3 196	3 215	3 234	15 978
Scénario sans atezolizumab								
Population PD-L1 (IC1/2/3)								
Populations rejointes	Atezolizumab + nab-paclitaxel		--	--	--	--	--	--
	Bevacizumab + Paclitaxel							
	Paclitaxel							
	Capecitabine							
Patients PD-L1 < 0 et patients non testés								
Populations rejointes	Atezolizumab + nab-paclitaxel		--	--	--	--	--	--
	Bevacizumab + Paclitaxel							
	Paclitaxel							
	Capecitabine							
Scénario avec atezolizumab								
Population PD-L1 (IC1/2/3)								
Populations rejointes	Atezolizumab + nab-paclitaxel							
	Bevacizumab +							

► **Coûts unitaires par patients par poste**

Le Tableau 45 présente les coûts annuels par patient (appliqués lorsque le patient est sous traitement selon la durée estimée en pré et post-progression) pour chaque poste de coût associé à chaque stratégie de traitement intégrée dans l'AIB.

Tableau 45 : Coûts annuels par patient par poste de coûts relatifs à chaque intervention. Source : rapport technique de l'industriel.

	Atezolizumab + nab-paclitaxel	Bevacizumab + Paclitaxel	Paclitaxel	Capecitabine
Population PD-L1 (IC1/2/3)				
Diagnostic PD-L1				
Acquisition				
Administration				
Suivi du traitement				
Effets indésirables				
Traitement de rechute				
Total	35 462 €	31 031 €	10 259 €	4 760 €
Patients PD-L1 < 0 et patients non testés				
Diagnostic PD-L1				
Acquisition				
Administration				
Suivi du traitement				
Effets indésirables				
Traitement de rechute				
Total	0 €	31 031 €	10 259 €	4 760 €

► Coûts totaux des scénarios comparés

Les résultats détaillés des deux scénarios comparés dans la population PD-L1 \geq 1% et dans la population PD-L1<1% et non testée sont présentés respectivement dans le Tableau 46 et le Tableau 47.

Population PDL1 \geq 1%

Tableau 46 : Coûts totaux des scénarios comparés pour la population PD-L1 \geq 1%. Source : rapport technique de l'industriel.

Années	2019	2020	2021	2022	2023	Total
Population PD-L1 (IC1/2/3)						
Scénario sans atezolizumab						
Atezolizumab + nab-paclitaxel						
Diagnostic PD-L1	--	--	--	--	--	--
Coût d'acquisition	--	--	--	--	--	--
Coût d'administration	--	--	--	--	--	--
Coût de suivi médical	--	--	--	--	--	--
Coût des EI	--	--	--	--	--	--
Coût des traitements de rechute	--	--	--	--	--	--
Bevacizumab + Paclitaxel						
Diagnostic PD-L1						
Coût d'acquisition						
Coût d'administration						
Coût de suivi médical						
Coût des EI						
Coût des traitements de rechute						
Paclitaxel						
Diagnostic PD-L1						
Coût d'acquisition						
Coût d'administration						
Coût de suivi médical						
Coût des EI						
Coût des traitements de rechute						
Capecitabine						
Diagnostic PD-L1						
Coût d'acquisition						
Coût d'administration						
Coût de suivi médical						
Coût des EI						
Coût des traitements de rechute						
TOTAL						

Scénario avec atezolizumab		
		Atezolizumab + nab-paclitaxel
	Diagnostic PD-L1	
	Coût d'acquisition	
	Coût d'administration	
	Coût de suivi médical	
	Coût des EI	
	Coût des traitements de rechute	
	Diagnostic PD-L1	
	Coût d'acquisition	
	Coût d'administration	
	Coût de suivi médical	
	Coût des EI	
	Coût des traitements de rechute	
	Diagnostic PD-L1	
	Coût d'acquisition	
	Coût d'administration	
	Coût de suivi médical	
	Coût des EI	
	Coût des traitements de rechute	
	Diagnostic PD-L1	
	Coût d'acquisition	
	Coût d'administration	
	Coût de suivi médical	
	Coût des EI	
	Coût des traitements de rechute	
	TOTAL	

Population PDL1<1% et patients non testés

Tableau 47 : Coûts totaux des scénarios comparés pour la population PD-L1 <1%. Source : rapport technique de l'industriel.

Années	2019	2020	2021	2022	2023	Total
Patients PD-L1 < 0 et patients non testés						
Scénario sans atezolizumab						
	Atezolizumab + nab-paclitaxel					
	Diagnostic PD-L1					
	Coût d'acquisition					
	Coût d'administration					
	Coût de suivi médical					
	Coût des EI					
	Coût des traitements de rechute					
	Diagnostic PD-L1					
	Coût d'acquisition					
	Coût d'administration					
	Coût de suivi médical					
	Coût des EI					
	Coût des traitements de rechute					
	Diagnostic PD-L1					
	Coût d'acquisition					
	Coût d'administration					
	Coût de suivi médical					
	Coût des EI					
	Coût des traitements de rechute					
	TOTAL					

Scénario avec atezolizumab		
		Atezolizumab + nab-paclitaxel
	Diagnostic PD-L1	
	Coût d'acquisition	
	Coût d'administration	
	Coût de suivi médical	
	Coût des EI	
	Coût des traitements de rechute	
	Diagnostic PD-L1	
	Coût d'acquisition	
	Coût d'administration	
	Coût de suivi médical	
	Coût des EI	
	Coût des traitements de rechute	
	Diagnostic PD-L1	
	Coût d'acquisition	
	Coût d'administration	
	Coût de suivi médical	
	Coût des EI	
	Coût des traitements de rechute	
	Diagnostic PD-L1	
	Coût d'acquisition	
	Coût d'administration	
	Coût de suivi médical	
	Coût des EI	
	Coût des traitements de rechute	
	TOTAL	

► L'impact budgétaire

Selon les hypothèses et choix méthodologiques retenus par l'industriel, l'impact budgétaire cumulé à 5 ans lié à l'introduction d'atezolizumab+nab-paclitaxel dans l'indication évaluée est estimé à [REDACTED] €.

Les postes de coût pour lesquels l'introduction d'atezolizumab+nab-paclitaxel engendrerait des dépenses supplémentaires sont :

- Le coût d'acquisition d'atezolizumab (nab-paclitaxel étant tarifé intra-GHS) : [REDACTED] € ;
- Le coût d'administration : [REDACTED] €, du fait de la substitution à des traitements oraux (capécitabine) ;
- Le coût du test diagnostic PD-L1 : [REDACTED] €.

Les postes de coûts pour lesquels l'introduction d'atezolizumab+nab-paclitaxel engendrerait des économies sont :

- Le coût de suivi médical : [REDACTED] €, en lien avec la durée de SSP sous atezolizumab+nab-paclitaxel plus courte que celle de bevacizumab+paclitaxel ;
- Le coût des effets indésirables : [REDACTED] €, associé à la meilleure tolérance que celle de l'association bevacizumab+paclitaxel, majoritairement administrée dans le scénario sans introduction d'atezolizumab+nab-paclitaxel ;

- Le coût de traitement des rechutes : -203 980 €, en lien avec le gain de survie sans progression sous atezolizumab+nab-paclitaxel.

Tableau 48 : Impact budgétaire par poste de coûts. Source : rapport technique de l'industriel.

	2019	2020	2021	2022	2023	Cumulé
Diagnostic PD-L1						
Acquisition des traitements						
Administration						
Suivi médical						
Evénements indésirables						
Traitements de rechute						
Total						
Impact budgétaire par patient éligible						
Variation des dépenses						

Les Figure 23 et Figure 24 présentent l'évolution des coûts totaux annuels pour chaque scénario et de l'impact budgétaire.

Figure 23 : Evolution annuelle des coûts totaux de chaque scénario comparé et de l'impact budgétaire. Source : rapport technique de l'industriel.

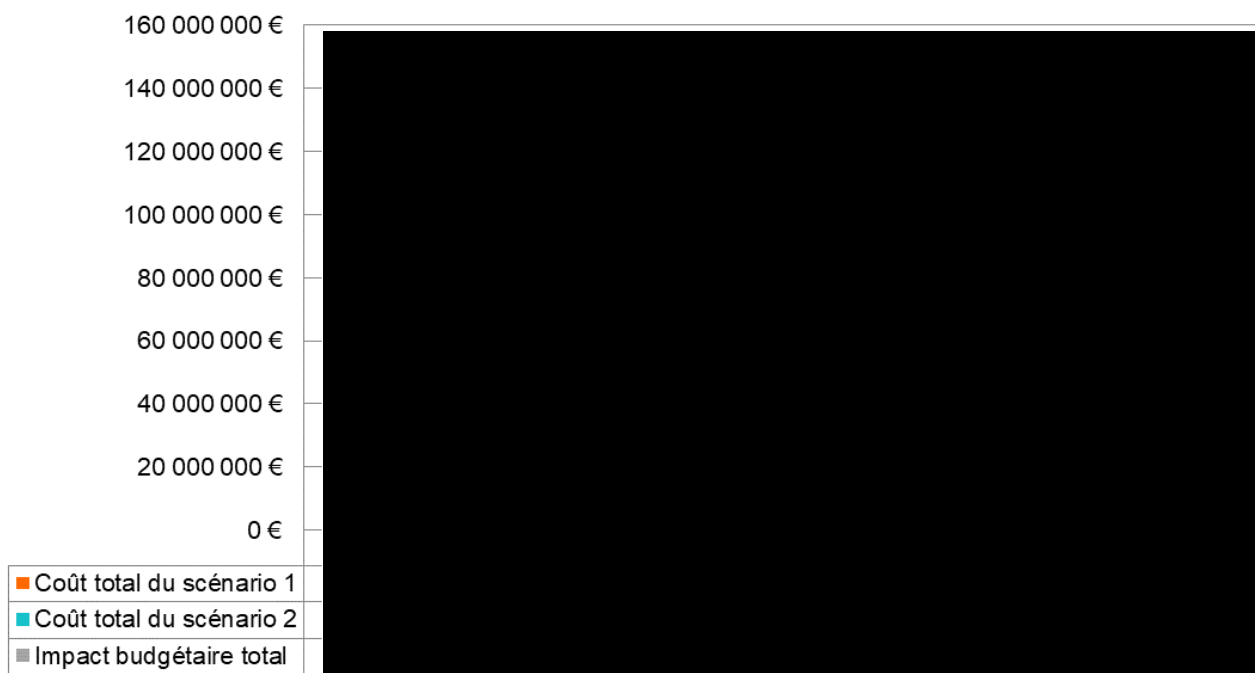
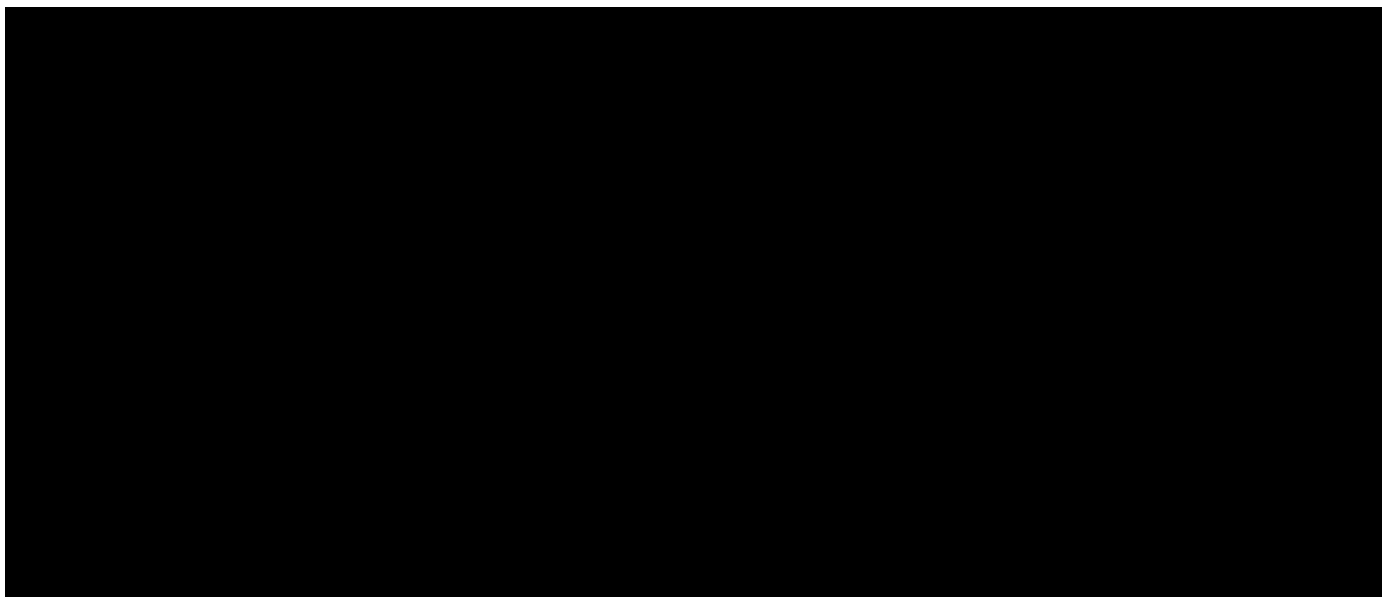


Figure 24 : Evolution annuelle de l'impact budgétaire. Source : rapport technique de l'industriel

Analyse HAS

Selon les hypothèses et choix méthodologiques retenus par l'industriel, l'introduction sur le marché d'atezolizumab au prix revendiqué, engendre des dépenses supplémentaires cumulée sur 5 ans de [REDACTED] €.

Les principaux postes de coût qui contribuent aux dépenses d'atezolizumab sont les coûts d'acquisition : [REDACTED] €, et les coûts d'administration : [REDACTED] € et les coûts des tests diagnostiques PD-L1 : [REDACTED] €.

L'estimation de l'impact budgétaire correspond à un scénario de diffusion très forte d'atezolizumab selon lequel ce dernier capterait [REDACTED] % des parts de marché dès la première année de son accès au marché chez les patients de l'indication (PD-L1+).

7.6. Analyses de sensibilité du modèle d'impact budgétaire

► Analyses déterministes univariées sur les paramètres du modèle

Méthode

L'intégralité des paramètres testés dans le cadre des analyses de sensibilité déterministes font l'objet d'une variation de $\pm 20\%$, en l'absence d'autre donnée identifiée par l'industriel.

Résultats

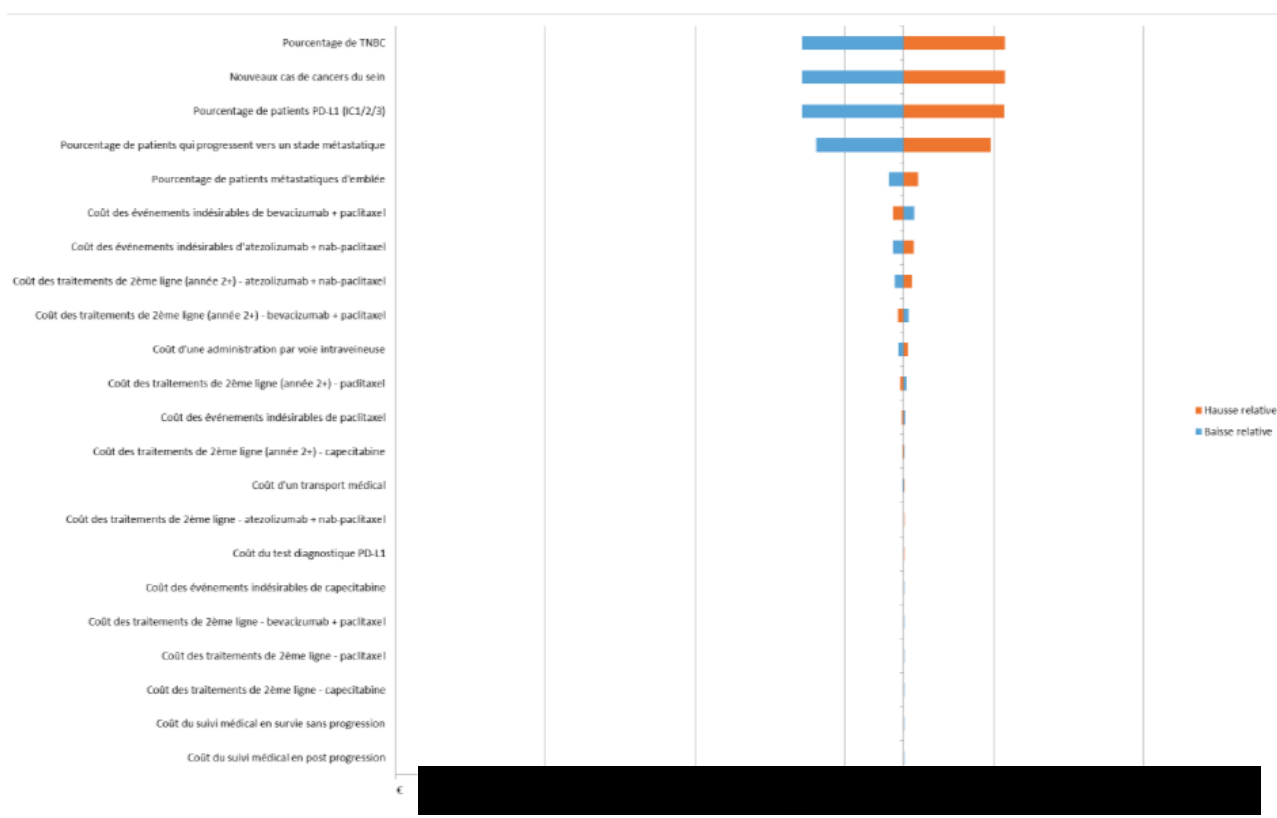
Les résultats des analyses de sensibilité déterministe, relatifs aux variations de l'impact budgétaire cumulé à 5 ans par rapport aux variations testées des paramètres de la modélisation, sont présentés dans le Tableau 49 et la Figure 25.

Les paramètres pour lesquels la variabilité de l'impact budgétaire cumulé à 5 ans est la plus importante sont les paramètres du calcul de la taille de la population cible : le pourcentage de cancer du sein triple négatif, les nouveaux cas de cancer du sein ; le pourcentage de patients PD-L1 $\geq 1\%$ et le pourcentage de patients qui progressent vers un stade métastatique

Tableau 49 : Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les paramètres du modèle de l'AIB.
Source : rapport technique de l'industriel.

Paramètres de l'AIB :		Impact budgétaire cumulé à 5 ans	
Valeur de référence : 176 503 327 €		Borne inférieure	Borne supérieure
Nouveaux cas de cancers du sein			
Pourcentage de TNBC			
Pourcentage de patients métastatiques d'emblée			
Pourcentage de patients qui progressent vers un stade métastatique			
Pourcentage de patients PD-L1 (IC1/2/3)			
Coût d'une administration par voie intraveineuse			
Coût d'un transport médical			
Coût des événements indésirables d'atezolizumab + nab-paclitaxel			
Coût des événements indésirables de bevacizumab + paclitaxel			
Coût des événements indésirables de paclitaxel			
Coût des événements indésirables de capecitabine			
Coût du test diagnostique PD-L1			
Coût du suivi médical en survie sans progression			
Coût du suivi médical en post progression			
Coût des traitements de 2ème ligne - atezolizumab + nab-paclitaxel			
Coût des traitements de 2ème ligne - bevacizumab + paclitaxel			
Coût des traitements de 2ème ligne - paclitaxel			
Coût des traitements de 2ème ligne - capecitabine			
Coût des traitements de 2ème ligne (année 2+) - atezolizumab + nab-paclitaxel			
Coût des traitements de 2ème ligne (année 2+) - bevacizumab + paclitaxel			
Coût des traitements de 2ème ligne (année 2+) - paclitaxel			
Coût des traitements de 2ème ligne (année 2+) - capecitabine			

Figure 25 : Diagramme de Tornado de l'analyse de sensibilité déterministe. Source : rapport technique de l'industriel.



Les analyses testant une variation du prix revendiqué d'atezolizumab aboutissent aux résultats suivants :

- en baissant le PPTTC d'atezolizumab de 20%, l'impact budgétaire cumulé sur 5 ans diminue à 127 287 958 € par rapport à [REDACTED] € initialement, soit une diminution de 25% ;
- en baissant le PPTTC d'atezolizumab de 10%, l'impact budgétaire cumulé sur 5 ans diminue à 148 522 204 € par rapport à [REDACTED] € initialement, soit une diminution de 12,5% ;
- en baissant le PPTTC d'atezolizumab de 5 %, l'impact budgétaire cumulé sur 5 ans diminue à 159 139 327 € par rapport à [REDACTED] € initialement, soit une diminution de [REDACTED] %.

► **Analyses en scénario déterministes**

Les résultats des analyses en scénario sur les hypothèses testées, à savoir :

- l'absence de partage de flacon ;
- la diminution de parts de marché de l'association atezolizumab+nab-paclitaxel de [REDACTED] % ;
- le pourcentage de patients bénéficiant du test PDL-1 à 95% dès la première année ;

sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 50 : Résultats des analyses de sensibilité en scénario. Source : rapport technique de l'industriel.

Paramètres de l'AIB :	Impact budgétaire cumulé à 5 ans
Valeur de référence : [REDACTED]	
Absence de partage des flacons	
Diminution des parts de marché de [REDACTED]	
Pourcentage de test PD-L1 à 95% dès l'année 1	

Analyse HAS

Les paramètres testés dans les analyses de sensibilité sont mentionnés mais reposent tous sur des variations arbitraires de $\pm 20\%$ ce qui en limite la portée informative. Concernant les analyses en scénario, le détail des parts de marché alternatives testées ou de la diffusion progressive du test diagnostique PDL1 ne sont pas présentées dans le rapport technique. Une analyse considérant une diffusion progressive de l'association atezolizumab+nab-paclitaxel était attendue et n'a pas été produite malgré la demande lors de l'échange technique.

Les paramètres testés entraînant la plus forte variation sur l'impact budgétaire sont : la taille de la population cible et la part de marché annuelle d'atezolizumab (supposée constante).

L'analyse en scénario avec des coûts d'acquisition différents d'atezolizumab montre que l'impact budgétaire est fortement dépendant du coût d'acquisition d'atezolizumab.

L'AIB proposée par l'industriel ne comprend pas d'analyses de sensibilité sur les paramètres des comparateurs tels que les variations anticipées de leurs prix futurs.

Les paramètres cliniques issus du modèle d'efficacité (durée de traitement, durée de SSP) ne sont pas non plus explorés alors qu'ils sont entachés d'une forte incertitude. En particulier, aucune analyse de sensibilité fondée sur un critère de durée de traitement homogène et conservateur (la SSP) n'est proposée, ce qui ne permet pas d'estimer l'impact du choix en faveur du produit évalué retenu dans l'analyse de référence.

8. Annexe 6 – Echange avec l'industriel

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

ECHANGE TECHNIQUE

Analyse de l'efficacité de Tecentriq (atezolizumab) en association au nab-paclitaxel dans le traitement de 1^{re} ligne des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement avancé non résecable ou métastatique dont les tumeurs ont une expression de PD-L1 $\geq 1\%$ et n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure pour une forme métastatique

Les éléments en gras doivent être traités en priorité. Lorsque des modifications de la modélisation sont réalisées, une mise à jour de l'ensemble des analyses doit être fournie. Un rapport technique et une version du modèle mis à jour en conséquence sont attendus, permettant un suivi des modifications effectuées (**modifications apparentes** dans le rapport technique).

Les auteurs sont invités à justifier certains choix et, faute d'arguments solides, à les modifier dans l'analyse de référence.

Analyse de référence actuelle	Modifications proposées	Question
Horizon temporel : 15 ans	Horizon temporel : 10 ans	1
Traitement de référence : atezolizumab+nab-paclitaxel	Traitement de référence : paclitaxel ou nab-paclitaxel	12
Estimation de la durée de traitement : méthode hétérogène entre atezolizumab (TTD) et les comparateurs (SSP)	Estimation de la durée de traitement : méthode homogène pour l'ensemble des traitements	19
Hypothèse de similarité des profils de tolérance des comparateurs	Utilisation autant que possible des données de tolérances spécifiques disponibles	21
Hypothèse de similarité des traitements actifs post-progression quel que soit le traitement de 1 ^{ère} ligne reçu	Ajustement de l'hypothèse selon les possibilités de retraitement par une même molécule	33

Choix structurants

Horizon temporel

1. **Compte tenu de l'histoire naturelle de la maladie telle que présentée dans le rapport technique (survie globale médiane de 14,5 mois, expression de PD-L1 associée à une SG significativement plus dégradée) il est attendu que l'analyse de référence soit conduite sur un horizon temporel de 10 ans.**

Comparateurs

2. **De façon générale, l'argumentation soutenant l'exclusion de certains comparateurs de l'analyse n'est pas assez explicite. Pourriez-vous, pour chaque comparateur potentiel, présenter les éléments soutenant ou non l'inclusion du traitement dans l'analyse de l'efficacité et le choix finalement opéré au regard de ces arguments ?**

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

Traitement à considérer parmi les comparateurs	Recommandé	Utilisation tracker KANTAR	Utilisation ESME	Prise en compte dans l'analyse de l'efficacité	Prise en compte dans l'analyse d'impact budgétaire
<i>Exemple : traitement 1</i>	ESO-ESMO : oui ASCO : oui NCCN : non	X%	X%	Non Justification :	Oui

3. Concernant plus spécifiquement :

- Le nab-paclitaxel, pourriez-vous i) présenter les arguments précisant son exclusion des comparateurs en monothérapie (AMM, utilisation) et ii) le statut de la demande de remboursement du nab-paclitaxel en association à l'atezolizumab compte tenu de sa disponibilité et de son utilisation en pratique courante dans l'indication évaluée ?**
- le traitement par docétaxel et gemcitabine, la part d'utilisation différant selon les sources présentées, pourriez-vous développer l'argumentaire soutenant leur exclusion ?
- le traitement par platines, pourriez-vous préciser les traitements considérés dans cette catégorie ainsi que l'argumentaire relatif à leur exclusion au regard i) des 7% d'initiation dans tracker KANTAR et ii) des 11,6% d'utilisation en association dans ESME ?
- le traitement par anthracyclines, en monothérapie l'argumentaire est précisé, toutefois pourriez-vous développer sur la possibilité de leur intégration et ses limites via des régimes de polychimiothérapie (éventuellement en sous-population à titre exploratoire) ?**

Explication de la question : Le principal argument développé pour soutenir la non inclusion des anthracyclines est leur utilisation au stade précoce chez près de 70% des patients qui limite fortement la pertinence d'un retraitement dans l'indication évaluée pour la majorité de patients (à défaut de conduire une analyse exploratoire en sous-groupe). Toutefois il apparaît également que près de 50% des patients ont été précédemment traités par des taxanes (tableau 16) qui sont prises en compte comme comparateur en analyse de référence. De plus, les anthracyclines sont considérées dans l'analyse pour les traitements de 2^e ligne. Pourriez-vous clarifier ce point ?

Analyses en sous-population

- En fonction de la réponse à la question précédente (4.d.) pourriez-vous conduire une analyse en sous-groupe exploratoire intégrant le traitement par anthracyclines (en mono ou polychimiothérapie) ? Le cas échéant, une discussion sur les limites de cette analyse sera attendue.

Modélisation

Population simulée

- Pourriez-vous présenter les caractéristiques des patients français de l'essai IMpassion 130, dont le poids et la surface corporelle ?
- Pourriez-vous présenter brièvement (objectif, données recueillies, modalités de recueil, période temporelle couverte...) et discuter les limites des bases de données ESME et FLATIRON mobilisées pour discuter de la transposabilité de la population simulée à la population d'analyse dans le contexte français ?
- Pourriez-vous comparer à l'aide des tests statistiques appropriés les différences de caractéristiques observées entre la population de l'essai clinique IMpassion 130 et celles des patients de la base ESME ?

Estimation des effets traitements relatifs à partir de la comparaison indirecte

8. **Pourriez-vous fournir les programmes ayant servis pour les comparaisons indirectes ?**
9. **Pourriez-vous tester les périodes de temps pour lesquelles les HR par morceaux sont estimés ?**
10. Pourriez-vous discuter les différentes périodes temporelles pour l'estimation de la SSP et la SG ?
11. Si des résultats de méta-analyse en réseau (MAR) fondés sur l'approche des polynômes fractionnaires sont disponibles, pourriez-vous les tester en analyse de sensibilité ?

Intégration des effets traitements relatifs dans le modèle

12. **Il est attendu que le choix du traitement de référence – pour lequel les données de survie individuelles sont modélisées et extrapolées et auxquelles sont ensuite appliqués les effets traitement relatifs des autres traitements comparés – corresponde au traitement au centre du réseau de la MAR ou au traitement pour lequel le plus de données à long terme sont disponibles. Le choix du traitement expérimental comme référence n'est pas recommandé. Pourriez-vous ajuster l'analyse de référence en conséquence ?**

Explication de la question : en l'absence de données disponibles à long terme pour valider les extrapolations du bras atezolizumab+nab-paclitaxel et considérant sa place dans le réseau de la MAR, le choix de ce traitement comme référence pour l'extrapolation et l'application des effets traitements relatifs ne semble pas approprié. Il est attendu que les options alternatives soient envisagées et leur limites présentées et discutées :

- au regard du réseau de la MAR : paclitaxel en monothérapie ;
- considérant l'adéquation de l'estimation de la survie pour le traitement de référence avec la population d'analyse ($PD-L1 \geq 1\%$), modulo son absence d'utilisation en France : nab-paclitaxel.

A minima une analyse de sensibilité montrant un impact négligeable de ce choix sur les résultats est attendue.

13. Pourriez-vous effectuer des tests statistiques afin de documenter de façon plus précise la non vérification de l'hypothèse de proportionnalité des risques ?

Modélisation et extrapolation des courbes de survie

14. Concernant la sélection des fonctions d'extrapolation, en fonction de la réponse à la question précédente, dans le cas où la méthode retenue serait inchangée :
 - a. Pourriez-vous justifier de sélectionner les fonctions d'extrapolation à partir du bras atezolizumab+nab-paclitaxel et du bras nab-paclitaxel, sachant que ce dernier n'est pas modélisé dans l'analyse proposée ?
 - b. Pourriez-vous tester l'extrapolation de la SSP une fonction Log-normale (1^{er} rang des critères AIC/BIC) ?
 - c. Pourriez-vous tester l'extrapolation de la SG par des fonctions Log-logistique et Weibull (respectivement 2^e et 3^e rang des critères AIC/BIC) ?
15. Concernant la modélisation de la SG du bras atezolizumab+nab-paclitaxel, compte tenu de l'absence de démonstration d'un gain statistiquement significatif dans le sous-groupe $PD-L1 \geq 1\%$, pourriez-vous tester un scénario sans gain de SG pour ce traitement ?
16. **Concernant la calibration des courbes de SG après 36 mois aux données d'ESME :**
 - a. Pourriez-vous discuter le choix de ce temps et de cette source compte tenu de la disponibilité ou non de données de long terme pour les comparateurs ?
 - b. Pourriez-vous tester en analyse de sensibilité le temps à partir duquel cette calibration est appliquée ?
 - c. Pourriez-vous tester l'extrapolation de la SG par des fonctions Gompertz et Gamma généralisée (respectivement 2^e et 3^e rang des critères AIC/BIC) ?
17. **Concernant la validation de la survie (SSP et SG) estimée dans la modélisation :**
 - a. **Pourriez-vous présenter les sources externes disponibles pour comparer les résultats de la modélisation ?**

- b. Pourriez-vous présenter sur des graphiques, pour la SSP et la SG, les courbes de survies estimées par la modélisation pour les traitements comparés et les temps de survie observés (sous forme de points) dans les essais cliniques et la littérature disponible ?
18. Concernant la validation interne du modèle, il semble y avoir une erreur dans la documentation fournie : celle-ci se rapporte à la modélisation pour le Kadcyca. Pourriez-vous fournir la documentation de la validation interne pour la modélisation de l'association atezolizumab+nab-paclitaxel ?

Estimation de la durée de traitement

19. Il est attendu qu'une méthode d'estimation de la durée de traitement homogène entre les traitements comparés soit appliquée.

Explication de la question : dans la modélisation proposée, la durée de traitement observée dans l'essai IMpassion 130 est extrapolée et appliquée pour atezolizumab alors que la durée de SSP est appliquée pour les autres traitements sans que cela ne soit justifié : l'ensemble des traitements considérés dans l'analyse doivent être administrés jusqu'à progression ou toxicité inacceptable. L'application spécifique de la durée de traitement observée pour atezolizumab versus la SSP pour les comparateurs est susceptible de diminuer la durée de traitement au profit d'atezolizumab et de maximiser la durée de traitement des comparateurs.

- Si les données de durée de traitement sont disponibles pour les comparateurs au sein des essais conduits par Roche, il est attendu que la durée de traitement soit utilisée dans l'analyse de référence.
- Si cette information n'est pas disponible pour l'ensemble des traitements comparés, il est attendu qu'en analyse de référence la SSP soit utilisée pour estimer la durée de traitement. La durée de traitement observée, lorsqu'elle est disponible, pourra être testée en analyse de sensibilité.

Estimation des probabilités d'occurrence des événements indésirables

20. Pourriez-vous discuter le rationnel soutenant la sélection des EI dans la sous-population PD-L1 \geq 1% considérant que « le profil de tolérance était similaire entre la population de tolérance et le sous-groupe PD-L1+ » (rapport technique page 23) ? Une sélection des EI sur l'ensemble de la population de l'essai IMpassion 130, ne serait-elle pas i) pertinente au regard des populations des essais des comparateurs, et ii) plus précise considérant les effectifs de patients ?
21. Pourriez-vous justifier l'hypothèse de similarité des profils de tolérance des comparateurs à celui du nab-paclitaxel ?
- a. Cette hypothèse est-elle cliniquement pertinente pour l'ensemble des comparateurs au regard de leurs classes thérapeutiques respectives (par exemple pour l'association bevacizumab+paclitaxel) ?
 - b. Les données de tolérance pour les comparateurs ne sont-elles pas disponibles ?
 - c. Pourquoi la MAR conduite sur la tolérance (Annexe 4) n'est-elle pas exploitée ?
22. Pourriez-vous présenter, pour chaque traitement comparé, les EI sélectionnés et modélisés par rapport au nombre total d'EI rapporté dans les essais ? Une analyse de sensibilité considérant une pondération des EI sélectionnés pour aboutir à un pourcentage de 100% par rapport au nombre d'EI observés dans les essais est attendue.
23. Pourriez-vous justifier la modélisation des EI au 1er cycle uniquement de la modélisation au regard de leur moment de survenue et de leur durée de résolution ? Cette dernière semble avoir été prise en compte dans le calcul de la désutilité liée aux EI mais pas dans le calcul des coûts.

Identification, mesure et valorisation des utilités

24. Pourriez-vous discuter les limites et hypothèses sous-jacentes de l'algorithme du mapping utilisé pour la conversion des résultats des questionnaires EQ-5D-5L en EQ-5D-3L ?
25. Pourriez-vous fournir la documentation technique de l'ajustement des utilités à l'aide du modèle mixte ? Quelles sont les variables d'ajustement utilisées ?
26. Pourriez-vous discuter de la pertinence de la différence des scores d'utilités entre les états SSP et SPP ?

27. Pourriez-vous présenter et tester une valeur d'utilité spécifique aux bras de traitement de 1^{re} ligne telle que mesurée dans l'essai IMpassion 130 pour l'état de santé SSP (sans prise en compte de la désutilité des EI pour éviter un éventuel double compte) ?
28. Pourriez-vous renseigner une valeur de désutilité globale liée aux EI (quel que soit l'EI) à partir des données recueillies dans l'essai IMpassion 130 (par exemple en isolant les questionnaires des patients ayant eu un EI sur la période) ? Si oui, pourriez-vous tester cette valeur en analyse de sensibilité ?
- 29. Il est attendu que le détail des sources ayant servi à la valorisation des EI soit précisé (détail de la revue de littérature, présentation des sources, détail des sources retenues pour chaque moyenne).**
30. Pourriez-vous tester l'absence de prise en compte de la désutilité lié aux EI dans une analyse de sensibilité afin de quantifier l'impact de cette valorisation ?

Identification, mesure et valorisation des coûts

31. Pourriez-vous présenter un tableau synthétique des coûts hebdomadaires introduit dans la modélisation pour chaque poste de coûts (acquisition, administration, suivi en SSP et SPP, gestion des EI, traitements post progression et soins palliatifs) ?
32. Concernant les coûts d'acquisition :
 - a. En lien avec la question 5., pourriez-vous ajuster le calcul des doses administrées sur un poids/une surface corporelle spécifique aux patients français ?
 - b. Il est attendu une analyse en scénario sans prise en compte du partage des flacons (perte des reliquats).
 - c. Pourriez-vous préciser le mode de calcul et la différence observée entre la 1^{re} ligne et la 2nde pour le coût d'acquisition de la capécitabine ?
- 33. Concernant les coûts de traitement de 2^e ligne post-progression, pourriez-vous :**
 - a. Discuter la modélisation homogène des traitements ultérieurs, sans distinction du traitement de 1^{re} ligne, sachant que certains traitements sont identiques entre la 1^{re} et la 2^e ligne ? Un retraitement par la même molécule est-il possible/attendu (en particulier pour bevacizumab et capécitabine qui sont sur la liste en sus et ont un impact en termes de coûts de traitements ultérieurs) ?**
 - b. Préciser le rationnel pour l'application au 1^{er} cycle uniquement du coût des traitements de 2^e ligne ? Quelle est la définition de ce 1^{er} cycle (les premiers patients arrivant dans l'état SPP) ?**
34. Concernant les coûts d'administration, pourriez-vous préciser la méthode de valorisation retenue et l'ajuster avec la perspective retenue pour l'analyse ?

Explication de la question : vous écrivez au début du paragraphe 6.8.2.2 page 72 du rapport technique, que le tarif du GHS est utilisé pour la valorisation de l'injection par voie intraveineuse. Vous avez précisé ensuite au-dessus du tableau 39 valoriser ce coût à partir de l'ENCC 2016.

35. Concernant les coûts de suivi :
 - a. Pourriez-vous préciser comment est pris en compte dans l'analyse de l'efficacité la conduite du test diagnostique PDL1 ?
 - b. Pourriez-vous préciser la fréquence retenue pour les consommations de soins pré-progression (tableau 41 : s'agit-il d'un cycle de chimiothérapie ou cycle du modèle) ?
 - c. Pourriez-vous documenter les recommandations de prise en charge en survie post-progression ?

Explication de la question : Les fréquences d'exams semblent faibles en SPP au regard de la progression de la maladie, de la dégradation de l'état des patients (modélisé en termes de qualité de vie), de la survie estimée et de l'administration d'un traitement actif, comparativement aux coûts de suivi et consommations de ressources estimés pour la SSP.

36. Concernant le coût des EI, en lien avec la question 23., pourriez-vous justifier la prise en compte des EI au 1^{er} cycle de la modélisation uniquement en documentant la durée de résolution des EI modélisés et la durée de séjour des GHM mobilisés pour la valorisation ?
37. Concernant les coûts de transport :

- a. Pourriez-vous préciser si vous avez pris en compte pour la valorisation des transports par ambulance ?
- b. Pourriez-vous considérer une source plus récente pour l'estimation des coûts de transports ?

Explication de la question : à titre indicatif, la source suivante pourrait être mobilisée.

https://www.performance-publique.budget.gouv.fr/sites/performance_publique/files/files/documents/finances_publiques/revues_depenses/2016/RD2016_transports_sanitaires.pdf

- c. Pourriez-vous appliquer des coûts de transport pour le suivi (par exemple pour les consultations et examens d'imagerie) et les traitements post-progression ?

Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

38. Pourriez-vous préciser pourquoi l'intervalle de confiance à 90% est utilisé plutôt que celui à 95% pour définir les bornes testées dans les analyses de sensibilité ?
39. **Pourriez-vous préciser les paramètres associés à chaque distribution statistique associée à une variable intégrée dans les analyses de sensibilité ?** En particulier :
 - a. Pourriez-vous donner des détails sur les composantes (les paramètres) de la loi normale multivariée pour la SSP et la SPP ?
 - b. Dans la spécification des distributions des paramètres, pourriez-vous préciser pourquoi une distribution gamma a été associée aux utilités et préférée à une loi beta ?
 - c. Il semble manquer une distribution associée au LnHR de la comparaison indirecte, pourriez-vous préciser ce point ?
40. La variable durée de traitement n'est pas spécifiée dans les analyses probabilistes. Pourriez-vous préciser pourquoi ce paramètre a été exclu ?
41. **Pourriez-vous réaliser les analyses de sensibilité probabilistes en considérant un nombre de simulations permettant la stabilité du RDCR estimé (probablement n>1000) ?**
42. Pourriez-vous préciser le pourcentage de simulations de l'analyse de sensibilité probabiliste dans lesquelles l'association atezolizumab+nab-paclitaxel est dominée ? Les graphiques présentés ne semblent pas correspondre à ce qui est indiqué page 99, à savoir que l'association est dominée dans une seule simulation.

Il est attendu que l'intégralité des analyses de sensibilité supplémentaires demandées au fil des questions soient produites lorsque cela est jugé pertinent en fonction de la réponse à la question posée. Le tableau ci-dessous récapitule ces demandes.

Analyses souhaitées par rapport à la nouvelle analyse de référence demandée	Question correspondante
Analyse intégrant le traitement par anthracyclines si non introduites comme comparateur dans l'analyse de référence	3
Test des périodes d'application des HR selon la méthode <i>picewise</i> , pour la SSP et la SG	9
Analyse fondée sur une MAR conduite avec la méthode des polynômes fractionnaires	11
Test de différentes fonctions d'extrapolation pour la SSP et la SG	14
Scénario sans gain de SG pour atezolizumab+nab-paclitaxel	15
Test du temps d'application de la calibration de la SG et de la fonction d'extrapolation utilisée pour la calibration	16
Test de la méthode non retenue en analyse de référence pour l'estimation de la durée de traitement (TTD ou SSP)	19
Pondération des EI modélisés pour aboutir à 100% des EI observés	22
Valeur d'utilité par bras de traitement telle qu'observée dans l'essai IMpassion 130	27

Valeur de désutilité liée aux EI estimée dans l'essai IMpassion 130	28
Absence de désutilité liée aux EI	30
Poids/surface corporelle spécifique aux patients français et hypothèse de perte totale des reliquats	32

Analyse d'impact budgétaire

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

Choix structurants

43. Pourriez-vous préciser la définition des deux populations modélisées dans l'AIB ? Pourriez-vous confirmer que la population « Population PD-L1 (IC1/2/3) » correspond bien à la population de l'indication d'atezolizumab+nab-paclitaxel et que la population « Patients PD-L1 < 0 et patients non testés » correspond au reste des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement avancé non résécable ou métastatique en 1^{re} ligne et dont les ont une expression de PD-L1 < 1% ou non testée qui est exclu de l'indication évaluée (mais semble néanmoins pertinente considérant l'AIB proposée) ?

Modélisation

44. Concernant le modèle de l'AIB :
- Pourriez-vous fournir un schéma récapitulatif du type de modélisation proposée ?
 - Pourriez-vous justifier l'absence de prise en compte de la prévalence dans la modélisation et le calcul de la taille de la population cible ?
 - Les hypothèses d'absence d'évolution de la population cible et de la population rejointe, aboutissant à une stabilité du flux de patients initiant un traitement au cours du temps interrogent quant à leur réalisme et à la cohérence à ce type de modèle choisit pour l'estimation de l'impact budgétaire du produit. Pourriez-vous préciser le rationnel derrière ces choix ?
45. Pourriez-vous détailler les hypothèses de calcul permettant de passer du tableau 5 présentant la part d'utilisation des traitements observée dans l'étude de marché et le tableau 7 présentant la part de marché modélisée dans l'AIB ?
Par ailleurs, il semble y avoir des erreurs de nommage dans les tableaux 9 et 10, pourriez-vous préciser ces points ?
46. **Pourriez-vous justifier la prise de part de marché immédiate de [REDACTED] dès la 1^{re} année de l'association d'atezolizumab+nab-paclitaxel ? Il est attendu dans les éléments d'explicitation la prise en compte de l'absence d'utilisation et d'AMM du nab-paclitaxel dans cette indication.**
47. **Pourriez-vous tester à minima :**
- un scénario considérant une diffusion progressive de l'association d'atezolizumab+nab-paclitaxel sur le marché ;**
 - un scénario avec une mise en œuvre progressive du test diagnostic PDL1 (modélisation d'une évolution conjointe des deux populations de l'AIB) ?**

Identification, mesure et valorisation des coûts

48. La mesure des ressources consommées semble fondée sur la population PD-L1 < 1% de l'essai IMpassion 130. Pourriez-vous préciser comment s'applique cette mesure pour la population « Patients PD-L1 < 0 et patients non testés » modélisée dans l'AIB ?

Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

49. Pourriez-vous préciser les calculs des économies engendrées par l'introduction d'atezolizumab+nab-paclitaxel sur le traitement des rechutes ?
50. Pourriez-vous présenter l'impact budgétaire annuel moyen par patient par sous-population (PDL1 < 0 et PD-L1 < 1%) ?
51. Pourriez-vous préciser le rationnel entourant la variation de $\pm 20\%$ en analyse de sensibilité pour le paramètre de 95% de patients pour lesquels est testé le diagnostic PDL1 ?
52. Pourriez-vous justifier les variations de $\pm 20\%$ pour l'ensemble des paramètres épidémiologiques ayant permis d'estimer la taille de la population cible ? Des données plus précises n'existent-elles pas ?
- 53. Les résultats du scénario explorant une distribution de parts de marché alternative n'ont pas été retrouvés. Il est attendu :**
 - a. que le scénario testé soit présenté (répartitions des parts de marché alternative envisagée présentée) ;
 - b. que les résultats de cette analyse soient présentés pour la nouvelle analyse de référence qui sera conduite.

Table des illustrations

Tableau 1: Alternatives thérapeutiques retenues en analyse de référence. Source : rapport technique de l'industriel.....	22
Tableau 2 : Caractéristiques des patients de l'essai IMpassion 130, de l'étude ESME et de la base de données Flatiron – Source : rapport technique de l'industriel.	25
Tableau 3 : Comparaison des patientes françaises de l'essai IMpassion 130 aux populations ITT et PDL-1. Source : rapport technique industriel.....	26
Tableau 4 : Caractéristiques et résultats de l'essai IMpassion 130. Source : rapport technique de l'industriel.	30
Tableau 5 : Test statistique de l'hypothèse de proportionnalité des risques. Source : rapport technique de l'industriel.	34
Tableau 6 : Survie Sans Progression – NMA modèle piecewise – HR vs atezolizumab+nab-paclitaxel. Source : rapport technique de l'industriel.	35
Tableau 7 : Survie globale – NMA modèle piecewise – HR vs atezolizumab+nab-paclitaxel. Source : rapport technique de l'industriel.	35
Tableau 8 : Critères d'ajustements AIC et BIC pour la survie sans progression IMpassion 130, population PD-L1+. Source : rapport technique de l'industriel.	38
Tableau 9 : Source des EI modélisés. Source : rapport technique de l'industriel.	43
Tableau 10 : EI sélectionnés et fréquence de survenue dans l'essai IMpassion 130. Source : rapport technique de l'industriel.	43
Tableau 11 : Fréquences de survenue des EI ajustées et modélisées. Source : rapport technique de l'industriel.	46
Tableau 12 : Valeurs d'utilité issues de l'essai IMpassion 130 par état de santé (matrice de pondération française). Source rapport : technique de l'industriel.	50
Tableau 13: Nombre de questionnaires EQ-5D disponibles au cours du temps dans l'essai IMpassion 130. Source : rapport technique de l'industriel.	51
Tableau 14 : Valorisation des EI en QALY. Source : rapport technique de l'industriel.	52
Tableau 15 : Synthèse des données de qualité de vie intégrées à la modélisation en analyse de référence. Source : rapport technique de l'industriel.	54
Tableau 16 : Répartition des traitements post-progression. Source : rapport technique de l'industriel.	56
Tableau 17 : Synthèse des coûts de traitements. Source : rapport technique de l'industriel.	57
Tableau 18 : Coûts d'administration pour le traitement administrés par voie intraveineuse. Source : rapport technique de l'industriel.	58
Tableau 19 : Coûts de suivi des patients et valorisation associée. Source : rapport technique de l'industriel.	59
Tableau 20 : Coûts des événements indésirables. Source : rapport technique de l'industriel.	60
Tableau 21 : Estimation d'un coût de fin de vie. Source : rapport technique de l'industriel.	61
Tableau 22 : Synthèse des coûts hebdomadaires intégrés dans la modélisation. Source : rapport technique de l'industriel.	61
Tableau 23 : Résultats d'efficience – analyse de référence. Source : rapport technique de l'industriel.	63
Tableau 24 : Résultats de l'analyse de coûts – analyse de référence. Source : rapport technique de l'industriel.	64
Tableau 25 : Résultats de santé – analyse de référence. Source : rapport technique de l'industriel.	64
Tableau 26 : Analyses en scénarios sur les choix et hypothèses de modélisation. Source : rapport technique de l'industriel.	64
Tableau 27 : Paramètres testés dans l'analyse de sensibilité déterministe et résultats associés. Source : rapport technique de l'industriel.	65
Tableau 28 : Paramètres et distributions associées à l'analyse de sensibilité probabiliste. Source : rapport technique de l'industriel.	67

Tableau 29 : Description du calcul de la population cible. Source : rapport technique de l'industriel.....	77
Tableau 30 : Projection de la population cible. Source : rapport technique de l'industriel.....	78
Tableau 31 : Résultats de l'étude de la prise en charge actuelle du cancer du sein triple négatif métastatique. Source : rapport technique de l'industriel.	79
Tableau 32 : Parts de marché pour le scénario sans atezolizumab – population PDL1≥1%. Source : rapport technique de l'industriel.....	81
Tableau 33 : Parts de marché pour le scénario sans atezolizumab – population PDL1≥1%. Source : rapport technique de l'industriel.....	82
Tableau 34 : Parts de marché pour le scénario sans atezolizumab – population PDL1<1%. Source : rapport technique de l'industriel.....	82
Tableau 35 : Parts de marché pour le scénario avec atezolizumab - population PDL1<1%. Source : rapport technique de l'industriel.....	83
Tableau 36 : Prix public toutes taxes comprises des traitements retenus dans l'AIB. Source : rapport technique de l'industriel.	84
Tableau 37 : Coût unitaire d'une administration par voie intraveineuse. Source : rapport technique de l'industriel.	85
Tableau 38 : Coût moyen d'un transport sanitaire. Source : rapport technique de l'industriel.....	85
Tableau 39 : Valorisation test IHC. Source : rapport technique de l'industriel.	86
Tableau 40 : Traitements consécutifs observés dans l'étude ESME. Source : rapport technique de l'industriel.	86
Tableau 41 : Coûts d'acquisition unitaires des traitement ultérieurs. Source : rapport technique de l'industriel.	87
Tableau 42 : Sources identifiées et actualisation du coût estimé des événements indésirables. Source : rapport technique de l'industriel.....	88
Tableau 43 : Consommations de ressources pour le suivi médical. Source : rapport technique de l'industriel.	90
Tableau 44 : Populations rejointes selon les scénarios comparés. Source : rapport technique de l'industriel.	92
Tableau 45 : Coûts annuels par patient par poste de coûts relatifs à chaque intervention. Source : rapport technique de l'industriel.....	93
Tableau 46 : Coûts totaux des scénarios comparés pour la population PD-L1 ≥1%. Source : rapport technique de l'industriel.	94
Tableau 47 : Coûts totaux des scénarios comparés pour la population PD-L1 <1%. Source : rapport technique de l'industriel.	96
Tableau 48 : Impact budgétaire par poste de coûts. Source : rapport technique de l'industriel.	98
Tableau 49 : Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les paramètres du modèle de l'AIB. Source : rapport technique de l'industriel.	100
Tableau 50 : Résultats des analyses de sensibilité en scénario. Source : rapport technique de l'industriel.	101

Table des figures

Figure 1 : Survie globale des patients traités en première ligne d'un cancer du sein triple négatif métastatique observée dans l'étude ESME (N = 2 797). Source : rapport technique de l'industriel.	20
Figure 2 : Structure du modèle. Source : rapport technique de l'industriel.	27
Figure 3 : Réseau complet considéré pour la méta-analyse. Source : rapport technique de l'industriel.	32
Figure 4 : Connexion du réseau complet de la méta-analyse à l'aide de la méthode MAIC. Source : rapport technique de l'industriel.	33
Figure 5 : Courbes Kaplan-Meier de la survie sans progression de la population PD-L1+ évaluée par l'investigateur (co-critère principal) lors de l'analyse principale. Source : rapport technique de l'industriel.	36
Figure 6 : Ajustement des distributions paramétriques aux courbes Kaplan-Meier de la survie sans progression du bras nab-paclitaxel - population PD-L1+. Source : rapport technique de l'industriel.	37
Figure 7 : Ajustement des distributions paramétriques aux courbes Kaplan-Meier de la survie sans progression du bras atezolizumab+nab-paclitaxel - population PD-L1+. Source : rapport technique de l'industriel.	37
Figure 8 : Extrapolation de la survie sans Progression dans l'essai IMpassion 130 – analyse de référence. Source : rapport technique de l'industriel.	38
Figure 9 : Courbes Kaplan-Meier de la survie globale de la population PD-L1+ (co-critère principal) lors de la seconde analyse intermédiaire au 02/01/2019. Source : rapport technique de l'industriel.	39
Figure 10 : Comparaison SSP et DDT extrapolées pour le paclitaxel. Source : rapport technique de l'industriel.	41
Figure 11 : Comparaison SSP et DDT extrapolées pour bevacizumab + paclitaxel. Source : rapport technique de l'industriel.	42
Figure 12 : Comparaison SSP et DDT extrapolées pour la capecitabine. Source : rapport technique de l'industriel.	42
Figure 13 : Réseau d'études incluses pour la MAR sur la tolérance. Source : annexes du rapport technique de l'industriel.	45
Figure 14 : Réseau de la MAR pour la tolérance après les comparaisons ajustées. Source : annexes du rapport technique de l'industriel.	45
Figure 15 : Résultats de la comparaison indirecte sur la tolérance. Source : rapport technique de l'industriel.	46
Figure 16 : Frontière d'efficience – analyse de référence. Source rapport technique de l'industriel.	63
Figure 17 : Diagramme de Tornado – analyse de référence. Source : rapport technique de l'industriel.	66
Figure 18 : Variation du RDCR en fonction du prix d'atezolizumab. Source : rapport technique de l'industriel.	67
Figure 19 : Nuage de points multi-options de l'analyse de sensibilité probabiliste – analyse de référence. Source : rapport technique de l'industriel.	68
Figure 20 : Courbe d'acceptabilité – analyse de référence. Source : rapport technique de l'industriel.	68
Figure 21 : Description de la population cible. Source : rapport technique de l'industriel.	76
Figure 22 : Modèle d'impact budgétaire. Source : rapport technique de l'industriel.	80
Figure 23 : Evolution annuelle des coûts totaux de chaque scénario comparé et de l'impact budgétaire. Source : rapport technique de l'industriel.	98
Figure 24 : Evolution annuelle de l'impact budgétaire. Source : rapport technique de l'industriel.	99
Figure 25 : Diagramme de Tornado de l'analyse de sensibilité déterministe. Source : rapport technique de l'industriel.	101

Documents support de l'analyse critique

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

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

- Rapport technique « Analyse de l'efficacité de TECENTRIQ (atezolizumab) 840 mg en association à nab-paclitaxel en 1^{re} ligne du traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement avancé non résecable ou métastatique dont les tumeurs ont une expression de PD-L1 \geq 1% » (version septembre 2019) ;
- Version électronique du modèle d'efficacité au format Excel (version septembre 2019) ;
- Rapport technique « Analyse de l'impact budgétaire de TECENTRIQ (atezolizumab) 840 mg dans le mTNBC » (version septembre 2019) ;
- Version électronique du modèle d'impact budgétaire au format Excel (version septembre 2019) ;
- Rapport technique « Analyse de l'efficacité de TECENTRIQ (atezolizumab) 840 mg en association à nab-paclitaxel en 1^{re} ligne du traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement avancé non résecable ou métastatique dont les tumeurs ont une expression de PD-L1 \geq 1% » (version janvier 2020) ;
- Version électronique du modèle d'efficacité au format Excel (version janvier 2020) ;
- Rapport technique « Analyse de l'impact budgétaire de TECENTRIQ (atezolizumab) 840 mg dans le mTNBC » (version janvier 2020) ;
- Version électronique du modèle d'impact budgétaire au format Excel (version janvier 2020) ;
- Réponses aux questions techniques adressées le 11 décembre 2019.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Bibliographies du rapport technique sur l'analyse de l'efficacité et du rapport technique sur l'analyse d'impact budgétaire.

Bibliographie

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

~



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

N° ISBN : 978-2-11-155627-0